

Aus dem  
Katharinenhospital Stuttgart  
Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Tübingen

Untersuchung der Biomarker Interferon-gamma induziertes  
Protein 10 (IP-10) und CXC-Motiv-Chemokinrezeptor 3  
(CXCR3) im Plasma nierentransplantierte Patienten in den  
ersten fünfzehn Monaten nach Transplantation

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen

vorgelegt von

Hubel, geb. Rajakariyar, Silvia

2020

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. E. Wieland  
2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. E. Sturm, Ph.D.

Tag der Disputation: 25.08.2020

Meinen Eltern, meinem Ehemann Gero und unserem Sohn  
Jonathan

# Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Nierentransplantation.....	1
1.2	Das spezifische Immunsystem.....	2
1.2.1	T-Lymphozyten.....	2
1.2.2	B-Lymphozyten.....	3
1.3	Humanes Leukozytenantigen-System (HLA-System).....	4
1.4	Das unspezifische Immunsystem.....	4
1.4.1	Interferon-gamma.....	4
1.4.2	Chemokine.....	5
1.5	Interferon-gamma induziertes Protein (IP-10).....	5
1.6	CXC-Motiv-Chemokinrezeptor 3 (CXCR3).....	6
1.7	Immunsuppressive Therapie.....	6
1.7.1	Induktionstherapie.....	7
1.7.1.1	Basiliximab.....	7
1.7.1.2	Anti-T-Lymphozyten-Globuline (ATG).....	7
1.7.1.3	Rituximab.....	7
1.7.2	Erhaltungstherapie.....	8
1.7.2.1	Tacrolimus.....	8
1.7.2.2	Mycophenolsäure.....	8
1.7.2.3	Prednisolon.....	8
1.8	Transplantationsimmunologie.....	9
1.8.1	HLA-Mismatch.....	9
1.8.2	Crossmatch.....	9
1.8.3	Panel-reaktive Antikörper.....	10
1.8.4	Donorspezifische Antikörper.....	10
1.9	Komplikationen.....	11
1.9.1	Akute Abstoßung.....	11
1.9.1.1	Zelluläre Abstoßung und Therapie.....	11
1.9.1.2	Humorale Abstoßung und Therapie.....	12
1.9.1.3	Borderline Abstoßung.....	13
1.9.2	Chronische Transplantatnephropathie.....	13
1.9.3	Infektionen.....	13
1.10	Grundprinzip des angewendeten Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA) Verfahrens.....	14
1.11	Fragestellung der Arbeit.....	14
2	Material und Methoden.....	16
2.1	Einführung des Studienkollektivs.....	16
2.1.1	Rekrutierung der Patienten.....	16
2.1.2	Erfassung der persönlichen und klinischen Patientendaten.....	17
2.2	Angewendete immunsuppressive Therapie.....	19
2.2.1	Induktionstherapie.....	19
2.2.2	Erhaltungstherapie.....	20
2.3	Sicherung einer Abstoßung.....	21
2.4	Laborchemische Untersuchungen.....	22
2.4.1	Konzentrationsbestimmung von IP-10 mittels ELISA.....	23
2.4.1.1	Verwendete Geräte und Materialien.....	23

2.4.1.2	Notwendige Vorarbeiten.....	23
2.4.1.3	Probenvorbereitung und Herstellung der Standardreihen.....	24
2.4.1.4	ELISA.....	25
2.4.1.5	Auswertung und Zuverlässigkeit der angewendeten Methode.....	26
2.4.2	Konzentrationsbestimmung von sCXCR3 mittels ELISA.....	26
2.4.2.1	Verwendete Geräte und Materialien.....	26
2.4.2.2	Notwendige Vorarbeiten.....	27
2.4.2.3	Probenvorbereitung und Herstellung der Standardreihen.....	27
2.4.2.4	ELISA.....	28
2.4.2.5	Auswertung und Zuverlässigkeit der angewendeten Methode.....	29
2.5	Statistische Analyse und verwendete Programme.....	29
2.6	Votum der Ethikkommission.....	30
2.7	Zielsetzung der Arbeit.....	30
3	Ergebnisse.....	32
3.1	Auswertung der persönlichen und klinischen Patientendaten.....	32
3.2	Verlauf der Biomarker IP-10 und sCXCR3 im ersten Jahr nach Transplantation	33
3.3	Korrelation zwischen IP-10 und sCXCR3.....	34
3.4	Assoziation verschiedener Einflussgrößen mit der Konzentration von IP-10 und sCXCR3.....	35
3.4.1	Geschlecht.....	35
3.4.2	Alter bei Studieneintritt.....	37
3.4.3	Art der Nierenspende.....	37
3.4.4	Induktionstherapie.....	40
3.4.5	AB0-Kompatibilität.....	42
3.4.6	Panel-reaktive Antikörper.....	43
3.4.7	Donorspezifische Antikörper vor Transplantation.....	45
3.4.8	Retransplantation.....	47
3.4.9	Präemptive Transplantation, HLA-Mismatch und delayed graft function....	49
3.5	Assoziation der Konzentration von IP-10 und sCXCR3 mit einem klinischen Ereignis.....	49
3.5.1	Bildung von de novo donorspezifischen Antikörpern.....	49
3.5.2	Funktionsverschlechterung der Transplantatniere.....	51
3.5.3	Abstoßung.....	52
3.5.4	Infektion.....	58
3.6	Korrelation von IP-10 und sCXCR3 mit der glomerulären Filtrationsrate.....	58
3.7	Korrelation von IP-10 und sCXCR3 mit der angewendeten immunsuppressiven Therapie.....	59
4	Diskussion.....	62
4.1	Verlauf der Biomarker IP-10 und sCXCR3 im ersten Jahr nach Transplantation und Korrelation zwischen IP-10 und sCXCR3.....	62
4.2	Assoziation verschiedener Einflussgrößen mit der Konzentration von IP-10 und sCXCR3.....	63
4.2.1	Geschlecht und Alter.....	63
4.2.2	Art der Nierenspende.....	63
4.2.3	Induktionstherapie.....	64
4.2.4	AB0-Kompatibilität.....	65
4.2.5	Panel-reaktive Antikörper.....	66
4.2.6	Donorspezifische Antikörper vor Transplantation.....	66

4.2.7 Retransplantation.....	68
4.2.8 Präemptive Transplantation, HLA-Mismatch und delayed graft function....	68
4.3 Assoziation der Konzentration von IP-10 und sCXCR3 mit einem klinischen Ereignis.....	69
4.3.1 Bildung von de novo donorspezifischen Antikörpern.....	69
4.3.2 Funktionsverschlechterung der Transplantatniere.....	70
4.3.3 Abstoßung.....	71
4.3.4 Infektion.....	75
4.4 Korrelation von IP-10 und sCXCR3 mit der glomerulären Filtrationsrate.....	76
4.5 Korrelation von IP-10 und sCXCR3 mit der angewendeten immunsuppressiven Therapie.....	76
4.6 Schlussfolgerung.....	77
5 Zusammenfassung.....	78
6 Literaturverzeichnis.....	79
7 Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift.....	95
8 Veröffentlichungen.....	96
9 Danksagung.....	97

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Verlauf von IP-10 im ersten Jahr nach Transplantation.....	33
Abbildung 2: Verlauf von sCXCR3 im ersten Jahr nach Transplantation.....	34
Abbildung 3: Anteil Männer und Frauen der Studie.....	35
Abbildung 4: Anteil der Verstorbenennieren- und Lebendnierentransplantationen.....	37
Abbildung 5: Anteil der angewendeten Induktionstherapien.....	40
Abbildung 6: Anteil der AB0-kompatiblen und AB0-inkompatiblen Transplantationen	42
Abbildung 7: Anteil der Patienten mit und ohne PRA.....	43
Abbildung 8: IP-10 Konzentration ohne (Nein) und mit (Ja) PRA.....	44
Abbildung 9: Anteil der Patienten mit und ohne DSA vor Transplantation.....	45
Abbildung 10: IP-10 Konzentration ohne (Nein) und mit (Ja) DSA vor Transplantation .....	46
Abbildung 11: Anteil der Erst- und Retransplantationen.....	47
Abbildung 12: IP-10 Konzentration bei Ersttransplantation (Nein) und Retransplantation (Ja).....	48
Abbildung 13: IP-10 Konzentration ohne (Nein) und mit (Ja) dnDSA.....	50
Abbildung 14: IP-10 Konzentration ohne (Nein) und mit (Ja) einer Funktionsverschlechterung.....	51
Abbildung 15: IP-10 Konzentration ohne (Nein) und mit (Ja) einer Abstoßung.....	53
Abbildung 16: Patienten ohne Abstoßung bei unterschiedlichen IP-10 im ersten Intervall .....	54
Abbildung 17: ROC-Kurve IP-10 Messung im ersten Intervall und Abstoßung.....	55
Abbildung 18: ROC-Kurve IP-10 Messung im ersten Intervall in Bezug auf Abstoßung und Transplantation einer Verstorbenenniere.....	55
Abbildung 19: ROC-Kurve IP-10 Messung im ersten Intervall in Bezug auf Abstoßung und Retransplantation.....	56
Abbildung 20: ROC-Kurve IP-10 Messung im ersten Intervall in Bezug auf Abstoßung und PRA.....	56
Abbildung 21: Patienten ohne Abstoßung bei unterschiedlichen sCXCR3 im ersten Intervall.....	58

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien der Studie.....	17
Tabelle 2: Erfassungszeitpunkte der klinischen Daten.....	18
Tabelle 3: Zieltalspiegel Tacrolimus.....	20
Tabelle 4: Dosisschema Prednisolon.....	21
Tabelle 5: Banff-Klassifikation.....	22
Tabelle 6: Verdünnungsreihen der Standards 1 bis 7 für IP-10.....	25
Tabelle 7: Verdünnungsreihen der Standards 1 bis 7 für sCXCR3.....	28
Tabelle 8: Klinische Daten der Patienten.....	32
Tabelle 9: Korrelation zwischen IP-10 und sCXCR3 im ersten Jahr nach Transplantation .....	34
Tabelle 10: IP-10 Konzentration bei Männern und Frauen.....	36
Tabelle 11: sCXCR3 Konzentration bei Männern und Frauen.....	36
Tabelle 12: Korrelation zwischen IP-10 und Alter bei Studieneintritt.....	37
Tabelle 13: Korrelation zwischen sCXCR3 und Alter bei Studieneintritt.....	37
Tabelle 14: IP-10 Konzentration und Art der Nierenspende.....	38
Tabelle 15: Konzentrationsänderung von IP-10 bei Verstorbennierenspende.....	39
Tabelle 16: Konzentrationsänderung von IP-10 bei Lebendspende.....	39
Tabelle 17: sCXCR3 Konzentration und Art der Nierenspende.....	40
Tabelle 18: IP-10 Konzentration und die Induktionstherapie (Basiliximab und ATG).....	41
Tabelle 19: sCXCR3 Konzentration und die Induktionstherapie (Basiliximab und ATG) .....	41
Tabelle 20: IP-10 Konzentration und AB0-Kompatibilität.....	42
Tabelle 21: sCXCR3 Konzentration und AB0-Kompatibilität.....	43
Tabelle 22: Korrelation zwischen IP-10 im ersten Intervall und PRA.....	45
Tabelle 23: sCXCR3 Konzentration und PRA.....	45
Tabelle 24: sCXCR3 Konzentration und DSA vor Transplantation.....	47
Tabelle 25: sCXCR3 Konzentration und Erst- und Retransplantation.....	48
Tabelle 26: sCXCR3 Konzentration und dnDSA.....	50
Tabelle 27: sCXCR3 Konzentration und Funktionsverschlechterung.....	52
Tabelle 28: sCXCR3 Konzentration und Abstoßung.....	57
Tabelle 29: Korrelation zwischen IP-10 und der glomerulären Filtrationsrate.....	59
Tabelle 30: Korrelation zwischen sCXCR3 und der glomerulären Filtrationsrate.....	59
Tabelle 31: Korrelation zwischen IP-10 und Konzentration von Tacrolimus und Mycophenolsäure und Prednisolondosis.....	60
Tabelle 32: Korrelation zwischen sCXCR3 und Konzentration von Tacrolimus und Mycophenolsäure und Prednisolondosis.....	60
Tabelle 33: IP-10 Konzentration und die Induktionstherapie (Basiliximab und Rituximab).....	61
Tabelle 34: sCXCR3 Konzentration und die Induktionstherapie (Basiliximab und Rituximab).....	61



## Abkürzungsverzeichnis

### A

APC	Antigen-präsentierende-Zelle
ATG	Anti-T-Lymphozyten-Globuline
AUC	Area under the curve

### C

CD	Cluster of Differentiation
CMV	Zytomegalievirus
CXCL9	CXC Motiv-Chemokin 9
CXCL10	CXC Motiv-Chemokin 10
CXCL11	CXC Motiv-Chemokin 11
CXCR3	CXC-Motiv-Chemokinrezeptor 3

### D

DNA	deoxyribonucleic acid, deutsch: Desoxyribonukleinsäure
dnDSA	de novo donorspezifische Antikörper
DSA	donorspezifische Antikörper

### E

ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
et al.	et alii/ et aliae, deutsch: und andere

### F

FVS	Funktionsverschlechterung
-----	---------------------------

### G

GFR	glomeruläre Filtrationsrate
-----	-----------------------------

### H

HLA	Humanes Leukozytenantigen
-----	---------------------------

**I**

Il-2	Interleukin-2
IP-10	Interferon-gamma induziertes Protein 10
i. v.	intravenös
IVIG	intravenöse Immunglobuline

**K**

KI	Konfidenzintervall
----	--------------------

**M**

MHC	Haupthistokompatibilitätskomplex
-----	----------------------------------

**N**

NWG	Nachweisgrenze
NGAL	Neutrophilengelatinase-assoziiertes Lipocalin

**P**

p. o.	per os
PRA	Panel-reaktive Antikörper

**R**

RNA	ribonucleic acid, deutsch: Ribonukleinsäure
ROC	Receiver Operating Characteristic

**S**

sCD26	soluble CD26, deutsch: lösliches CD26
sCD30	soluble CD30, deutsch: lösliches CD30
sCXCR3	soluble CXCR3, deutsch: lösliches CXCR3

**T**

TMB	Tetramethylbenzidin
-----	---------------------

# 1 Einleitung

Eine Nierentransplantation ist das angestrebte Ziel vieler Patienten mit einer dialysepflichtigen terminalen Niereninsuffizienz. Nach der Transplantation ist jedoch die oft lange Krankheitsgeschichte nicht abgeschlossen. Vielmehr stellen sich nun neue Herausforderungen an den Patienten und das betreuende medizinische Team. Es geht vor allem darum akute Komplikationen wie Abstoßungen früh zu erkennen, adäquat zu behandeln und eine stabile Nierenfunktion über viele Jahre zu erhalten, um eine erneute Dialysepflichtigkeit abzuwenden. Mithilfe von Immunsuppressiva wird versucht eine Abwehrreaktion des Empfängers gegen das neue Organ zu unterbinden. Die gängige in Europa eingesetzte Triple-Therapie besteht aus einem Calcineurininhibitor, einem Lymphozytenantagonisten und einem Kortikosteroid. Bis dato dienen vor allem ein Anstieg des Serumkreatinins und eine neue oder zunehmende Proteinurie als Parameter für eine Verschlechterung der Nierenfunktion und die invasive Nierenbiopsie zur histologischen Sicherung des akuten Geschehens [45, 144]. Neuere Studien zeigen, dass auch andere Parameter wie der Biomarker Interferon-gamma induziertes Protein 10 (IP-10) sich dafür eignen könnten, Komplikationen wie akute Abstoßungen frühzeitig zu detektieren und so eine gute nicht invasive Ergänzung für das posttransplantationäre Monitoring darstellen.

## 1.1 Nierentransplantation

Im Jahr 2018 wurden in Deutschland insgesamt 2291 Nieren transplantiert. Die durchschnittliche Wartezeit beträgt aktuell sechs Jahre [142]. Derzeit haben etwa 80 000 Bundesbürger eine terminale Niereninsuffizienz und sind dialysepflichtig [143]. Davon befindet sich circa ein Zehntel (7500) auf der Warteliste für eine Spenderniere [142]. Zur terminalen Niereninsuffizienz führen in Deutschland vorrangig folgende Erkrankungen: Diabetische Nephropathie

(34%), vaskuläre hypertensive Nephropathien (24%), primäre und sekundäre Glomerulonephritiden (13%), chronisch tubulointerstitielle Erkrankungen (8%) und polyzystische Nierenerkrankungen (5%) [141]. Dabei stellt eine Nierentransplantation die beste Therapie einer Niereninsuffizienz dar. Dialysepflichtige Patienten haben im Vergleich zu Nierengesunden eine deutlich höhere Mortalität und Morbidität. Mehrere Studien belegen, dass nach einer Transplantation die Lebenserwartung und Lebensqualität entscheidend verbessert werden konnten [41, 98, 99].

Die allogene Nierentransplantation kann sowohl in Form einer Leichenorgantransplantation als auch in Form einer Lebendnierentransplantation durchgeführt werden, da die Nieren paarig angelegt sind und eine Einzelniere für eine adäquate Nierenfunktion ausreichen kann. Wird das Organ vor Eintreten der Dialysepflichtigkeit verpflanzt, nennt man das eine präemptive Transplantation.

## **1.2 Das spezifische Immunsystem**

Das spezifische Immunsystem erkennt fremde Oberflächenstrukturen, die Antigene, von körperfremden Stoffen. Träger dieses Abwehrsystems sind die Lymphozyten, die T-Lymphozyten als zelluläre Komponente und die B-Lymphozyten als humorale Komponente [50]. Diese erkennen die fremden Oberflächenstrukturen direkt in nativer Form oder über Antigen-präsentierende-Zellen (APC). APCs präsentieren die Fragmente des Antigens über Humane-Leukozytenantigen-Moleküle (HLA-Moleküle) der Klasse I und II [57].

### **1.2.1 T-Lymphozyten**

T-Lymphozyten reifen im Thymus heran und sind ein Teil des zellulären Immunsystems. Sie binden an fremde Antigene über einen T-Zellrezeptor.

Diese Antigene müssen ihnen über APCs präsentiert werden. Eine Stabilisierung dieser Bindung und Aktivierung der T-Lymphozyten erfolgt durch weitere Oberflächenproteine wie zum Beispiel die CD-Moleküle (Cluster of Differentiation). Hier unterstützen vor allem CD4- und CD8-Moleküle die Aktivierung der T-Lymphozyten [57]. Es werden vier Untergruppen von T-Lymphozyten unterschieden.

1. Zytotoxische T-Zellen leiten z. B. nach Aktivierung die Apoptose infizierter Zellen ein [50]. Sie weisen an ihrer Oberfläche CD8-Moleküle auf und werden durch Antigene, die über HLA-Moleküle der Klasse I präsentiert werden, aktiviert [57].
2. T-Helferzellen werden in Typ-1 und Typ-2 unterteilt. Typ-1-T-Helferzellen unterstützen die zelluläre Immunabwehr z. B. durch Ausschüttung von Zytokinen. Typ-2-T-Helferzellen fördern die Differenzierung von B-Zellen zu Plasmazellen und unterstützen so die humorale Immunabwehr [93]. Sie sind CD4+ und werden ausschließlich über Antigene aktiviert, die durch HLA-Moleküle der Klasse II präsentiert werden [57].
3. T-Supressor-Zellen (regulatorische T-Zellen) hemmen eine übersteigerte Immunreaktion und tragen unter anderem CD4-Moleküle auf ihrer Oberfläche [50].
4. Ein Teil der T-Lymphozyten differenzieren zu Gedächtniszellen.

### **1.2.2 B-Lymphozyten**

B-Lymphozyten reifen vor allem im Knochenmark heran und sind ein Teil des humoralen Immunsystems. Nach Antigenkontakt über den B-Zellrezeptor kommt es zur klonalen Expansion. Ein Teil der B-Lymphozyten differenzieren sich zu Plasmazellen, welche Antikörper gegen das jeweilige Antigen bilden. Diese Antikörper sind die lösliche Form des B-Zellrezeptors, zirkulieren frei im Blut und binden an die Antigene. Durch die Bildung von Antigen-Antikörper-

Komplexen wird u. a. das Komplementsystem aktiviert, was letztendlich zur Apoptose infizierter Zellen führt. Ein Teil der B-Lymphozyten differenzieren zu Gedächtniszellen [50].

### **1.3 Humanes Leukozytenantigen-System (HLA-System)**

Das HLA-System ist der menschliche Haupthistokompatibilitätskomplex (MHC) und wird in zwei Klassen unterteilt, Klasse-I- (HLA-A, -B, -C) und Klasse-II-Antigene (HLA-DP, -DQ, -DR). Klasse-I-Moleküle befinden sich auf der Oberfläche fast aller Zellen, Klasse-II-Moleküle hingegen nur auf APCs. Über diese Moleküle werden den Lymphozyten Fragmente körperfremder Proteine präsentiert. Nach Erkennen dieser Peptide als fremd werden Lymphozyten aktiviert und die infizierte Zelle abgebaut [55, 88, 113].

### **1.4 Das unspezifische Immunsystem**

Das unspezifische Immunsystem wehrt ohne vorherige Aktivierung Krankheitserreger wie Bakterien und Viren ab, indem es geläufige Oberflächenmerkmale erkennt, und es reagiert als erstes System gegen körperfremde Stoffe. Dabei werden fremde und infizierte Zellen über verschiedene Wege letztendlich durch Apoptose abgebaut. Hauptträger dieses Immunsystems sind die Granulozyten als zelluläre Komponente und das Komplementsystem, Lysozyme und Zytokine wie Interferone sowie Chemokine als humorale Komponente [50].

#### **1.4.1 Interferon-gamma**

Dieses Protein wird vor allem von aktivierten T-Lymphozyten und natürlichen Killerzellen sezerniert. Es steigert die Phagozytose von Erregern und infizierten

Körperzellen. Des Weiteren unterstützt Interferon-gamma die Immunabwehr, indem es Chemokine induziert [114].

### **1.4.2 Chemokine**

Chemokine sind kleine Proteine. Ihre Hauptaufgabe ist die Chemotaxis von Leukozyten. Sie werden u. a. bei einer Gewebeverletzung oder Infektion von Zellen des Immunsystems ausgeschüttet und durch die Bindung an Chemokinrezeptoren z. B. auf neutrophilen Granulozyten aktiviert. Nach Aktivierung locken sie weitere Abwehrzellen an den Ort der Verletzung oder Infektion um diese einzudämmen [3, 34, 140].

### **1.5 Interferon-gamma induziertes Protein (IP-10)**

IP-10 ist ein Chemokin, das von Zellen des Immunsystems wie Monozyten als Reaktion auf Interferon-gamma und eine Immunaktivierung sezerniert wird [85]. Aber auch nicht immunologische Zellen wie renale Tubuluszellen und Zellen des Mesangiums schütten IP-10 aus [32, 84]. IP-10 wirkt durch die Bindung an seinen Rezeptor, den CXC-Motiv-Chemokinrezeptor 3 (CXCR3) [19]. Es verstärkt die lokale Immunantwort, indem es zur Chemotaxis weiterer Leukozyten beiträgt, die Anheftung von T-Lymphozyten an Endothelzellen fördert, die T-Zellreifung im Knochenmark reguliert und die Angiogenese hemmt und spiegelt damit eine, insbesondere durch Typ-1-T-Helferzellen vermittelte, T-Zellaktivierung wider [6, 31]. Es kann im Plasma oder Serum gemessen werden.

IP-10 wird auch mit anderen Erkrankungen, die mit einer Aktivierung des Immunsystems assoziiert sind, in Verbindung gebracht wie zum Beispiel Rheumatoide Arthritis, Multiple Sklerose und Diabetes Typ-1 [25, 40, 121]. In Zusammenhang einer Immunaktivierung nach einer Organtransplantation und

einer akuten Abstoßung wurden ebenfalls erhöhte Konzentrationen für IP-10 sowohl im Blut als auch in einer Gewebeprobe nachgewiesen [2, 33, 66, 107]. In der Literatur ist es auch unter dem Namen CXC-Motiv-Chemokin 10 (CXCL10) anzutreffen.

## **1.6 CXC-Motiv-Chemokinrezeptor 3 (CXCR3)**

CXCR3 ist ein Rezeptor, der sich vor allem auf aktivierten T-Lymphozyten und natürlichen Killerzellen befindet, aber auch auf Epithel- und Endothelzellen. Dieser Rezeptor bindet neben IP-10 auch weitere Chemokine wie CXC-Motiv-Chemokin 9 (CXCL9) und CXC-Motiv-Chemokin 11 (CXCL11), die wiederum vorrangig von verschiedenen immunologischen und nicht immunologischen Zellen gebildet werden und verschieden Interferon-gamma abhängig sein [21, 44]. Durch die Bindung an CXCR3 wird intrazellulär eine Kaskade ausgelöst, die unter anderem über die oben beschriebene Chemotaxis zu einer Typ-1-T-Helferzellen vermittelten Immunantwort führt [18, 104, 120]. Im Plasma oder Serum kann es als löslicher Rezeptor (sCXCR3) gemessen werden.

## **1.7 Immunsuppressive Therapie**

Eine immunsuppressive Therapie ist unverzichtbar um nach einer Organtransplantation eine Abstoßungsreaktion zu verhindern. Jedoch muss ein Gleichgewicht gefunden werden zwischen einer Über- und einer Unterimmunsuppression. Eine Überimmunsuppression erhöht das Infektionsrisiko des Patienten und das Risiko für maligne Erkrankungen. Eine Unterimmunsuppression birgt die Gefahr einer Rejektion bis hin zum Organversagen [17].

Die immunsuppressive Therapie wird mit einer Induktionstherapie eingeleitet und in Form einer Erhaltungstherapie fortgesetzt.



## **1.7.1 Induktionstherapie**

### **1.7.1.1 Basiliximab**

Basiliximab ist ein monoklonaler Antikörper gegen den Interleukinrezeptor 2 (IL-2-Rezeptor). Der Rezeptor befindet sich auf der Oberfläche von aktivierten T-Lymphozyten. Durch die Bindung von Basiliximab an den Rezeptor wird die weitere Aktivierung von T-Lymphozyten verhindert und so auch die Abwehrreaktion gegen das Transplantat vermindert [97]. In einigen Arbeiten wurde wiederholt beschrieben, dass nach Induktion mit Basiliximab das Risiko für eine akute Rejektion signifikant gemindert werden konnte [9, 97, 116].

### **1.7.1.2 Anti-T-Lymphozyten-Globuline (ATG)**

Hierbei handelt es sich um polyklonale Antikörper, die sich gegen T-Lymphozyten richten. Sie führen zu einer Depletion der Lymphozyten. Das Auftreten einer akuten Rejektion nach Transplantation soll hiermit verhindert werden. ATGs werden vorrangig bei Patienten mit einem erhöhten immunologischen Risiko wie vorhandene Vortransplantationen verwendet, da aufgrund ihrer stärkeren immunsuppressiven Wirkung im Vergleich zu Basiliximab die Gefahr für Infekte wie zum Beispiel für einen Harnwegsinfekt deutlich höher ist [13, 27, 62, 109].

Außer zur Induktionstherapie werden sie auch zur Therapie einer akuten Rejektion eingesetzt [8, 131].

### **1.7.1.3 Rituximab**

Rituximab ist ein monoklonaler Antikörper gegen B-Lymphozyten. Er richtet sich gegen das Oberflächenmolekül CD20 auf B-Lymphozyten, sodass folglich weniger Antikörper zur humoralen Immunabwehr gebildet werden können. Angewendet wird Rituximab in der renalen Transplantationsmedizin präoperativ

bei ABO-inkompatiblen Transplantationen und bei Patienten mit Nachweis von Panel-reaktiven Antikörpern (PRA) oder donorspezifischen Antikörpern (DSA) um das Risiko für eine humorale Abstoßung zu minimieren [112].

## **1.7.2 Erhaltungstherapie**

### **1.7.2.1 Tacrolimus**

Tacrolimus gehört zur Gruppe der Calcineurininhibitoren und hemmt durch Bindung an Calcineurin die IL-2 induzierte Aktivierung der T-Lymphozyten. Dadurch wird die zelluläre Rejektion durch fehlende Aktivierung zytotoxischer T-Lymphozyten, aber auch die humorale Rejektion durch B-Lymphozyten verhindert, da die Aktivierung über Typ-2-T-Helferzellen entfällt [72]. Tacrolimus ist jedoch nephrotoxisch und führt in einigen Fällen, vor allem bei einer Überdosierung, zu einer akuten Tubulusnekrose, die in der Regel reversibel ist [49, 95]. Ferner ist unter einer Therapie mit Tacrolimus das Risiko für die Entstehung eines insulinpflichtigen Posttransplantationsdiabetes erhöht [133].

### **1.7.2.2 Mycophenolsäure**

Mycophenolsäure ist ein Purinantimetabolit, der ebenfalls auf Ebene der Lymphozyten in das Immunsystem eingreift, indem es ihre DNA-Synthese hemmt. Die immunsuppressive Wirkung wird durch die selektive Proliferationshemmung von T- und B-Lymphozyten und deren Folgen erreicht [75, 132].

### **1.7.2.3 Prednisolon**

Prednisolon gehört zur Gruppe der Kortikosteroide und ist ein synthetisches Glukokortikoid.

Es hemmt über verschiedene Wirkmechanismen sowohl die zelluläre als auch die humorale Immunantwort [72].

## **1.8 Transplantationsimmunologie**

Nach einer Transplantation würde ohne eine immunsuppressive Therapie das Immunsystem des Empfängers die gespendete Niere abstoßen. Der Körper wertet die neue Niere als fremd und mobilisiert seine Abwehrzellen. Die Erkennung als körperfremd erfolgt nach einer Nierentransplantation vor allem über die HLA-A- und -B-Moleküle der Klasse I und HLA-DR-Moleküle der Klasse II. Dies führt dann über die Aktivierung von Lymphozyten zu einer akuten Rejektion [17, 117, 123].

### **1.8.1 HLA-Mismatch**

Vor Transplantation erfolgt ein sogenanntes HLA-Mismatch um zu untersuchen inwiefern Empfänger und Spender bezüglich ihrer HLA-Merkmale übereinstimmen. Je weniger Mismatches vorhanden sind, das heißt je mehr Übereinstimmungen, desto weniger Rejektionen gibt es im Verlauf und desto besser ist das langfristige Transplantatüberleben [137].

### **1.8.2 Crossmatch**

Des Weiteren wird direkt vor Transplantation ein Crossmatch durchgeführt, indem Empfängerserum gegen Spenderlymphozyten inkubiert wird. Wenn im Serum des Empfängers Antikörper gegen die HLA-Moleküle der Spenderlymphozyten vorhanden sind, gilt der Test als positiv. Dies ist der Fall, wenn mehr als 20 % der Lymphozyten des Spenders durch die Antikörper abgebaut werden. Bei einem positiven Crossmatch wird die

Nierentransplantation in der Regel nicht durchgeführt, da es postoperativ zu einer hyperakuten Abstoßung kommen würde [1, 4].

### **1.8.3 Panel-reaktive Antikörper**

Von allen Patienten, die sich auf der Warteliste für ein Spenderorgan befinden, wird in regelmäßigen Abständen ein Screening auf PRA durchgeführt. Hierbei wird das Serum des potenziellen Organempfängers gegen Lymphozyten der Allgemeinbevölkerung untersucht, um auszuschließen, dass Antikörper gegen eine Standard-HLA-Verteilung vorliegen. Heute verwendet man vermehrt den errechneten PRA, der auf einer Datenbank von Eurotransplant und einem Rechenprogramm beruht auf Basis von Wahrscheinlichkeiten der in Europa vorliegenden HLA-Verteilung. PRA entstehen durch immunisierende Ereignisse wie Vortransplantation, Bluttransfusion und Schwangerschaft. Je mehr Antikörper nachgewiesen werden können desto schwieriger ist es ein passendes Organ zu finden und desto höher ist auch das Risiko für eine spätere humorale Abstoßung [36, 64, 86].

### **1.8.4 Donorspezifische Antikörper**

DSA sind spezifisch gegen Antigene des Transplantats gerichtete Antikörper. Sie können vor einer Transplantation vorliegen oder sich nach einer Transplantation neu entwickeln, sogenannte de novo donorspezifische Antikörper (dnDSA). Im DSA-Screening werden diese Antikörper detektiert. Es handelt sich überwiegend um Antikörper gegen HLA-Moleküle. Non-HLA-Antikörper machen einen kleineren Teil aus [103].

## **1.9 Komplikationen**

Die zwei gefürchteten Komplikationen nach Transplantation sind die Abstoßung und die Infektion. Sie gehen beide in der Regel mit einer Funktionsverschlechterung (FVS) der Transplantatniere einher. Darunter versteht man einen Anstieg des Kreatininwertes um 0,3 mg/dl in den letzten 48 Stunden oder ein Anstieg des Vorwertes um das 1,5-Fache innerhalb einer Woche. Eine Abnahme der Urinausscheidung auf weniger als 0,5 ml/kg Körpergewicht pro Stunde für mindestens sechs Stunden wird ebenfalls als eine Funktionsverschlechterung eingestuft [78, 144].

### **1.9.1 Akute Abstoßung**

Nach der Transplantation gilt es die immunsuppressive Therapie so einzustellen, dass es zu keiner Abstoßung der neuen Niere kommt. Das Risiko für eine akute Rejektion ist vor allem in den ersten sechs Monaten erhöht. Unterschieden werden zwei Formen der Abstoßung, die zelluläre und humorale [96]. Zur histologischen Sicherung der Rejektion wird eine Nierenbiopsie angestrebt. Die Beurteilung erfolgt nach der Banff-Klassifikation [45,106].

In einigen Arbeiten wurde bereits beschrieben, dass es eine Korrelation zwischen akuten Abstoßungen und dem langfristigen Transplantatüberleben gibt [12, 15].

#### **1.9.1.1 Zelluläre Abstoßung und Therapie**

Durch Aktivierung der T-Lymphozyten kommt es zur zellulären Abstoßung. T-Lymphozyten binden über ihren T-Zellrezeptor entweder an Spender-HLA-Moleküle mit fremden Peptiden (direkter Aktivierungsweg) oder an eigene HLA-Moleküle, die Spenderpeptide präsentieren (indirekter Aktivierungsweg). Es werden dann vorwiegend CD8+ zytotoxische T-Lymphozyten aktiviert und damit

das Immunsystem gegen die Spenderniere mobilisiert. Da ebenfalls CD4+ T-Lymphozyten aktiviert werden, kommt es auch zur Stimulierung der humoralen Komponente des Immunsystems [26, 96]. Teile des unspezifisches Immunsystems wie Makrophagen spielen auch eine Rolle.

Bei Verdacht auf eine akute Rejektion wird in den meisten Fällen empirisch eine Steroidpulstherapie durchgeführt. Dabei werden 250 bis 500 mg Steroide pro Tag über einen Zeitraum von drei bis fünf Tagen appliziert. Die Erhaltungstherapie zum Beispiel mit einem Calcineurininhibitor wird erhöht und eine zeitnahe Nierenbiopsie zur histologischen Sicherung wird angestrebt.

Liegt eine steroidresistente Abstoßung oder ein erhöhtes immunologisches Risikoprofil vor, werden auch ATGs zur Abstoßungstherapie eingesetzt [8, 131].

#### **1.9.1.2 Humorale Abstoßung und Therapie**

Eine humorale Abstoßung ist in der in der frühen Phase nach Transplantation seltener und tritt vor allem dann auf, wenn in der Prätransplantatphase Antikörper gegen das Transplantat vorhanden sind in Form von Blutgruppenantikörpern, PRA oder DSA [127]. Mit zunehmendem Transplantationsalter steigt die Häufigkeit für eine Antikörper vermittelte Rejektion mit der Gefahr einer chronischen Transplantatnephropathie [29, 39, 103]. Die Antikörper reagieren direkt gegen HLA-Moleküle des Spenders, die sich überwiegend auf peritubulären Endothelzellen und auf Endothelzellen der glomerulären Kapillaren befinden. Aktivierte B-Lymphozyten differenzieren sich unter anderem zu Plasmazellen, die weitere Antikörper bilden [28].

Ein Teil der Transplantierten entwickelt im Verlauf de novo donorspezifische HLA-Antikörper, welche zu einer ausgeprägteren humoralen Rejektion führen als präexistente Antikörper [10, 14].

Um diese Antikörper zu depletieren und so das Fortschreiten der humoralen Abstoßung aufzuhalten, wird Rituximab appliziert oder es werden

Plasmaaustauschverfahren wie Plasmapheresen oder Immunabsorptionen durchgeführt. Im Anschluss an ein Plasmaaustauschverfahren werden in der Regel intravenöse Immunglobuline (IVIg) gegeben [94, 119].

### **1.9.1.3 Borderline Abstoßung**

Bei einer Borderline Abstoßung handelt es sich um eine Sonderform einer zellulären Abstoßung. Histopathologisch zeigt sich das Bild einer fokal milden Tubulitis ohne klinisch eindeutigen Hinweise für eine Abstoßung.

### **1.9.2 Chronische Transplantatnephropathie**

Die Nierenfunktion nimmt im Mittel um 2 % pro Jahr ab. Immunologische Ursachen wie rezidivierende Rejektionen und nicht immunologische Ursachen wie zum Beispiel ein schlecht eingestellter arterieller Hypertonus tragen dazu bei, dass die Transplantatnierenfunktion rascher abnimmt und eine erneute Dialysepflichtigkeit eventuell nicht abgewendet werden kann [12, 24].

### **1.9.3 Infektionen**

Infektionen sind gefürchtete Komplikationen nach einer Transplantation und oft die Folge der notwendigen Immunsuppression. Neben den geläufigen bakteriellen und viralen Infekten besteht jedoch auch die Gefahr für opportunistische Infektionen. Im ersten Monat nach Transplantation stehen bakterielle Infektionen wie Wundinfekte im Vordergrund. Im ersten halben Jahr kommen Virusinfekte wie die Zytomegalievirus-(CMV)Erkrankung oder die Polyomavirusinfektion [110] hinzu, aber auch Pilzinfektionen wie eine atypische Pneumonie durch *Pneumocystis carinii*. Nach dem ersten Jahr nimmt die Infektionshäufigkeit ab, da in den meisten Fällen bei stabiler Nierenfunktion die

Immunsuppression reduziert werden kann, sodass bei 70 bis 80 % der Transplantierten die Infektionsgefahr mit der Allgemeinbevölkerung gleich zu setzen ist. Patienten, die aufgrund von Rejektionen eine zusätzliche Immunsuppression in Form einer Abstoßungstherapie erhalten, haben weiterhin eine erhöhte Infektionsgefahr für opportunistische Infektionen [38, 76].

## **1.10 Grundprinzip des angewendeten Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA) Verfahrens**

In der vorliegenden Arbeit wurde das Prinzip eines sogenannten Sandwich-ELISAs angewendet um die Biomarker IP-10 und sCXCR3 im Blut zu messen. Dabei wurden in vitro an einer Mikrotiterplatte immobilisierte spezifische Antikörper gegen Antigene im Patientenplasma inkubiert. Wenn sich im Serum Moleküle des zu untersuchenden Antigens befanden, kam es zu dessen Bindung. Eine enzymatische Markierung an einem zusätzlich hinzugegebenen Antikörper, der über ein weiteres Epitop an das Antigen gebunden werden konnte, bewirkte eine Farbreaktion. Dieses Enzym katalysierte die genannte Farbreaktion eines Farbstoffsubstrats z. B. Tetramethylbenzidin (TMB). Es entstand ein blauer Farbstoff, der nach Zugabe von Schwefelsäure in eine gelbe Färbung umschlug, da hierdurch das Enzym gestoppt wurde. Diese Stoppreaktion brachte ein Signal hervor, welches photometrisch gemessen wurde [43].

## **1.11 Fragestellung der Arbeit**

Mit dieser Arbeit sollte überprüft werden, inwiefern die im Plasma gemessenen Konzentrationen für die Chemokine IP-10 und dessen Rezeptor sCXCR3 aussagekräftige und zuverlässige nicht invasive Biomarker für das Monitoring einer Immunaktivierung nach einer Nierentransplantation sein können. Insbesondere sollte die Eignung zur Risikoabschätzung einer Abstoßung und



die Eignung als diagnostisches Werkzeug zur Diagnose bzw. zum Ausschluss einer Abstoßung untersucht werden.

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Einführung des Studienkollektivs**

#### ***2.1.1 Rekrutierung der Patienten***

Diese Studie erfolgte in Zusammenarbeit des Transplantationszentrums Stuttgart mit dem Nephrologischen Zentrum in Stuttgart. Im Zeitraum vom 01.10.2013 bis zum 28.02.2017 wurden alle nierentransplantierten Patienten im Klinikum Stuttgart, sowohl nach Verstorbenenennieren- als auch nach Lebendnierentransplantation, gefragt, ob sie an der vorliegenden klinischen Studie teilnehmen möchten. Hierzu erfolgte eine schriftliche Aufklärung, die sowohl von der aufklärenden Person als auch vom Patienten, im Sinne eines Informed Consent, unterzeichnet wurde. Die Aufklärung beinhaltete die Beweggründe der Studie, die Studienbeschreibung, die Auswirkungen auf den teilnehmenden Patienten, den Hinweis auf die Entscheidungsfreiheit und auf die jederzeit mögliche Widerrufung der Teilnahme ohne Angabe von Gründen. Mit der Unterschrift stimmte der Patient der wissenschaftlichen Verwendung von Restgewebe zum Beispiel nach Nierenpunktionen, der wissenschaftlichen Verwendung von Urinproben, der Entnahme von zusätzlich 10 ml Blut bei jeder stationären oder ambulanten Blutentnahme, der unbefristeten Aufbewahrung von Gewebe-, Urin- und Blutproben und der Speicherung und Verwendung persönlicher und klinischer Daten in verschlüsselter Form zu. Die unterschriebenen Aufklärungen wurden in einem Studienordner aufbewahrt. Der Patient erhielt eine Kopie. Bei bestimmten Ausschlusskriterien war jedoch eine Teilnahme an der Studie nicht möglich (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien der Studie

Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Männer und Frauen über 18 Jahre</li> <li>● Einwilligungsfähige Patienten</li> <li>● Vorliegen einer schriftlichen Einwilligungserklärung</li> </ul>
Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Leukopenie &lt; 2500/<math>\mu</math>l</li> <li>● Thrombopenie &lt; 100000/<math>\mu</math>l</li> <li>● Schwangerschaft, Stillzeit</li> <li>● Debilität</li> <li>● fehlende Einwilligungserklärung</li> </ul>

### **2.1.2 Erfassung der persönlichen und klinischen Patientendaten**

An der Studie nahmen im oben genannten Zeitraum insgesamt 118 nierentransplantierte Patienten teil. Diese wurden über einen Zeitraum von fünfzehn Monaten nach Transplantation beobachtet.

In einer tabellarischen Datenbank wurden einmalig Basisdaten erfasst wie Geschlecht, Name, Geburtsdatum, Datum der Transplantation, kalte Ischämiezeit, warme Ischämiezeit, Frage nach früheren Transplantationen mit dem Datum der ersten Transplantation, Anzahl der Vortransplantationen, Alter bei Studieneintritt, Frage nach einer Lebendtransplantation und dem Beziehungsverhältnis zum Spender, ABO-Kompatibilität, HLA-Mismatch, Frage nach einer präemptiven Transplantation, CMV-Status von Spender und Empfänger, Frage nach postoperativen Plasmapheresen oder anderen Besonderheiten, renale Grunderkrankung des Empfängers, Frage nach einer statt gehalten Biopsie der Spenderniere vor Transplantation, postoperative delayed graft function, Zugehörigkeit zur Hochrisikogruppe, durchgeführte immunsuppressive Induktionstherapie und Nachweis von PRA oder DSA.

Zur Hochrisikogruppe zählte man, wenn eine oder mehr der folgenden Charakteristika zutrafen: delayed graft function, mehr als zwei Vortransplantationen, PRA über 15% im PRA-Screening, mehr als vier HLA-Mismatches oder dunkle Hautfarbe. Von einer delayed graft function, also einer

verzögerten Funktionsaufnahme des neuen Organs, ging man aus, wenn postoperativ mehr als ein Nierenersatzverfahren notwendig war.

Zusätzlich zu den oben genannten Basisdaten wurden zu verschiedenen Zeitpunkten, den sogenannten Visiten, folgende Punkte erfasst: Datum der Visite, Tagesdosis der Immunsuppressiva, Vorliegen eines Diabetes mellitus und ob dieser therapiert wurde, benötigte Dialysen, Nachweis einer Verschlechterung der Transplantatnierenfunktion, durchgeführte Biopsie mit Datum der Biopsie und histologischem Ergebnis nach Banff-Klassifikation, Leukopenie, Anämie, Vorliegen einer Infektion mit Erreger, Vorliegen einer Sepsis, Durchfall, Frage nach Verlust des Transplantates, aktueller stationärer Aufenthalt mit Grund und Zeitraum des Aufenthaltes und Auftreten von dnDSA.

Die Zeitpunkte der jeweiligen Visite sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Dabei wurde das Transplantationsdatum als Tag 0 definiert. Die Messung der Biomarker IP-10 und sCXCR3 erfolgte in vier verschiedenen Zeitintervallen. Das erste Intervall fasst Proben zwischen Woche zwei und vier nach Transplantation zusammen, das zweite Intervall zwischen Monat zwei und drei, das dritte Intervall zwischen Monat vier und sechs und das letzte Intervall zwischen Monat sieben und zwölf. Die entnommenen Proben wurden zur Verschlüsselung mit einem Patientencode und einer Studiennummer versehen und bei -80 °C im Zentralinstitut für klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin des Klinikums Stuttgart aufbewahrt. Wobei nicht von allen Patienten zu jeder Visite klinische Daten erhoben oder Proben gewonnen werden konnten.

Tabelle 2: Erfassungszeitpunkte der klinischen Daten

V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11	V12
T 1	T3 ±1T	T5 ±1T	T7 ±1T	T10 ±2T	T20 ±3T	T30 ±3T	2M ±7T	3M ±14T	4M ±14T	5M ±14T	6M ±14T

V = Visite, T = Tag, M = Monat

## **2.2 Angewendete immunsuppressive Therapie**

Die immunsuppressive Therapie des Studienkollektivs erfolgte nach dem Standard des Transplantationszentrums am Klinikum Stuttgart. Bei Verstorbenenierentransplantationen wurde die Immunsuppression am Tag der Transplantation begonnen. War eine Lebendspende mit erhöhtem immunologischen Risiko wie ABO-Inkompatibilität, Präsenz von PRA oder nach statt gehabten Vortransplantationen mit Nachweis von Antikörpern gegen das frühere Transplantat geplant, wurden die Patienten circa eine Woche vor Transplantation aufgenommen und es erfolgte eine spezifische Therapie mittels Plasmapheresen und Immunabsorptionen, um so vorhandene Antikörper gegen die Spenderniere zu eliminieren. Bei allen ABO-inkompatiblen Lebendspenden wurde circa 28 Tage vor Transplantation Rituximab ( $375 \text{ mg/m}^2$ ) zur Depletion der B-Lymphozyten gegeben. Lag der Antikörper-Titer unter 1:4 zwischen Empfänger und Spender konnte das Organ transplantiert werden. Postoperativ wurden regelmäßig die Titer kontrolliert und gegebenenfalls weitere Plasmapheresen oder Immunabsorptionen durchgeführt (Titer  $> 1:8$  in der ersten Woche; Titer  $> 1:16$  in der zweiten Woche). Bei unserem Patientenkollektiv waren in der Posttransplantationsphase keine weiteren Behandlungen notwendig.

### **2.2.1 Induktionstherapie**

Am Tag der Transplantation wurde bei den meisten Patienten mit 20 mg Basiliximab intravenös (i. v.) die Immunsuppression induziert. Eine erneute Gabe von 20 mg erfolgte am vierten postoperativen Tag.

Bei Patienten mit einem erhöhten immunologischen Risiko wurde eine Induktion mit ATG in einer Dosis von  $1,5 \text{ mg/kg}$  Körpergewicht/Tag durchgeführt. Postoperativ sollte diese Therapie unter täglichen Blutbildkontrollen für weitere vier Tage durchgeführt werden. Dabei durfte eine Kumulativdosis von 4,5 bis 6  $\text{mg/kg}$  Körpergewicht nicht überschritten werden.

Des Weiteren wurde am Transplantationstag mit der Erhaltungstherapie begonnen.

### **2.2.2 Erhaltungstherapie**

Die Erhaltungstherapie nach Nierentransplantation bestand aus Tacrolimus, Mycophenolsäure und Prednisolon.

Initial wurde Tacrolimus in einer Dosis von 0,1 mg/kg Körpergewicht/Tag per os (p. o.) auf zwei Dosen im Abstand von 12 Stunden verteilt. Das weitere Monitoring richtete sich nach den Talspiegeln im Plasma. In Tabelle 3 ist zusammengefasst zu welchen Zeitpunkten welche Talspiegel erwünscht waren. Die Blutabnahme hierzu erfolgte vor der morgendlichen Medikamenteneinnahme.

Tabelle 3: Zieltalspiegel Tacrolimus

Zeitpunkt	Kein erhöhtes immunologisches Risikoprofil	Erhöhtes immunologisches Risikoprofil
Erste Woche postoperativ	8 bis 10 µg/l	10 bis 12 µg/l
Zweite Woche bis Tag 90	6 bis 8 µg/l	8 bis 10 µg/l
Tag 91 bis Monat 12	4 bis 6 µg/l	6 bis 8 µg/l
Ab Monat 13	3 bis 5 µg/l	5 bis 7 µg/l

Mycophenolsäure (Mycophenolat Natrium) wurde anfangs in einer Dosis von 720 mg zwei Mal täglich p. o. gegeben. Die Dosis konnte bei stabiler Nierenfunktion nach einem Jahr auf zwei Mal 360 mg reduziert werden.

Die Gabe von Prednisolon wurde nach folgendem Schema durchgeführt (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Dosisschema Prednisolon

Dosis Prednisolon	Zeitpunkt der Gabe	Verabreichungsform
250 mg	Vier Stunden vor OP	i. v.
250 mg	Sechs Stunden nach OP	i. v.
50 mg	Erster postoperativer Tag	i. v.
0,5 mg/kg Körpergewicht	Tag 2 bis 14	p. o.

Ab Tag 15 wurden 20 mg/Tag eingenommen. Nach weiteren zwei Wochen wurde die Dosis auf 15 mg täglich reduziert werden. Anschließend konnte diese alle zwei Wochen um 2,5 mg weiter reduziert werden bis zu einer Erhaltungsdosis von 5 mg/Tag.

Für die ersten sechs Monate nach Transplantation waren zur Prophylaxe gegen eine Pneumocystis carinii Pneumonie Cotrimoxazol und gegen eine CMV-Erkrankung Valganciclovir indiziert. Waren sowohl Empfänger und Spender CMV negativ, wurde auf die Prophylaxe verzichtet.

### 2.3 Sicherung einer Abstoßung

Bei klinischem Verdacht einer Organabstoßung wurde diese zeitnah bioptisch gesichert beziehungsweise ausgeschlossen. Die Biopsie erfolgte sonographisch gesteuert in lokaler Betäubung. Zur histologischen Beurteilung wurde das gewonnene Material in die Abteilung für zelluläre und molekulare Pathologie von Prof. Dr. H. - J. Gröne in Heidelberg eingeschickt. Die Beurteilung erfolgte nach der Banff-Klassifikation, nach welcher die Befunde in vier Kategorien eingeteilt werden (siehe Tabelle 5) [45].

Tabelle 5: Banff-Klassifikation

Kategorie	Histologischpathologischer Befund
<b>1</b>	<b>Normalbefund</b>
<b>2</b>	<b>Akute oder chronische humorale Abstoßung</b>
<b>3</b>	<b>Borderline Abstoßung</b>
<b>4</b>	<b>Akute zelluläre Abstoßung</b>
	<i>IA</i> Interstitielle Entzündung >25 % + mäßige Tubulitis
	<i>IB</i> Interstitielle Entzündung >25 % + schwere Tubulitis
	<i>IIA</i> Milde bis mäßige intimale Arteriitis +/- tubulointerstitielle Entzündungszeichen
	<i>IIB</i> Schwere intimale Arteriitis +/- tubulointerstitielle Entzündungszeichen
	<i>III</i> Schwere Abstoßung mit transmuraler Arteriitis
	<b>Chronische zelluläre Abstoßung</b>
	<i>IA</i> Interstitielle Entzündung >25 % + sklerotische Veränderungen der Nierenrinde >25% + mäßige Tubulitis
	<i>IB</i> Interstitielle Entzündung >25 % + sklerotische Veränderungen der Nierenrinde >25% + schwere Tubulitis
	<i>II</i> Schwere Transplantatarteriopathie

## 2.4 Laborchemische Untersuchungen

Die laborchemischen Untersuchungen erfolgten durch das Zentralinstitut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin am Klinikum Stuttgart mit CE-zertifizierten Standardmethoden. Die Konzentrationsbestimmung von Tacrolimus erfolgte in Vollblutproben mittels LC-MS/MS, die Bestimmung von Mycophenolsäure im Plasma mittels HPLC [118, 129].



## **2.4.1 Konzentrationsbestimmung von IP-10 mittels ELISA**

### **2.4.1.1 Verwendete Geräte und Materialien**

Zur Konzentrationsbestimmung von IP-10 wurde das ELISA-Kit der Firma RayBio® verwendet.

Dieses beinhaltet:

- ◆ eine Mikrotiterplatte mit 96 Wells, die mit humanen Anti-IP-10 beschichtet waren
- ◆ 25 ml eines 20-fach konzentrierten Waschpuffers
- ◆ 2 Standards (2 Fläschchen mit IP-10)
- ◆ 2 Fläschchen mit Detektions-Antikörper gegen humanes IP-10
- ◆ 200 µl 500-fach konzentriertes mit Streptavidin verbundene Meerrettichperoxidase
- ◆ 12 ml TMB in einer Pufferlösung
- ◆ 8 ml 0,2 mol/l Schwefelsäure als Stopplösung
- ◆ 30 ml Verdünnungspuffer mit 0,09% Natriumazid als Konservierungsmittel (Verdünnungslösung A)
- ◆ 15 ml fünffach konzentrierte Pufferlösung (Verdünnungslösung B)

Weitere Geräte:

- ◆ Dynex Magellan Biosciences ELISA-Gerät
- ◆ Personal Computer und Drucker

### **2.4.1.2 Notwendige Vorarbeiten**

Zunächst wurden alle Reagenzien und Proben auf Raumtemperatur erwärmt (18-25°C).

Falls der konzentrierte Waschpuffer Kristalle aufwies, wurde dieser auf Raumtemperatur erwärmt, damit sich die Kristalle auflösten. 20 ml des Konzentrats wurden mit destilliertem Wasser verdünnt, sodass man 400 µl verdünnten Waschpuffer erhielt. Diese Menge reichte für einen Waschvorgang aus.

Das Verdünnungsmittel B musste mit destilliertem Wasser wieder fünffach verdünnt werden.

Ein Fläschchen mit den Detektions-Antikörpern gegen humanes IP-10 wurde mit der Verdünnungslösung B 1:100 verdünnt.

Die mit Streptavidin konjugierte Meerrettichperoxidase wurde ebenfalls mit der Verdünnungslösung B vermischt, sodass eine 500-fache Verdünnung entstand (30 µl Streptavidin-Konzentrat mit 15ml Verdünnungslösung B).

#### **2.4.1.3 *Probenvorbereitung und Herstellung der Standardreihen***

Die Blutproben (Plasma) wurden vor dem ELISA für 15 Minuten mit 13000 rpm zentrifugiert und dann mit dem Verdünnungsmittel A zweifach verdünnt.

Der Standard wurde mit 400 µl der Verdünnungslösung A verdünnt, sodass eine Konzentration von 50 ng/ml entstand. Dann wurden 80 µl dieser Standardlösung mit 586,7 µl der Verdünnungslösung A in ein weiteres Reagenz pipettiert, sodass nun eine Stockkonzentration von 6000 pg/ml vorlag. Um die weiteren Standardreihen herzustellen, wurde in jedes weitere Reaktionsgefäß 400 µl der Verdünnungslösung A pipettiert und mit 200 µl des vorherigen Reaktionsgefäßes gut vermischt, sodass die Konzentration an IP-10 kontinuierlich abnahm (Tabelle 6).

Tabelle 6: Verdünnungsreihen der Standards 1 bis 7 für IP-10

Standardnummer	Zielkonzentration	Menge Standard	Menge Verdünnungslösung A
1	6000 pg/ml	80 µl	586,7 µl
2	2000 pg/ml	200 µl von 6000 pg/ml	400 µl
3	666,7 pg/ml	200 µl von 2000 pg/ml	400 µl
4	222,2 pg/ml	200 µl von 666,7 pg/ml	400 µl
5	74,07 pg/ml	200 µl von 222,2 pg/ml	400 µl
6	24,69 pg/ml	200 µl von 74,07 pg/ml	400 µl
7	8,23 pg/ml	200 µl von 24,69 pg/ml	400 µl

#### **2.4.1.4 ELISA**

Anschließend wurden jeweils 100 µl der Proben, Standards und Kontrollen in die dafür vorgesehenen Wells der Mikrotiterplatte pipettiert und für zwei Stunden und 30 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Das in den Proben befindliche humane IP-10 konnte durch die immobilisierten Antikörper der Platte gebunden werden. Nach der Inkubation wurde die Platte vier Mal mit der Waschlösung ausgewaschen, indem jedes Well mit 300 µl Waschlösung gefüllt wurde. Die Flüssigkeit musste nach der letzten Waschung wieder entfernt und die Platte getrocknet werden. Nach Hinzufügen von 100 µl der verdünnten Detektions-Antikörper erfolgte eine weitere Inkubation für eine Stunde bei Raumtemperatur, gefolgt von erneuter viermaliger Auswaschung der Platte mittels des Waschpuffers, sodass ungebundene Antikörper wieder entfernt wurden. Die gebundenen Antikörper wiesen eine enzymatische Markierung auf, welche später eine Farbreaktion auslöste. Jetzt wurden 100 µl der Streptavidin-Lösung hinzugefügt und für 45 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert und danach die Platte wie zuvor ausgewaschen. Als nächster Schritt wurde in jedes Well 100 µl des Farbstoffsubstrats TMB pipettiert und für 30 Minuten bei

Raumtemperatur und im Dunkeln inkubiert. Man sah jetzt eine blaue Färbung proportional zur Konzentration an gebundenem IP-10. Zuletzt kamen 50 µl der Stopplösung, eine Schwefelverbindung, in jedes Well hinzu, sodass die blaue Färbung in eine gelbe Färbung umschlug. Diese Farbreaktion konnte photometrisch bei einer Wellenlänge von 450 nm abgelesen werden.

#### **2.4.1.5 Auswertung und Zuverlässigkeit der angewendeten Methode**

Die Konzentrationen an IP-10 in den Proben wurden anhand der Standardkurve berechnet. Dabei wurde die Einheit ng/ml verwendet. Laut den Angaben des Herstellers lag die minimal messbare Konzentration bei 0,008 ng/ml. Die Unpräzision in der Serie lag laut Hersteller bei <10 %. Zur Qualitätskontrolle wurden verdünnte Patientenproben mit einer Konzentration von 152 ng/ml und 15 ng/ml mitgeführt.

#### **2.4.2 Konzentrationsbestimmung von sCXCR3 mittels ELISA**

##### **2.4.2.1 Verwendete Geräte und Materialien**

Zur Konzentrationsbestimmung von CXCR3 wurde das ELISA-Kit der Firma EIAab® verwendet. Damit wurde die lösliche Form des Rezeptors im Plasma bestimmt (sCXCR3).

Das ELISA-Kit beinhaltet:

- ◆ eine Testplatte mit 96 Wells
- ◆ 2 Standards
- ◆ 20 ml Probenlösungsmittel
- ◆ 10 ml Verdünnungslösung A
- ◆ 10 ml Verdünnungslösung B

- ◆ 120 µl Detektionsreagenz A
- ◆ 120 µl Detektionsreagenz B
- ◆ 30 ml 25-fach konzentrierter Waschpuffer
- ◆ 10 ml TMB-Substrat
- ◆ 10 ml Stopplösung

Weitere Geräte:

- ◆ Dynex Magellan Biosciences ELISA-Gerät
- ◆ Personal Computer und Drucker

#### **2.4.2.2 Notwendige Vorarbeiten**

Alle Reagenzien und Proben mussten zunächst auf Raumtemperatur erwärmt werden (18-25°C).

Der konzentrierte Waschpuffer wurden mit destilliertem Wasser verdünnt, sodass man 750 ml Waschlösung erhielt.

Die Detektionsreagenzien A und B wurden mit den jeweiligen Verdünnungslösungen im Verhältnis 1:100 verdünnt.

#### **2.4.2.3 Probenvorbereitung und Herstellung der Standardreihen**

Die Blutproben wurden vor dem ELISA für 15 Minuten mit 13000 rpm zentrifugiert und mit dem Probenlösungsmittel im Verhältnis 1:10 verdünnt.

Der Standard wurde in 1 ml des Probenlösungsmittels gelöst um eine Stockkonzentration von 10 ng/ml zu erhalten. Die weiteren Standardreihen wurden angesetzt, indem in jedes weitere Reaktionsgefäß 500 µl des Probenlösungsmittels pipettiert und mit 500 µl des vorherigen Reaktionsgefäßes gut vermischt wurden, sodass die Konzentration an sCXCR3 kontinuierlich abnahm (Tabelle 7).

Tabelle 7: Verdünnungsreihen der Standards 1 bis 7 für sCXCR3

Standardnummer	Zielkonzentration	Menge an Standard	Menge an
1	10 ng/ml	10 ng	1 ml
2	5 ng/ml	500 µl von 10 ng/ml	500 µl
3	2,5 ng/ml	500 µl von 5 ng/ml	500 µl
4	1,25 ng/ml	500 µl von 2,5 ng/ml	500 µl
5	0,62 ng/ml	500 µl von 1,25 ng/ml	500 µl
6	0,31 ng/ml	500 µl von 0,62 ng/ml	500 µl
7	0,156 ng/ml	500 µl von 0,31 ng/ml	500 µl

#### 2.4.2.4 ELISA

Die verwendete Mikrotiterplatte war mit Antikörpern gegen CXCR3 benetzt. Die Platte wurde bei 37°C für zwei Stunden inkubiert, nachdem jeweils 100 µl der vorbereiteten Proben, Standards und Kontrollen in die dazugehörigen Wells pipettiert wurden. Die Flüssigkeit wurde wieder entfernt ohne die Platte auszuwaschen und in jedes Well wurden dann 100 µl verdünntes Detektionsreagenz A hinzugefügt, welches enzymatisch markierte Antikörper gegen humanes CXCR3 enthielt. Diese waren verantwortlich für die spätere Farbreaktion. Die Platte musste erneut für eine Stunde bei 37°C inkubiert werden. Jetzt wurde die Platte ausgewaschen, nachdem aus jeder Well die Flüssigkeit zuvor abgesaugt worden war. Es wurden drei Waschvorgänge durchgeführt, indem jedes Well mit circa 400 µl Waschlösung gereinigt wurde. Nach den Waschvorgängen wurde die restliche Flüssigkeit entfernt und die Platte getrocknet. Dann wurde in jedes Well 100 µl verdünntes Detektionsreagenz B, eine Lösung mit Streptavidin konjugierter Meerrettichperoxidase, hinzugefügt und die abgedeckte Platte für eine Stunde bei 37°C inkubiert. Es folgte eine zusätzliche Waschung wie oben beschrieben. In jedes Well wurden danach 90 µl TMB pipettiert und die Platte für 15 bis 30 Minuten bei 37°C und im Dunkeln inkubiert. Man bemerkte eine blaue Färbung proportional zur Konzentration an gebundenem CXCR3. Durch 50 µl Stopplösung pro Well schlug diese blaue Färbung in eine gelbe Färbung um.

Diese Farbänderung konnte photometrisch bei einer Wellenlänge von 450 nm gemessen werden.

#### **2.4.2.5 Auswertung und Zuverlässigkeit der angewendeten Methode**

Die Konzentrationen an sCXCR3 in den Proben wurden anhand der Standardkurve berechnet. Dabei wurde die Einheit ng/ml verwendet. Der vom Hersteller angegebene Messbereich des Testes lag zwischen 0,156 und 10 ng/ml. Die Unpräzision in der Serie lag laut Hersteller bei <10 %. Zur Qualitätskontrolle wurden verdünnte Patientenproben mit einer Konzentration von 1,8 ng/ml und 4,9 ng/ml mitgeführt.

## **2.5 Statistische Analyse und verwendete Programme**

Die Auswertung der Daten wurde mithilfe des Statistikprogramms MedCalc für Windows, Version 17.2. durchgeführt. Die deskriptive Statistik der Daten erfolgte über die Ermittlung des Medians, da die Daten nicht normalverteilt waren. Für Gruppenvergleiche der demographischen und klinischen Patientendaten wurde der U-Test von Mann und Whitney angewendet, um zu untersuchen ob die Tendenzen zweier unabhängiger Stichproben verschieden waren. Dieser Test diente auch zur Signifikanzüberprüfung zwischen den Biomarkern IP-10 und sCXCR3 und den verschiedenen Einflussgrößen wie Geschlecht, Alter bei Studieneintritt, Art der Nierenspende, Induktionstherapie, AB0-Kompatibilität, PRA, DSA vor Transplantation, dnDSA, Retransplantation, Präemption, HLA-Mismatch und delayed graft function. Konzentrationsänderungen von IP-10 und sCXCR3 in den angegebenen vier Zeitintervallen wurden mittels des Wilcoxon-Tests miteinander verglichen, da es sich um abhängige Stichproben handelte. Der Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman wurde zur Korrelationsanalyse herangezogen. Eine Überlebenszeitanalyse bezüglich einer Abstoßung im Beobachtungszeitraum in

Abhängigkeit von den IP-10 und sCXCR3 Messungen im ersten Intervall erfolgte durch ein Kaplan-Meier-Verfahren. Hier wurde die Signifikanz mittels des Log Rank Tests überprüft. Zur Korrelationsanalyse zwischen IP-10 im ersten Intervall und verschiedener Variablen wie ABO-Kompatibilität, Art der Nierenspende, frühere Transplantationen und das Vorliegen von PRA wurde das Modell einer multiplen Regression genutzt. ROC-Kurven-Analysen wurden durchgeführt, um die diagnostische Sensitivität und Spezifität der IP-10 und sCXCR3 Messung im ersten Intervall in Bezug auf eine Abstoßung allgemein und in Bezug auf Abstoßung in Zusammenhang mit der Art der Nierenspende, ABO-Kompatibilität, Retransplantation und PRA zu beurteilen.

Für alle Tests wurde ein  $p < 0,05$  als signifikant betrachtet.

Eine statistische Beratung erfolgte durch Dr. med. Kottmann GmbH und Co. KG in Hamm.

## **2.6 Votum der Ethikkommission**

Für diese Studie liegen unter den Nummern 192/2013B01 und 616/2013B02 eine Beratung durch die Ethikkommission an der Medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-Universität und am Universitätsklinikum Tübingen vor. Gegen die Durchführung dieser Studie bestanden seitens der Kommission keine Bedenken.

## **2.7 Zielsetzung der Arbeit**

In dieser prospektiven Kohortenstudie sollte unter anderem überprüft werden, inwiefern die im Plasma gemessenen Konzentrationen für die Chemokine IP-10 und dessen löslichen Rezeptor sCXCR3 aussagekräftige und zuverlässige Biomarker für das Monitoring einer Immunaktivierung nach einer Nierentransplantation darstellen könnten. In diesem Zusammenhang wurde



überprüft, ob eine Assoziation zwischen der Konzentration der Biomarker in der frühen Posttransplantationsphase mit einem klinischen Ereignis wie zum Beispiel einer Abstoßung oder der Bildung von DSA im Beobachtungszeitraum bestand und ob diese frühe Messung sich eventuell dafür eignen könnte diese Ereignisse vorherzusagen. Ergänzend wurde untersucht, ob demographische Einflussgrößen wie Alter oder Geschlecht oder immunologische Faktoren wie zum Beispiel die angewendete immunsuppressive Therapie, ABO-Kompatibilität oder das Vorliegen von Antikörpern vor Transplantation die Konzentration der Biomarker beeinflussen.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Auswertung der persönlichen und klinischen Patientendaten

Es waren insgesamt 73 Männer und 45 Frauen mit einem mittleren Lebensalter von 54 Jahren (männlich) und 51 Jahren (weiblich) bei Studieneintritt. Ein Transplantat musste im Verlauf wieder explantiert werden und zwei Patienten sind innerhalb des Beobachtungszeitraumes verstorben.

Die deutliche Mehrheit der Transplantationen war AB0-kompatibel, 101 von 118. Es konnten insgesamt 75 Verstorbenenieren transplantiert werden und 43 als Lebendspende, wobei 12 davon sogar präemptiv waren. Die immunsuppressive Standardinduktionstherapie erfolgte vor allem mit Basiliximab, 99 von 118. Bei 19 Nierentransplantationen wurde die Immunsuppression mit ATG induziert und bei 16 wurde zusätzlich Rituximab gegeben. 33 Nierentransplantate präsentierten eine delayed graft function. 15 Patienten waren schon zuvor nierentransplantiert und 13 Patienten hatten vor Transplantation nachweisbare PRA im PRA-Screening über 15 %. DSA im DSA-Screening fielen bei 24 Patienten auf. Fünf Patienten entwickelten postoperativ dnDSA gegen die neue Niere (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8: Klinische Daten der Patienten

AB0-Kompatibilität		Vortransplantationen		PRA >15 %		DSA vor Transplantation		dnDSA	
	Anzahl		Anzahl		Anzahl		Anzahl		Anzahl
Ja	101	Keine	103	Ja	13	Ja	24	Ja	5
Nein	17	Eine	11	Nein	105	Nein	94	Nein	113
		Zwei	3						
		Drei	0						
		Vier	1						

### 3.2 Verlauf der Biomarker IP-10 und sCXCR3 im ersten Jahr nach Transplantation

Im ersten und zweiten Zeitintervall lagen die meisten Konzentrationen unter der Nachweisgrenze der Methode. Im dritten Intervall stieg der Median von IP-10 auf 22,4 pg/ml und im letzten auf 36,9 pg/ml an. Mittels des Rangsummentests nach Wilcoxon wurden die Konzentrationen in den vier Intervallen miteinander verglichen. Dabei zeigte sich ein signifikanter Anstieg der Konzentrationen über die Zeit, außer in den Intervallen, in denen die Werte unter der Nachweisgrenze lagen. (siehe Abbildung 1).

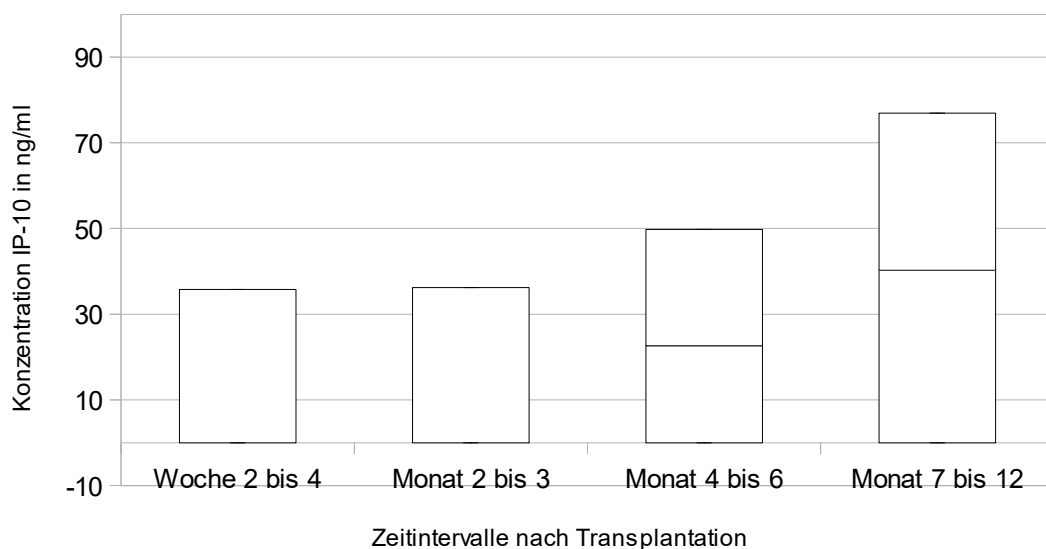


Abbildung 1: Verlauf von IP-10 im ersten Jahr nach Transplantation dargestellt als Boxplot mit Median und 75. Perzentile in Intervall 1 und 2; Boxplot mit Median, 25. und 75. Perzentile in Intervall 3 und 4

Die sCXCR3 Konzentrationen waren in allen Intervallen nach Transplantation immer nachweisbar und stabil (siehe Abbildung 2).

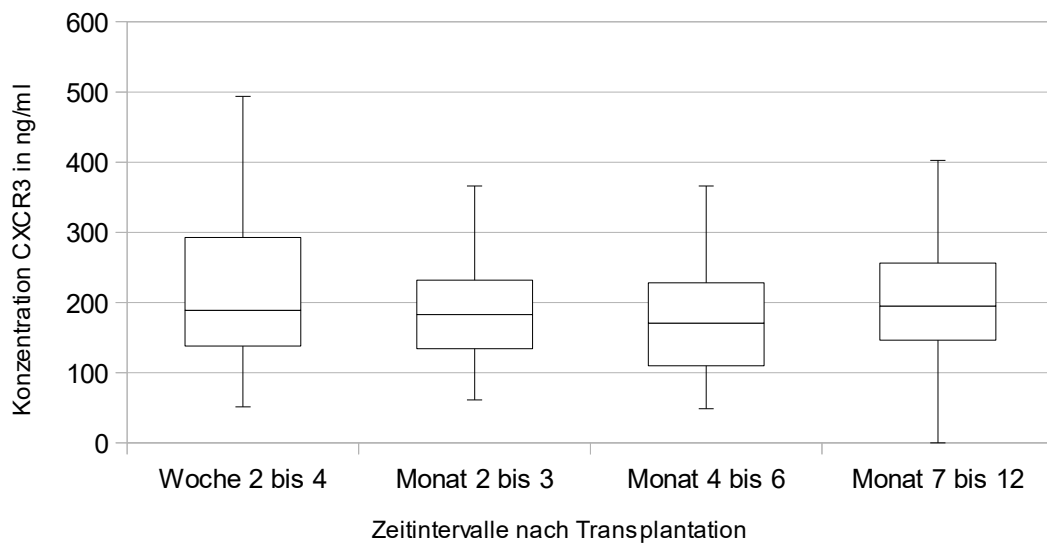


Abbildung 2: Verlauf von sCXCR3 im ersten Jahr nach Transplantation dargestellt als Boxplot mit Median, 25. und 75. Perzentile und Ausreißern

### 3.3 Korrelation zwischen IP-10 und sCXCR3

Ein möglicher Zusammenhang zwischen IP-10 und sCXCR3 wurde mittels des Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman (Korrelationskoeffizient Rho,  $\rho$ ) in den Proben, die in den verschiedenen Zeitintervallen gewonnen worden waren, überprüft. Es konnte in keinem Zeitfenster eine signifikante Korrelation nachgewiesen werden (siehe Tabelle 9).

Tabelle 9: Korrelation zwischen IP-10 und sCXCR3 im ersten Jahr nach Transplantation

Zeitintervall	Woche 2 bis 4	Monat 2 bis 3	Monat 4 bis 6	Monat 7 bis 12
Anzahl	116	117	113	114
p-Wert	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
$\rho$	-0,009	-0,082	0,099	0,008

### 3.4 Assoziation verschiedener Einflussgrößen mit der Konzentration von IP-10 und sCXCR3

Um einen möglichen Effekt verschiedener Einflussgrößen auf die Konzentration von IP-10 und sCXCR3 zu analysieren, wurden Subgruppen mit dem Mann-Whitney-U-Test verglichen und ein Zusammenhang mittels des Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman überprüft.

#### 3.4.1 Geschlecht

An der Studie nahmen insgesamt 73 Männer und 45 Frauen teil (siehe Abbildung 3).

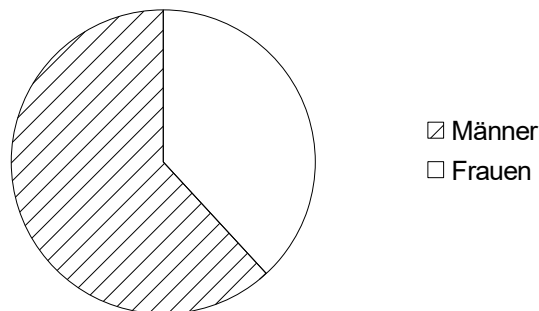


Abbildung 3: Anteil Männer und Frauen der Studie

In allen vier Zeiträumen gab es keine geschlechtsabhängigen Unterschiede der IP-10 Konzentrationen (siehe Tabelle 10).

Tabelle 10: IP-10 Konzentration bei Männern und Frauen

IP-10 Woche 2 bis 4	Männer	Frauen	IP-10 Monat 2 bis 3	Männer	Frauen
Anzahl	72	44	Anzahl	72	45
Median	< NWG	< NWG	Median	5,5 ng/ml	< NWG
95 % KI	0 – 13,7 ng/ml	0 – 14,9 ng/ml	95 % KI	0 – 18,5 ng/ml	0 – 8,1 ng/ml
p-Wert	>0,05		p-Wert	>0,05	
IP-10 Monat 4 bis 6	Männer	Frauen	IP-10 Monat 7 bis 12	Männer	Frauen
Anzahl	69	44	Anzahl	69	45
Median	22,9 ng/ml	19,2 ng/ml	Median	36,5 ng/ml	37,3 ng/ml
95 % KI	16,5 – 47,0 ng/ml	0 – 32,2 ng/ml	95 % KI	13,3 – 50,1 ng/ml	16,1 – 55,4 ng/ml
p-Wert	>0,05		p-Wert	>0,05	

KI = Konfidenzintervall; NWG = Nachweisgrenze

Bei den sCXCR3 Konzentrationen zeigte sich lediglich im dritten Intervall bei Frauen eine signifikant höhere Konzentration von sCXCR3 (siehe Tabelle 11).

Tabelle 11: sCXCR3 Konzentration bei Männern und Frauen

sCXCR3 Woche 2 bis 4	Männer	Frauen	sCXCR3 Monat 2 bis 3	Männer	Frauen
Anzahl	73	45	Anzahl	72	45
Median	188,4 ng/ml	181,2 ng/ml	Median	172,2 ng/ml	201,2 ng/ml
95 % KI	172,9 – 209,7 ng/ml	158,0 – 256,9 ng/ml	95 % KI	156,5 – 185,4 ng/ml	164,2 – 228,6 ng/ml
p-Wert	>0,05		p-Wert	>0,05	
sCXCR3 Monat 4 bis 6	Männer	Frauen	sCXCR3 Monat 7 bis 12	Männer	Frauen
Anzahl	69	44	Anzahl	69	45
Median	151,7 ng/ml	189,6 ng/ml	Median	185,9 ng/ml	204,1 ng/ml
95 % KI	128,0 – 176,6 ng/ml	166,9 – 224,6 ng/ml	95 % KI	157,2 – 202,2 ng/ml	168,6 – 248,2 ng/ml
p-Wert	<0,05		p-Wert	>0,05	

### 3.4.2 Alter bei Studieneintritt

Ein möglicher Zusammenhang zwischen IP-10 oder sCXCR3 und dem Alter bei Studieneintritt wurde mittels des Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman untersucht. Es konnte keine signifikante Korrelation nachgewiesen werden (siehe Tabelle 12 und 13).

Tabelle 12: Korrelation zwischen IP-10 und Alter bei Studieneintritt

	Woche 2 bis 4	Monat 2 bis 3	Monat 4 bis 6	Monat 7 bis 12
Anzahl	116	117	113	114
p-Wert	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
$\rho$	-0,132	-0,094	0,154	0,089

Tabelle 13: Korrelation zwischen sCXCR3 und Alter bei Studieneintritt

	Woche 2 bis 4	Monat 2 bis 3	Monat 4 bis 6	Monat 7 bis 12
Anzahl	118	117	113	114
p-Wert	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
$\rho$	0,098	-0,059	-0,062	0,007

### 3.4.3 Art der Nierenspende

Im Beobachtungszeitraum der Studie wurden überwiegend Verstorbennieren (63,6 %) und zu 36,4 % Lebendnieren transplantiert (siehe Abbildung 4).

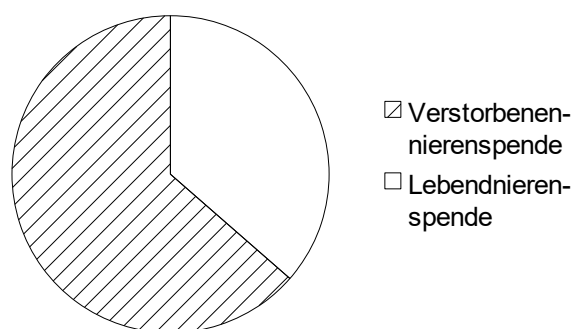


Abbildung 4: Anteil der Verstorbennieren- und Lebendnierentransplantationen

Bei der Transplantation von Verstorbenenennieren konnten im Vergleich zu Lebendspenden durchgehend höhere Werte für IP-10 dokumentiert werden. Im letzten Intervall zeigte sich ein signifikanter Unterschied ( $p < 0,05$ ) mit einem dreifach erhöhten Median im Vergleich zu Lebendspenden. Dieser Trend war im vorherigen Zeitabschnitt auch schon zu erkennen, auch wenn der Unterschied nicht signifikant war (siehe Tabelle 14).

Tabelle 14: IP-10 Konzentration und Art der Nierenspende

IP-10 Woche 2 bis 4	Keine Lebend- spende	Lebend- spende	IP-10 Monat 2 bis 3	Keine Lebend- spende	Lebend- spende
Anzahl	73	43	Anzahl	75	42
Median	<NWG	<NWG	Median	3,6 ng/ml	<NWG
95 % KI	0 – 17,7 ng/ml	0 – 0,3 ng/ml	95 % KI	0 – 16,2 ng/ml	0 – 11,4 ng/ml
p-Wert	>0,05		p-Wert	>0,05	
IP-10 Monat 4 bis 6	Keine Lebend- spende	Lebend- spende	IP-10 Monat 7 bis 12	Keine Lebend- spende	Lebend- spende
Anzahl	72	41	Anzahl	72	42
Median	29,3 ng/ml	17,7 ng/ml	Median	44,1 ng/ml	13,5 ng/ml
95 % KI	16,8 – 48,9 ng/ml	0 – 26,0 ng/ml	95 % KI	33,7 – 55,5 ng/ml	0 – 43,5 ng/ml
p-Wert	>0,05		p-Wert	<0,05	

Untersuchte man die Konzentrationsänderungen von IP-10 im zeitlichen Verlauf mittels des Wilcoxon-Tests zeigte sich nach Transplantation einer Verstorbenenenniere in fast allen Intervallen ein signifikanter Anstieg mit zunehmenden Abstand zur Transplantation. Ähnliches konnte bei einer Lebendspende nicht ausgemacht werden, wenn man die Zeitperioden miteinander verglich (siehe Tabelle 15 und 16).



Tabelle 15: Konzentrationsänderung von IP-10 bei Verstorbenen Nierenspende

IP-10		Anzahl	Periode 1	Periode 2	Unterschiede zw. den Perioden	
Periode 1	Periode 2		Median	Median	Median	p-Wert
Monat 2 bis 3	Monat 4 bis 6	72	2,2 ng/ml	29,3 ng/ml	11,7 ng/ml	<0,05
Monat 2 bis 3	Monat 7 bis 12	72	4,6 ng/ml	44,1 ng/ml	26,9 ng/ml	<0,05
Monat 2 bis 3	Woche 2 bis 4	73	3,6 ng/ml	<NWG	-	>0,05
Monat 4 bis 6	Monat 7 bis 12	70	29,3 ng/ml	44,1 ng/ml	2,8 ng/ml	<0,05
Monat 4 bis 6	Woche 2 bis 4	70	31,1 ng/ml	<NWG	- 4,5 ng/ml	<0,05
Monat 7 bis 12	Woche 2 bis 4	70	44,9 ng/ml	<NWG	-31,1 ng/ml	<0,05

Tabelle 16: Konzentrationsänderung von IP-10 bei Lebendspende

IP-10		Anzahl	Periode 1	Periode 2	Unterschiede zw. den Perioden	
Periode 1	Periode 2		Median	Median	Median	p-Wert
Monat 2 bis 3	Monat 4 bis 6	40	<NWG	16,0 ng/ml	1,7 ng/ml	>0,05
Monat 2 bis 3	Monat 7 bis 12	42	<NWG	13,5 ng/ml	-	>0,05
Monat 2 bis 3	Woche 2 bis 4	42	<NWG	<NWG	-	>0,05
Monat 4 bis 6	Monat 7 bis 12	40	16,0 ng/ml	7,5 ng/ml	-	>0,05
Monat 4 bis 6	Woche 2 bis 4	41	17,7 ng/ml	<NWG	-	>0,05
Monat 7 bis 12	Woche 2 bis 4	42	13,5 ng/ml	<NWG	-	<0,05

In Kontrast dazu fiel in der sCXCR3 Konzentration in Bezug auf die Art der Nierenspende kein signifikanter Unterschied auf (siehe Tabelle 17).

Tabelle 17: sCXCR3 Konzentration und Art der Nierenspende

sCXCR3 Woche 2 bis 4	Keine Lebend- spende	Lebend- spende	sCXCR3 Monat 2 bis 3	Keine Lebend- spende	Lebend- spende
Anzahl	75	43	Anzahl	75	42
Median	185,8 ng/ml	186,6 ng/ml	Median	167,3 ng/ml	200,0 ng/ml
95 % KI	173,5 – 211,4 ng/ml	147,3 – 236,1 ng/ml	95 % KI	156,5 – 185,4 ng/ml	169,3 – 226,0 ng/ml
p-Wert	>0,05		p-Wert	>0,05	
sCXCR3 Monat 4 bis 6	Keine Lebend- spende	Lebend- spende	sCXCR3 Monat 7 bis 12	Keine Lebend- spende	Lebend- spende
Anzahl	72	41	Anzahl	72	42
Median	160,0 ng/ml	181,01 ng/ml	Median	180,8 ng/ml	200,7 ng/ml
95 % KI	128,2 – 180,3 ng/ml	153,0 – 214,1 ng/ml	95 % KI	152,9 – 207,1 ng/ml	174,7 – 234,6 ng/ml
p-Wert	>0,05		p-Wert	>0,05	

### 3.4.4 Induktionstherapie

Im vorliegenden Studienkollektiv erfolgte die Induktionstherapie mehrheitlich mit Basiliximab (84 %). Bei den restlichen Patienten wurde die immunsuppressive Therapie allein mit ATG eingeleitet (siehe Abbildung 5).

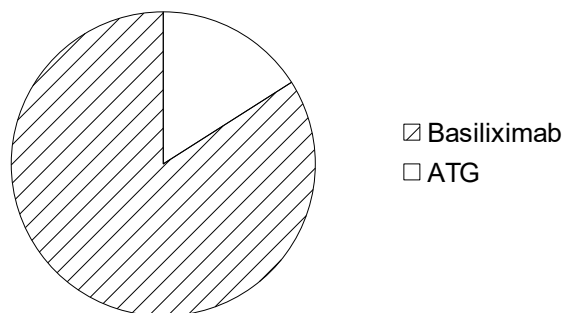


Abbildung 5: Anteil der angewendeten Induktionstherapien

Es zeigte sich im ersten Zeitintervall in der IP-10 Konzentration ein signifikanter Unterschied abhängig davon, ob die immunsuppressive Therapie mit Basiliximab oder ATG eingeleitet wurde ( $p < 0,05$ ). Im weiteren Verlauf fiel keine

Signifikanz auf, wobei die Konzentrationen in der ATG-Gruppe durchgehend höher waren als in der Basiliximab-Gruppe (siehe Tabelle 18).

Tabelle 18: IP-10 Konzentration und die Induktionstherapie (Basiliximab und ATG)

IP-10 Woche 2 bis 4	Basiliximab	ATG	IP-10 Monat 2 bis 3	Basiliximab	ATG
Anzahl	83	17	Anzahl	85	17
Median	<NWG	36,9 ng/ml	Median	<NWG	8,6 ng/ml
95 % KI	-	0,3 – 67,3 ng/ml	95 % KI	0 – 10,9 ng/ml	0 – 32,7 ng/ml
p-Wert	<0,05		p-Wert	>0,05	
IP-10 Monat 4 bis 6	Basiliximab	ATG	IP-10 Monat 7 bis 12	Basiliximab	ATG
Anzahl	81	16	Anzahl	83	16
Median	22,4 ng/ml	31,4 ng/ml	Median	33,1 ng/ml	49,8 ng/ml
95 % KI	14,3 – 31,8 ng/ml	0 – 56,2 ng/ml	95 % KI	15,4 – 44,0 ng/ml	1,0 – 92,2 ng/ml
p-Wert	>0,05		p-Wert	>0,05	

Ob die Immunsuppression mit Basiliximab oder ATG induziert wurde, hatte keinen signifikanten Einfluss auf die sCXCR3 Konzentration (siehe Tabelle 19).

Tabelle 19: sCXCR3 Konzentration und die Induktionstherapie (Basiliximab und ATG)

sCXCR3 Woche 2 bis 4	Basiliximab	ATG	sCXCR3 Monat 2 bis 3	Basiliximab	ATG
Anzahl	85	17	Anzahl	85	17
Median	189,4 ng/ml	199,7 ng/ml	Median	183,3 ng/ml	163,6 ng/ml
95 % KI	173,8 – 210,1 ng/ml	154,6 – 258,2 ng/ml	95 % KI	160,6 – 208,9 ng/ml	112,1 – 208,1 ng/ml
p-Wert	>0,05		p-Wert	>0,05	
sCXCR3 Monat 4 bis 6	Basiliximab	ATG	sCXCR3 Monat 7 bis 12	Basiliximab	ATG
Anzahl	81	16	Anzahl	83	16
Median	171,5 ng/ml	149,4 ng/ml	Median	183,3 ng/ml	201,9 ng/ml
95 % KI	149,4 – 186,1 ng/ml	112,2 – 316,2 ng/ml	95 % KI	164,3 – 204,3 ng/ml	141,0 – 235,7 ng/ml
p-Wert	>0,05		p-Wert	>0,05	

### 3.4.5 AB0-Kompatibilität

Die Mehrzahl der Transplantationen war blutgruppengleich (85,6 %). Nur in 14,4 % der Fälle differierten Spender und Empfänger in ihrer Blutgruppe (siehe Abbildung 6)

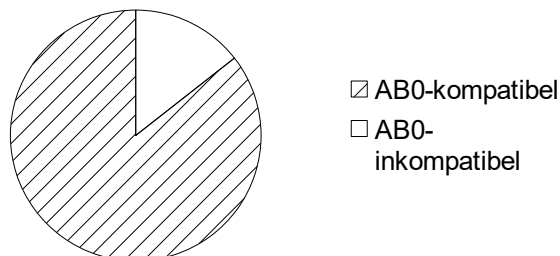


Abbildung 6: Anteil der AB0-kompatiblen und AB0-inkompatiblen Transplantationen

Im gesamten Beobachtungszeitraum zeigte sich bei IP-10 bezüglich der AB0-Kompatibilität kein signifikanter Unterschied. Im letzten Intervall nach Transplantation war die Konzentration bei blutgruppenungleichen Organspenden etwa doppelt so hoch wie bei Blutgruppenkompatiblen, aber erreichte wegen der großen Streuung der Werte keine Signifikanz (siehe Tabelle 20). Über den zeitlichen Verlauf stieg die IP-10 Konzentration bei den AB0-inkompatibel Transplantierten stärker an.

Tabelle 20: IP-10 Konzentration und AB0-Kompatibilität

IP-10 Woche 2 bis 4	AB0 kompatibel	AB0 inkompatibel	IP-10 Monat 2 bis 3	AB0 kompatibel	AB0 inkompatibel
Anzahl	99	17	Anzahl	101	16
Median	<NWG	<NWG	Median	<NWG	8,3 ng/ml
95 % KI	0 – 2,8 ng/ml	0 – 33,0 ng/ml	95 % KI	0 – 11,4 ng/ml	0 – 44,2 ng/ml
p-Wert	>0,05		p-Wert	>0,05	
IP-10 Monat 4 bis 6	AB0 kompatibel	AB0 inkompatibel	IP-10 Monat 7 bis 12	AB0 kompatibel	AB0 inkompatibel
Anzahl	97	16	Anzahl	98	16
Median	22,9 ng/ml	22,4 ng/ml	Median	35,7 ng/ml	65,8 ng/ml
95 % KI	15,2 – 32,5 ng/ml	4,6 – 35,4 ng/ml	95 % KI	16,7 – 45,4 ng/ml	9,0 – 89,4 ng/ml
p-Wert	>0,05		p-Wert	>0,05	

Unmittelbar nach Transplantation lagen die sCXCR3 Konzentrationen bei AB0-kompatiblen transplantierten Patienten signifikant über den Werten der AB0-inkompatiblen Transplantierten. Dieser signifikante Unterschied verlor sich in den späteren Zeiträumen, wenn auch ein Trend weiterhin sichtbar war (siehe Tabelle 21).

Tabelle 21: sCXCR3 Konzentration und AB0-Kompatibilität

sCXCR3 Woche 2 bis 4	AB0 kompatibel	AB0 inkompatibel	sCXCR3 Monat 2 bis 3	AB0 kompatibel	AB0 inkompatibel
Anzahl	101	17	Anzahl	101	16
Median	189,8 ng/ml	130,1 ng/ml	Median	173,4 ng/ml	202,6 ng/ml
95 % KI	177,1 – 211,8 ng/ml	103,6 – 213,0 ng/ml	95 % KI	160,6 – 185,9 ng/ml	150,9 – 267,9 ng/ml
p-Wert	<0,05		p-Wert	>0,05	
sCXCR3 Monat 4 bis 6	AB0 kompatibel	AB0 inkompatibel	sCXCR3 Monat 7 bis 12	AB0 kompatibel	AB0 inkompatibel
Anzahl	97	16	Anzahl	98	16
Median	169,0 ng/ml	190,9 ng/ml	Median	187,4 ng/ml	224,3 ng/ml
95 % KI	148,9 – 181,0 ng/ml	155,1 – 263,4 ng/ml	95 % KI	165,9 – 205,3 ng/ml	147,7 – 289,5 ng/ml
p-Wert	>0,05		p-Wert	>0,05	

### 3.4.6 Panel-reaktive Antikörper

Vor der Transplantation wiesen 11,0 % der Patienten PRA auf (siehe Abbildung 7).

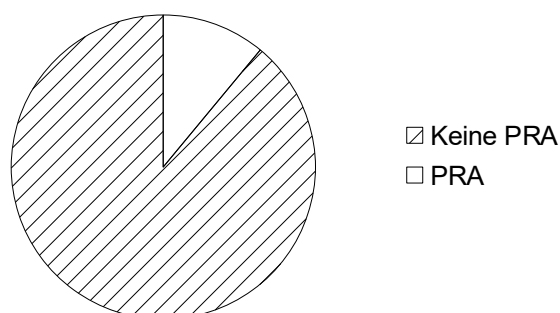


Abbildung 7: Anteil der Patienten mit und ohne PRA

Signifikante Unterschiede konnten in den ersten beiden Intervallen nach Transplantation in der IP-10 Konzentration zwischen Patienten mit und ohne PRA ausgemacht werden. Dabei fielen bei Patienten mit PRA deutlich höhere Werte für IP-10 auf, vor allem im ersten Intervall nach Transplantation mit einem Median von 80,3 ng/ml (siehe Abbildung 8) und der Anstieg war über den zeitlichen Verlauf gesehen auch stärker als bei Patienten ohne PRA.

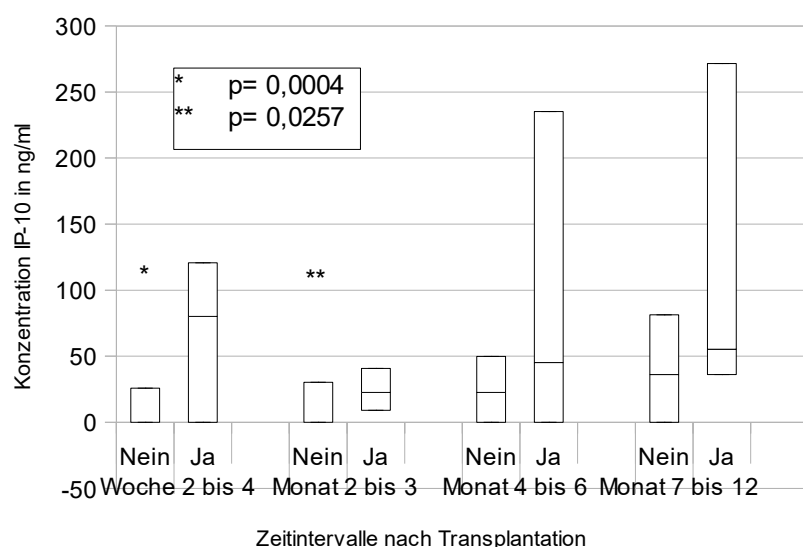


Abbildung 8: IP-10 Konzentration ohne (Nein) und mit (Ja) PRA dargestellt als Boxplot mit Median, 25. und 75. Perzentile; in Intervall 1 und 2 ohne (Nein) PRA nur Median und 75. Perzentile, da fast alle Werte <NWG

Aufgrund der auffällig hohen Werte für IP-10 im ersten Intervall nach Transplantation bei Patienten mit PRA wurde eine multiple Regressionsanalyse durchgeführt, in der PRA die unabhängige Variable und die IP-10 Konzentration die abhängige Variable darstellten. Es konnte mit einem  $p < 0,05$  ein linearer Zusammenhang nachgewiesen werden (siehe Tabelle 22). Für die anderen untersuchten Variablen ABO-Kompatibilität, Art der Nierenspende und frühere Transplantationen konnte keine Korrelation nachgewiesen werden.

Tabelle 22: Korrelation zwischen IP-10 im ersten Intervall und PRA

Koeffizient	Standardfehler	Korrelation	Teststatistik	p-Wert
45,9	18,41	0,23	2,5	<0,05

In Kontrast dazu zeigte sich bei sCXCR3 in allen Zeitabschnitten kein signifikanter Unterschied bezüglich PRA (siehe Tabelle 23).

Tabelle 23: sCXCR3 Konzentration und PRA

sCXCR3 Woche 2 bis 4	Keine PRA	PRA	sCXCR3 Monat 2 bis 3	Keine PRA	PRA
Anzahl	103	13	Anzahl	102	13
Median	181,8 ng/ml	193,7 ng/ml	Median	183,6 ng/ml	167,3 ng/ml
95 % KI	67,4 – 208,5 ng/ml	155,7 – 319,6 ng/ml	95 % KI	163,7 – 202,3 ng/ml	112,8 – 281,1 ng/ml
p-Wert	>0,05		p-Wert	>0,05	
sCXCR3 Monat 4 bis 6	Keine PRA	PRA	sCXCR3 Monat 7 bis 12	Keine PRA	PRA
Anzahl	100	11	Anzahl	99	13
Median	170,7 ng/ml	171,5 ng/ml	Median	188,8 ng/ml	196,4 ng/ml
95 % KI	151,0 – 186,1 ng/ml	105,0 – 300,6 ng/ml	95 % KI	168,0 – 204,6 ng/ml	123,7 – 289,8 ng/ml
p-Wert	>0,05		p-Wert	>0,05	

### 3.4.7 Donorspezifische Antikörper vor Transplantation

DSA vor Transplantation fielen im DSA-Screening bei 20,3 % der Patienten auf (siehe Abbildung 9).

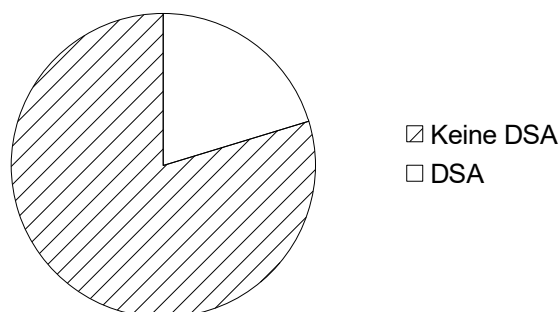


Abbildung 9: Anteil der Patienten mit und ohne DSA vor Transplantation

Bei der Untersuchung eines möglichen Effektes von prätransplantationären DSA auf die IP-10 Konzentration zeigten sich inkonsistente Daten, wobei ein Trend zu erkennen war. Ein signifikanter Unterschied fiel im ersten und dritten Intervall auf. Die Mediane lagen bei Patienten mit DSA durchgehend höher als bei Patienten ohne DSA (Abbildung 10).

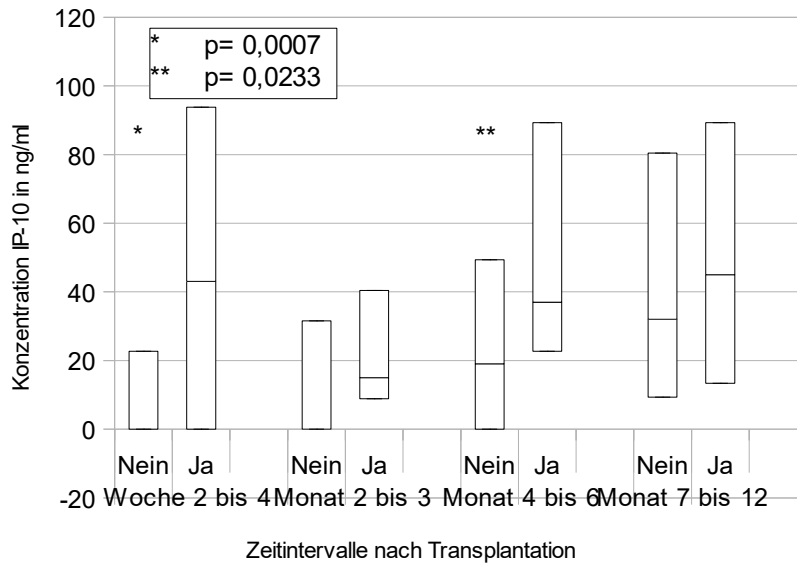


Abbildung 10: IP-10 Konzentration ohne (Nein) und mit (Ja) DSA vor Transplantation dargestellt als Boxplot mit Median, 25. und 75. Perzentile; in Intervall 1 und 2 ohne (Nein) DSA nur Median und 75. Perzentile, da fast alle Werte <NWG

In allen Zeitabschnitten konnte in der sCXCR3 Konzentration bei Patienten mit oder ohne DSA vor Transplantation kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden (siehe Tabelle 24).



Tabelle 24: sCXCR3 Konzentration und DSA vor Transplantation

sCXCR3 Woche 2 bis 4	Keine DSA	DSA	sCXCR3 Monat 2 bis 3	Keine DSA	DSA
Anzahl	79	24	Anzahl	78	24
Median	185,8 ng/ml	186,2 ng/ml	Median	184,2 ng/ml	163,6 ng/ml
95 % KI	164,0 – 208,3 ng/ml	165,2 – 237,7 ng/ml	95 % KI	168,2 – 210,2 ng/ml	125,7 – 220,5 ng/ml
p-Wert	>0,05		p-Wert	>0,05	
sCXCR3 Monat 4 bis 6	Keine DSA	DSA	sCXCR3 Monat 7 bis 12	Keine DSA	DSA
Anzahl	78	22	Anzahl	77	24
Median	177,3 ng/ml	151,0 ng/ml	Median	194,0 ng/ml	196,2 ng/ml
95 % KI	160,8 – 195,6 ng/ml	119,6 – 230,4 ng/ml	95 % KI	171,7 – 219,4 ng/ml	140,8 – 256,2 ng/ml
p-Wert	>0,05		p-Wert	>0,05	

### 3.4.8 Retransplantation

Ein oder mehr Vortransplantationen wiesen 12,7 % des Kollektivs auf (siehe Abbildung 11).

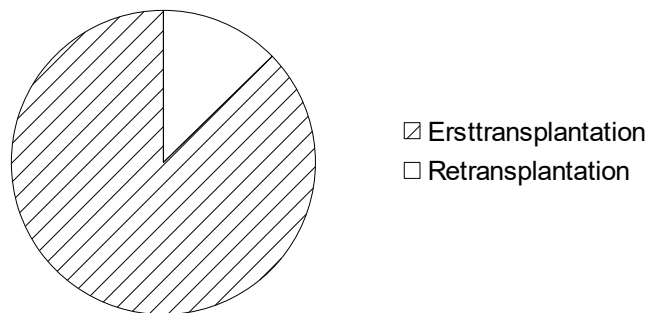


Abbildung 11: Anteil der Erst- und Retransplantationen

In den ersten beiden Zeitabschnitten nach Transplantation unterschied sich die IP-10 Konzentration signifikant zwischen erstmalig und retransplantierten Patienten. Dabei waren die Konzentrationen in der Gruppe der Retransplantierten höher als bei den Patienten mit Ersttransplantation (siehe Abbildung 12) und der Anstieg über den zeitlichen Verlauf stärker.

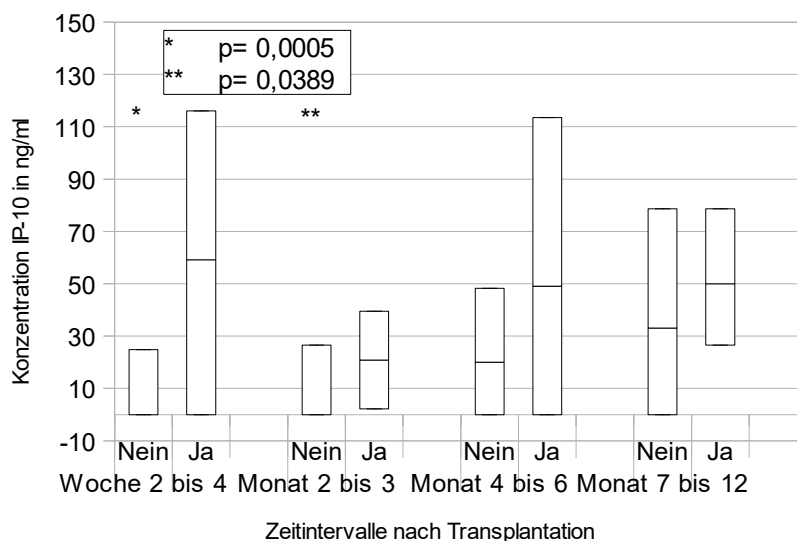


Abbildung 12: IP-10 Konzentration bei Ersttransplantation (Nein) und Retransplantation (Ja) dargestellt als Boxplot mit Median, 25. und 75. Perzentile; in Intervall 1 und 2 bei Ersttransplantation (Nein) nur Median und 75. Perzentile, da fast alle Werte <NWG

Die für die IP-10 beobachteten Unterschiede zwischen Erst- und Retransplantation waren für die sCXCR3 Konzentration nicht festzustellen (siehe Tabelle 25).

Tabelle 25: sCXCR3 Konzentration und Erst- und Retransplantation

sCXCR3 Woche 2 bis 4	Ersttransplan- tation	Retransplan- tation	sCXCR3 Monat 2 bis 3	Ersttransplan- tation	Retransplan- tation
Anzahl	102	15	Anzahl	101	15
Median	183,8 ng/ml	189,8 ng/ml	Median	183,6 ng/ml	154,7 ng/ml
95 % KI	170,2 – 209,5 ng/ml	155,3 – 337,5 ng/ml	95 % KI	165,4 – 203,6 ng/ml	104,3 – 222,1 ng/ml
p-Wert	>0,05		p-Wert	>0,05	
sCXCR3 Monat 4 bis 6	Ersttransplan- tation	Retransplan- tation	sCXCR3 Monat 7 bis 12	Ersttransplan- tation	Retransplan- tation
Anzahl	99	13	Anzahl	98	15
Median	174,0 ng/ml	137,4 ng/ml	Median	187,4 ng/ml	201,9 ng/ml
95 % KI	152,3 – 188,7 ng/ml	114,6 – 250,1 ng/ml	95 % KI	166,8 – 205,3 ng/ml	114,7 – 243,5 ng/ml
p-Wert	>0,05		p-Wert	>0,05	

### **3.4.9 Präemptive Transplantation, HLA-Mismatch und delayed graft function**

Bezüglich dieser Einflussgrößen konnten in allen Zeitintervallen nach Transplantation sowohl in der IP-10 Konzentration als auch in der sCXCR3 Konzentration keine signifikanten Unterschiede ausgemacht werden.

## **3.5 Assoziation der Konzentration von IP-10 und sCXCR3 mit einem klinischen Ereignis**

### **3.5.1 Bildung von *de novo* donorspezifischen Antikörpern**

Ein kleiner Anteil des Studienkollektivs entwickelte im Verlauf dnDSA (4,2%) gegen das aktuell transplantierte Organ.

Im ersten Zeitraum nach Transplantation zeigte sich in der IP-10 Konzentration ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit und ohne dnDSA im Verlauf ( $p < 0,05$ ), wobei der Median für IP-10 bei Patienten mit dnDSA deutlich höher war (40,6 ng/ml). Im Trend setzte sich diese Beobachtung fort, auch wenn die Unterschiede nicht mehr signifikant waren (siehe Abbildung 13).

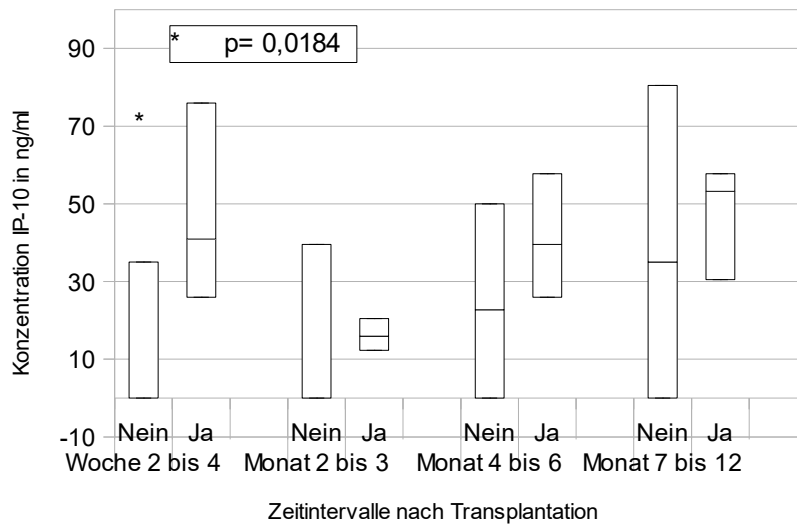


Abbildung 13: IP-10 Konzentration ohne (Nein) und mit (Ja) dnDSA dargestellt als Boxplot mit Median, 25. und 75. Perzentile; in Intervall 1 und 2 ohne (Nein) dnDSA nur Median und 75. Perzentile, da fast alle Werte <NWG

Es gab im gesamten Beobachtungszeitraum keine Assoziation zwischen der Konzentration von sCXCR3 und dem Auftreten von dnDSA (siehe Tabelle 26).

Tabelle 26: sCXCR3 Konzentration und dnDSA

sCXCR3 Woche 2 bis 4	Keine dnDSA	dnDSA	sCXCR3 Monat 2 bis 3	Keine dnDSA	dnDSA
Anzahl	97	5	Anzahl	96	5
Median	181,8 ng/ml	188,4 ng/ml	Median	183,3 ng/ml	129,2 ng/ml
95 % KI	169,0 – 206,5 ng/ml	-	95 % KI	164,2 – 204,5 ng/ml	-
p-Wert	>0,05		p-Wert	>0,05	
sCXCR3 Monat 4 bis 6	Keine dnDSA	dnDSA	sCXCR3 Monat 7 bis 12	Keine dnDSA	dnDSA
Anzahl	94	5	Anzahl	95	5
Median	174,8 ng/ml	190,1 ng/ml	Median	194,5 ng/ml	222,2 ng/ml
95 % KI	158,0 – 192,6 ng/ml	-	95 % KI	176,3 – 217,3 ng/ml	-
p-Wert	>0,05		p-Wert	>0,05	

### 3.5.2 Funktionsverschlechterung der Transplantatniere

Im späteren Beobachtungszeitraum, also in den letzten beiden Zeitintervallen, konnte ein signifikanter Unterschied zwischen der IP-10 Konzentration und einer Funktionsverschlechterung der Transplantatniere beschrieben werden. Die Mediane lagen in der Patientengruppe mit einer Funktionsverschlechterung höher als in der Gruppe ohne eine Funktionsverschlechterung (siehe Abbildung 14).

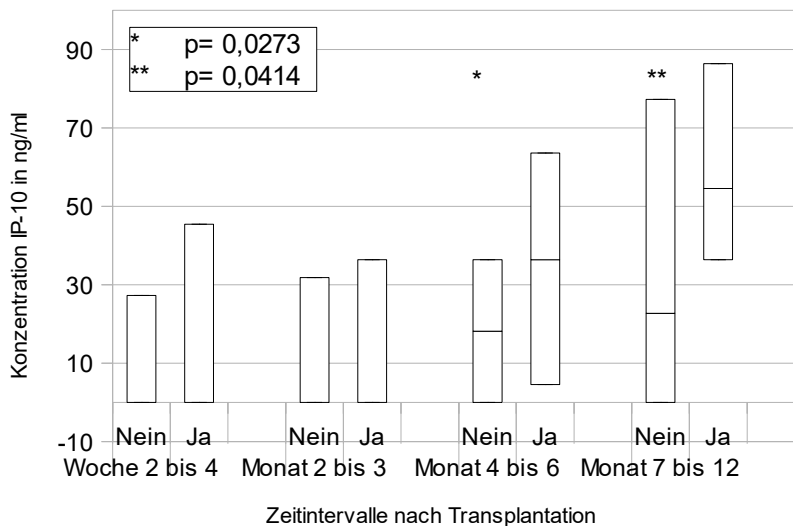


Abbildung 14: IP-10 Konzentration ohne (Nein) und mit (Ja) einer Funktionsverschlechterung dargestellt als Boxplot mit Median und 75. Perzentile in Intervall 1 und 2; Boxplot mit Median, 25. und 75. Perzentile in Intervall 3 und 4

Die sCXCR3 Konzentrationen unterschieden sich nicht signifikant abhängig davon, ob eine Funktionsverschlechterung der Transplantatniere vorlag oder nicht (siehe Tabelle 27).

Tabelle 27: sCXCR3 Konzentration und Funktionsverschlechterung

sCXCR3 Woche 2 bis 4	Keine FVS	FVS	sCXCR3 Monat 2 bis 3	Keine FVS	FVS
Anzahl	76	42	Anzahl	62	55
Median	188,6 ng/ml	181,2 ng/ml	Median	172,8 ng/ml	183,3 ng/ml
95 % KI	172,1 – 212,7 ng/ml	153,1 – 212,0 ng/ml	95 % KI	156,5 – 204,8 ng/ml	160,5 – 212,0 ng/ml
p-Wert	>0,05		p-Wert	>0,05	
sCXCR3 Monat 4 bis 6	Keine FVS	FVS	sCXCR3 Monat 7 bis 12	Keine FVS	FVS
Anzahl	63	49	Anzahl	77	36
Median	161,2 ng/ml	174,3 ng/ml	Median	192,8 ng/ml	185,2 ng/ml
95 % KI	152,3 – 212,0 ng/ml	142,5 – 184,4 ng/ml	95 % KI	166,4 – 217,4 ng/ml	143,8 – 213,0 ng/ml
p-Wert	>0,05		p-Wert	>0,05	

### 3.5.3 Abstoßung

Insgesamt konnten im Beobachtungszeitraum bei 43 Patienten 61 Abstoßungen bioptisch gesichert werden. Davon waren 51 % Borderline Abstoßungen, 26 % akut zellulär vermittelt, 21 % akut humoral und 2 % chronisch humoral.

Eine signifikant höhere Konzentration von IP-10 konnte im ersten und dritten Zeitabschnitt bei Patienten nachgewiesen werden, die parallel zur Messung eine Abstoßungsreaktion hatten. Mit einem p von 0,0019 war die Signifikanz im ersten Zeitabschnitt am stärksten. Patienten mit einer Abstoßung wiesen durchgehend in allen Intervallen höhere Werte für IP-10 auf (siehe Abbildung 15).

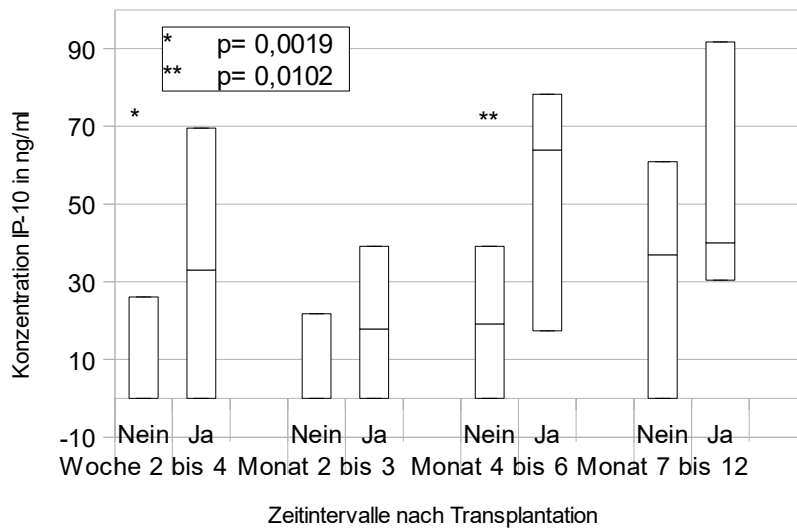


Abbildung 15: IP-10 Konzentration ohne (Nein) und mit (Ja) einer Abstoßung dargestellt als Boxplot mit Median, 25. und 75. Perzentile; in Intervall 1 und 2 ohne (Nein) Abstoßung nur Median und 75. Perzentile, da fast alle Werte <NWG

Ferner konnte mittels des Kaplan-Meier-Verfahren ausgemacht werden, dass ein erhöhtes IP-10 mit einem höheren Risiko für eine frühere Abstoßung verbunden war (siehe Abbildung 16). Dies war mit einem p von 0,063 knapp nicht signifikant.

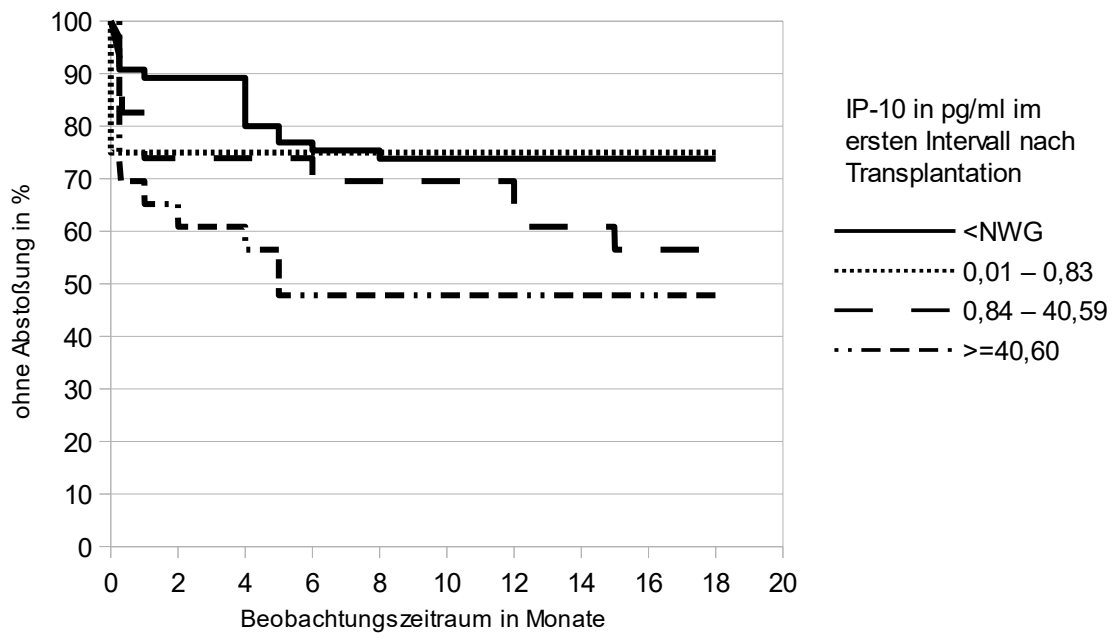


Abbildung 16: Patienten ohne Abstoßung bei unterschiedlichen IP-10 im ersten Intervall

Um zu untersuchen ob sich mit der Messung von IP-10 im ersten Zeitintervall nach der Transplantation Abstoßungen vorhersagen oder diagnostizieren lassen, wurden ROC-Kurven-Analysen durchgeführt. Es zeigte sich eine signifikante diagnostische Qualität in den IP-10 Messungen in der Frühphase nach Transplantation in Bezug auf das Ereignis Abstoßung allgemein und unter Berücksichtigung der Art der Nierenspende, Retransplantation und PRA mit einem  $p < 0,05$ . In den Abbildungen 17 bis 20 sind diese Ergebnisse dargestellt mit der dazugehörigen Sensitivität, Spezifität, AUC, Cut-off- und p-Wert.



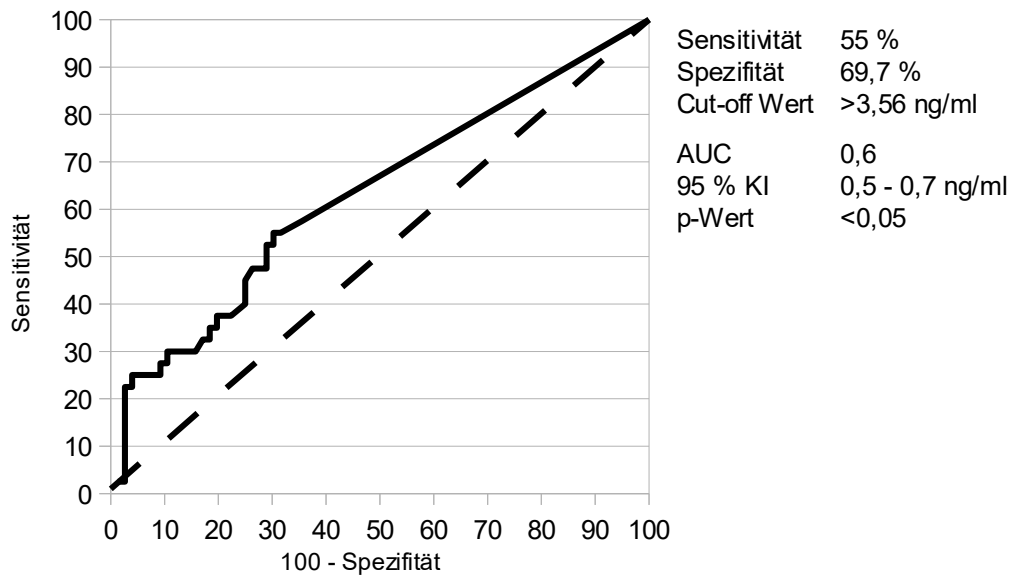


Abbildung 17: ROC-Kurve IP-10 Messung im ersten Intervall und Abstoßung bei einem Stichprobenumfang von 116 Patienten

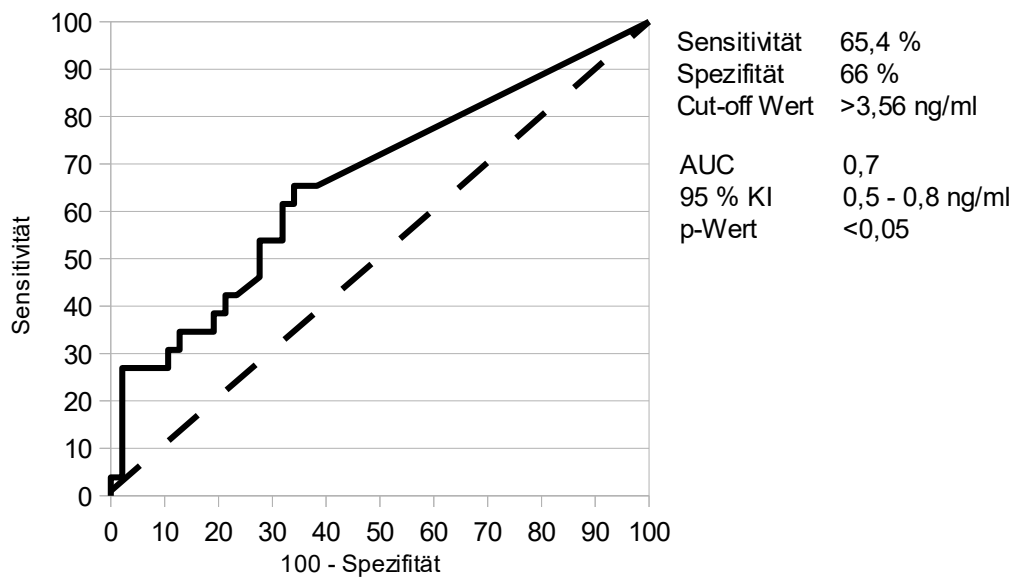


Abbildung 18: ROC-Kurve IP-10 Messung im ersten Intervall in Bezug auf Abstoßung und Transplantation einer Verstorbeneniere bei einem Stichprobenumfang von 73 Patienten

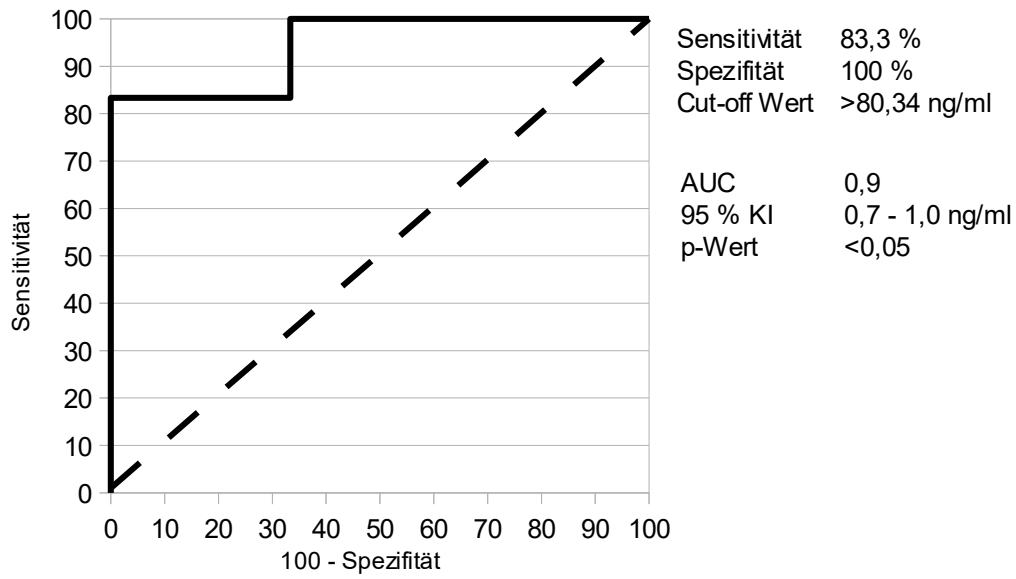


Abbildung 19: ROC-Kurve IP-10 Messung im ersten Intervall in Bezug auf Abstoßung und Retransplantation bei einem Stichprobenumfang von 15 Patienten

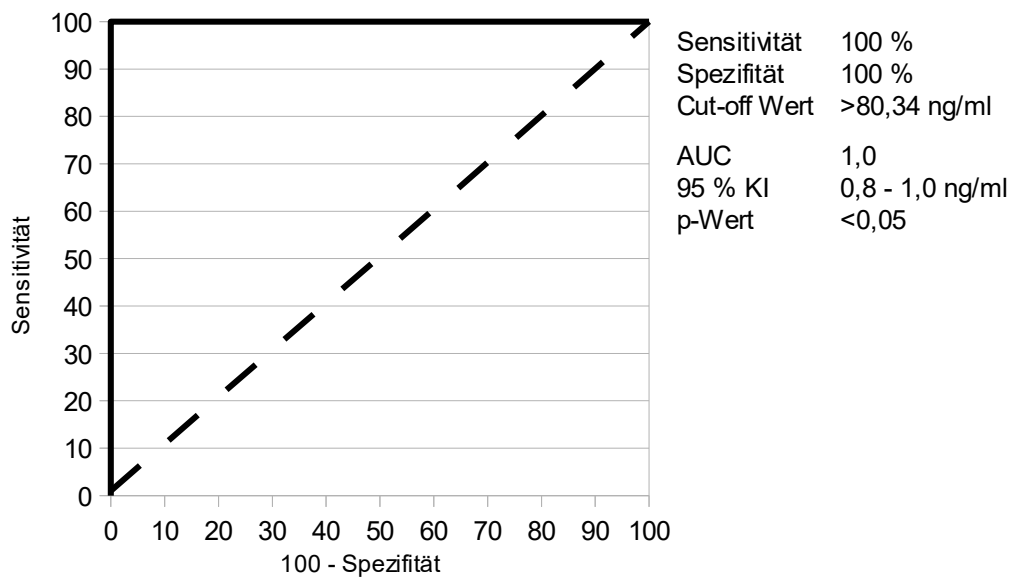


Abbildung 20: ROC-Kurve IP-10 Messung im ersten Intervall in Bezug auf Abstoßung und PRA bei einem Stichprobenumfang von 13 Patienten

Lediglich im ersten Zeitraum nach Transplantation fiel ein signifikanter Unterschied zwischen sCXCR3 Konzentrationen bei Patienten mit und ohne Abstoßung auf (siehe Tabelle 28).

Tabelle 28: sCXCR3 Konzentration und Abstoßung

sCXCR3 Woche 2 bis 4	Keine Abstoßung	Abstoßung	sCXCR3 Monat 2 bis 3	Keine Abstoßung	Abstoßung
Anzahl	97	21	Anzahl	111	6
Median	191,12 ng/ml	159,8 ng/ml	Median	183,3 ng/ml	187,9 ng/ml
95 % KI	178,0 – 223,3 ng/ml	110,6 – 189,0 ng/ml	95 % KI	163,8 – 195,0 ng/ml	127,6 – 610,1 ng/ml
p-Wert	<0,05		p-Wert	>0,05	
sCXCR3 Monat 4 bis 6	Keine Abstoßung	Abstoßung	sCXCR3 Monat 7 bis 12	Keine Abstoßung	Abstoßung
Anzahl	92	20	Anzahl	99	14
Median	165,1 ng/ml	183,3 ng/ml	Median	192,8 ng/ml	176,2 ng/ml
95 % KI	49,5 – 180,6 ng/ml	133,8 – 276,31 ng/ml	95 % KI	168,2 – 208,2 ng/ml	118,5 – 222,1 ng/ml
p-Wert	>0,05		p-Wert	>0,05	

In Kontrast zu IP-10 war in der Kaplan-Meier-Analyse eine höhere sCXCR3 Konzentration mit einem geringeren Risiko für eine Abstoßung assoziiert (siehe Abbildung 21). Hierfür konnte im Log Rank Test eine Signifikanz mit einem p von 0,047 nachgewiesen werden.

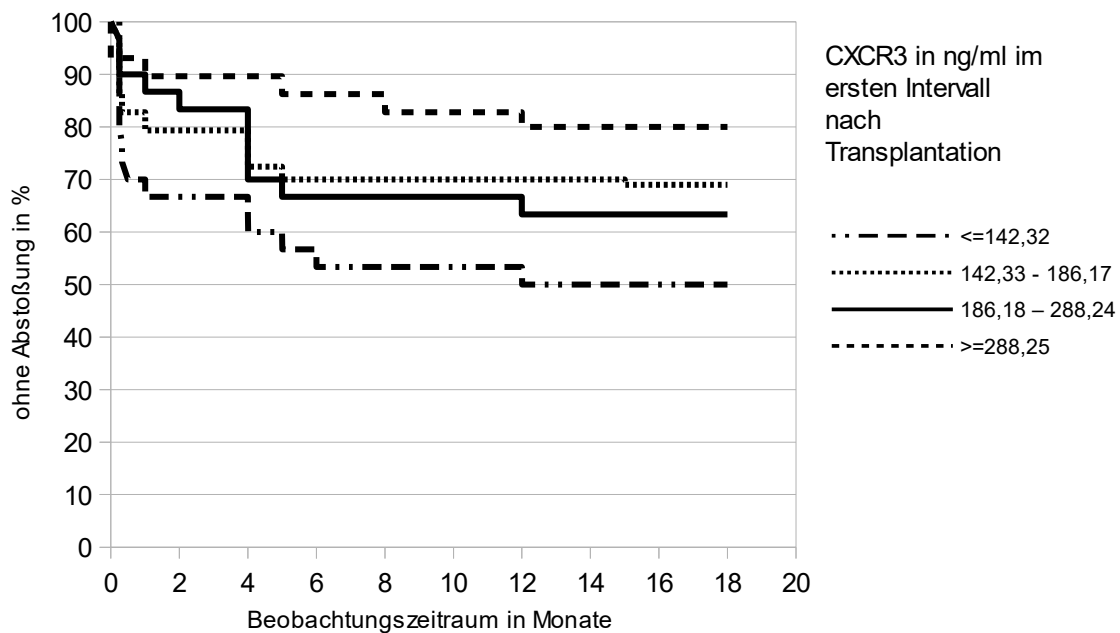


Abbildung 21: Patienten ohne Abstoßung bei unterschiedlichen sCXCR3 im ersten Intervall

### 3.5.4 Infektion

Im gesamten Beobachtungszeitraum bestand sowohl für IP-10 als auch für sCXCR3 kein statistischer Zusammenhang mit dem Auftreten von Infektionen.

## 3.6 Korrelation von IP-10 und sCXCR3 mit der glomerulären Filtrationsrate

In der Korrelationsanalyse nach Spearman zeigte sich eine schwache gegensinnige Korrelation zwischen IP-10 und der glomerulären Filtrationsrate (siehe Tabelle 29).

Tabelle 29: Korrelation zwischen IP-10 und der glomerulären Filtrationsrate

Korrelation IP-10 und GFR	Woche 2 bis 4	Monat 2 bis 3	Monat 4 bis 6	Monat 7 bis 12
Anzahl	114	114	109	111
p-Wert	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05
$\rho$	-0,181	-0,083	-0,275	-0,249

Zwischen sCXCR3 und der glomerulären Filtrationsrate bestand in allen Zeitabschnitten keine signifikante Korrelation (siehe Tabelle 30).

Tabelle 30: Korrelation zwischen sCXCR3 und der glomerulären Filtrationsrate

Korrelation sCXCR3 und GFR	Woche 2 bis 4	Monat 2 bis 3	Monat 4 bis 6	Monat 7 bis 12
Anzahl	116	114	109	111
p-Wert	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
$\rho$	0,163	0,089	-0,008	0,075

### 3.7 Korrelation von IP-10 und sCXCR3 mit der angewendeten immunsuppressiven Therapie

In Bezug auf die angewendete immunsuppressive Therapie mit Tacrolimus, Mycophenolsäure und Prednisolon konnte weder für IP-10 noch für sCXCR3 eine signifikante Korrelation nachgewiesen werden (siehe Tabellen 31 und 32). Die Bestimmung der Tacrolimuskonzentrationen erfolgte hierzu im Vollblut und die Bestimmung der Konzentrationen von Mycophenolsäure im Plasma. Bei Prednisolon wurde die zum jeweiligen Zeitpunkt therapeutisch gegebene Dosis verwendet (siehe Tabelle 4).

Tabelle 31: Korrelation zwischen IP-10 und Konzentration von Tacrolimus und Mycophenolsäure und Prednisolondosis

IP-10		Tacrolimus	Mycophenolsäure	Prednisolon
Woche 2 bis 4	Anzahl	114	110	115
	p-Wert	>0,05	>0,05	>0,05
	$\rho$	0,176	-0,088	0,082
Monat 2 bis 3	Anzahl	110	114	116
	p-Wert	>0,05	>0,05	>0,05
	$\rho$	0,089	-0,146	-0,164
Monat 4 bis 6	Anzahl	109	110	107
	p-Wert	>0,05	>0,05	>0,05
	$\rho$	0,129	-0,142	0,119
Monat 7 bis 12	Anzahl	108	110	109
	p-Wert	>0,05	>0,05	>0,05
	$\rho$	0,061	-0,115	0,015

Tabelle 32: Korrelation zwischen sCXCR3 und Konzentration von Tacrolimus und Mycophenolsäure und Prednisolondosis

sCXCR3		Tacrolimus	Mycophenolsäure	Prednisolon
Woche 2 bis 4	Anzahl	116	112	117
	p-Wert	>0,05	>0,05	>0,05
	$\rho$	-0,106	-0,059	-0,042
Monat 2 bis 3	Anzahl	110	114	116
	p-Wert	>0,05	>0,05	>0,05
	$\rho$	-0,067	-0,119	-0,004
Monat 4 bis 6	Anzahl	109	110	107
	p-Wert	>0,05	>0,05	>0,05
	$\rho$	0,045	0,069	-0,129
Monat 7 bis 12	Anzahl	108	110	109
	p-Wert	>0,05	>0,05	>0,05
	$\rho$	-0,068	0,058	0,048

Sowohl in den IP-10 als auch in den sCXCR3 Konzentrationen zeigten sich inkonsistente Daten, wenn die Patienten zusätzlich zur regulären Induktionstherapie Rituximab erhielten. Im Trend sieht man im letzten Beobachtungsintervall für beide Biomarker circa 1,5 fach erhöhte Mediane bei

Patienten, die zusätzlich Rituximab erhielten (siehe Tabellen 33 und 34).

Tabelle 33: IP-10 Konzentration und die Induktionstherapie (Basiliximab und Rituximab)

IP-10 Woche 2 bis 4	Basiliximab	Rituximab	IP-10 Monat 2 bis 3	Basiliximab	Rituximab
Anzahl	83	16	Anzahl	85	15
Median	<NWG	<NWG	Median	<NWG	<NWG
95 % KI	-	0 – 35,2 ng/ml	95 % KI	0 – 10,9 ng/ml	0 – 32,6 ng/ml
p-Wert	>0,05		p-Wert	>0,05	
IP-10 Monat 4 bis 6	Basiliximab	Rituximab	IP-10 Monat 7 bis 12	Basiliximab	Rituximab
Anzahl	81	16	Anzahl	83	15
Median	22,4 ng/ml	22,3 ng/ml	Median	33,1 ng/ml	55,7 ng/ml
95 % KI	14,3 – 31,8 ng/ml	4,6 – 35,4 ng/ml	95 % KI	15,4 – 44,0 ng/ml	3,7 – 91,1 ng/ml
p-Wert	>0,05		p-Wert	>0,05	

Tabelle 34: sCXCR3 Konzentration und die Induktionstherapie (Basiliximab und Rituximab)

sCXCR3 Woche 2 bis 4	Basiliximab	Rituximab	sCXCR3 Monat 2 bis 3	Basiliximab	Rituximab
Anzahl	85	16	Anzahl	85	15
Median	189,4 ng/ml	131,8 ng/ml	Median	183,3 ng/ml	201,2 ng/ml
95 % KI	173,8 – 210,1 ng/ml	100,7 – 233,5 ng/ml	95 % KI	160,6 – 208,9 ng/ml	145,5 – 270,7 ng/ml
p-Wert	<0,05		p-Wert	>0,05	
sCXCR3 Monat 4 bis 6	Basiliximab	Rituximab	sCXCR3 Monat 7 bis 12	Basiliximab	Rituximab
Anzahl	81	16	Anzahl	83	15
Median	171,5 ng/ml	190,9 ng/ml	Median	183,3 ng/ml	254,1 ng/ml
95 % KI	149,4 – 186,1 ng/ml	155,1 – 263,4 ng/ml	95 % KI	164,3 – 204,3 ng/ml	165,9 – 291,1 ng/ml
p-Wert	>0,05		p-Wert	>0,05	

## **4 Diskussion**

### **4.1 Verlauf der Biomarker IP-10 und sCXCR3 im ersten Jahr nach Transplantation und Korrelation zwischen IP-10 und sCXCR3**

Im Beobachtungszeitraum der Studie stieg die IP-10 Konzentration signifikant über die Zeit an. Eine mögliche Erklärung für den kontinuierlichen Anstieg ab dem dritten Intervall wäre, dass bei stabiler Nierenfunktion die immunsuppressive Erhaltungstherapie nach drei Monaten reduziert wird. Folglich wird das Immunsystem nicht mehr so stark supprimiert wie in der Anfangsphase nach Transplantation und IP-10 kann gebildet werden.

Diese Beobachtung kann mit der Literatur bestätigt werden, wobei in den meisten Studien eine steigende Expression von IP-10 über die Zeit im Rahmen einer Abstoßungsreaktion beschrieben wurde [61, 87].

Die sCXCR3 Konzentration verhielt sich in dieser Studie im ersten Jahr nach Transplantation stabil. Warum die Konzentrationen für sCXCR3 über die Zeit nicht ähnlich ansteigend waren wie die für IP-10, ist unklar. Da IP-10 erst durch die Bindung an seinen Rezeptor CXCR3 aktiv wird und dieser im Rahmen einer Immunaktivierung herauf reguliert wird [11, 19, 58], wäre ein ähnlicher Verlauf zu erwarten. Denkbar wäre auch, dass es bei einer Immunaktivierung zur vermehrten Expression von CXCR3 auf den Zellen führt, die jedoch nicht mit der löslichen Konzentration von sCXCR3 im Blut korreliert. Möglich wäre aber auch, dass höhere IP-10 Werte über ein negatives Feedback zur Herunterregulierung von CXCR3 führen. Leider ist keine Studie bekannt, die weder die eine noch die andere Überlegung bestätigen kann.

Eine Korrelation zwischen beiden Biomarkern konnte nicht nachgewiesen werden. Daten hierzu gibt es in der Literatur bisher nicht.



## **4.2 Assoziation verschiedener Einflussgrößen mit der Konzentration von IP-10 und sCXCR3**

### **4.2.1 *Geschlecht und Alter***

In fast allen Zeiträumen gab es keine relevanten geschlechtsabhängigen signifikanten Unterschiede der IP-10 und sCXCR3 Konzentrationen.

Eine Korrelation zwischen den Biomarkern und dem Alter bei Studieneintritt konnte nicht nachgewiesen werden.

Es sind bisher keine vergleichbaren Untersuchungen zum Einfluss von Geschlecht oder Alter auf die IP-10 oder sCXCR3 Konzentration publiziert, weshalb eine Einordnung der Ergebnisse unter Berücksichtigung anderer Literatur nicht möglich ist.

### **4.2.2 *Art der Nierenspende***

Nach Transplantation einer Verstorbeneniere konnten im Vergleich zu einer Lebendspende deutlich höhere Konzentrationen für IP-10 dokumentiert werden. Die Werte erreichten ihr Maximum ein Jahr nach Transplantation, sodass im letzten Intervall der Unterschied auch signifikant war. Die höheren IP-10 Konzentrationen nach Transplantation einer Verstorbeneniere könnten durch die längeren Ischämiezeiten bedingt sein und der darauf folgenden stärkeren Aktivierung des Immunsystems nach Reperfusion des Organs [23].

Andererseits fallen unter die Anzahl an Lebendspenden auch die 17 ABO-inkompatibel durchgeführten Transplantationen. Die niedrigere IP-10 Konzentration in dieser Gruppe könnte einerseits durch die kürzeren Ischämiezeiten, andererseits aber auch durch die anfangs stärkere Immunsuppression mittels Plasmapheresen und Immunabsorptionen zu erklären sein. Diese Hypothese steht aber in Kontrast zu den Ergebnissen der vorliegenden Studie, in der durchgehend höhere Konzentrationen für IP-10

nach einer blutgruppenungleichen Transplantation gemessen wurden (siehe 4.2.4)

Die Art der Nierenspende hatte keinen Einfluss auf sCXCR3.

Bisher wurden keine Studien publiziert, die die Konzentrationen von IP-10 oder sCXCR3 in Abhängigkeit einer Verstorbenen- oder Lebendnierenspende untersucht haben.

Jedoch konnten Katou et al. einen anderen Biomarker vermehrt im Urin nach einer Verstorbenennierentransplantation nachweisen. Die Konzentration für Glutathion-S-Transferase, ein Enzym, das bei der Entgiftung organischer Stoffe beteiligt ist, war nach Transplantation einer Verstorbenenniere zehn Mal so hoch wie nach einer Lebendspende. Der Unterschied in der Konzentration dieses Biomarkers am ersten postoperativen Tag war signifikant für die Entwicklung einer akuten Abstoßung und einer delayed graft function nach Transplantation einer Verstorbenenniere [73]. Inwieweit die Aktivität der Glutathion-S-Transferase im Urin ein Marker für eine Immunaktivierung darstellt, ist fraglich, da es sich eher um einen Biomarker für tubuläre Nierenschäden handelt [20].

### **4.2.3 Induktionstherapie**

Nach Einleitung der immunsuppressiven Induktionstherapie mit Basiliximab waren die IP-10 Konzentrationen bis zum vierten Monat nach Transplantation unter der Nachweisgrenze. In der ATG-Gruppe stieg die Konzentration unmittelbar nach Transplantation an, sodass im ersten Intervall ein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden konnte. Patienten, die mit ATG induziert wurden, wiesen in der Regel ein erhöhtes immunologisches Risiko wie Vortransplantationen oder PRA auf. Die Konzentration von IP-10 könnte hier bereits prätransplantationär erhöht gewesen sein. Möglich wäre auch, dass der Effekt erst durch die Gabe von ATG entsteht.

Dagegen spricht eine klinische Studie von Krepsova et al. In einem Studienkollektiv mit 60 Nierentransplantierten wurden 24 mit ATG und 17 mit Basiliximab induziert und 19 erhielten keine Induktionstherapie. In der ATG Gruppe fiel eine signifikant niedrigere Anzahl an T-Lymphozyten und natürlichen Killerzellen als Zeichen einer stärkeren Immunsuppression auf, sodass IP-10 auch hier in der ATG-Gruppe am ehesten vor Transplantation aufgrund von immunologischen Risikofaktoren bereits erhöht war [77].

Ob die immunsuppressive Therapie mit Basiliximab oder ATG induziert wurde, hatte keinen signifikanten Einfluss auf die sCXCR3 Konzentration.

Hier müssen zwingend weitere Studien mit prätransplantationären Biomarkerkonzentrationen und einem größeren Stichprobenumfang durchgeführt werden, um den Effekt der Induktionstherapien auf die Bildung der Biomarker zu untersuchen.

#### **4.2.4 AB0-Kompatibilität**

Bei AB0-inkompatibel Transplantierten wurden höhere IP-10 Konzentrationen gemessen und der Anstieg war im zeitlichen Verlauf stärker als bei AB0-kompatibel transplantierten Patienten. Zu erwarten wäre eine niedrigere Konzentration für IP-10 aufgrund der intensiveren Immunsuppression vor und nach einer blutgruppenungleichen Transplantation. Andererseits könnten die höheren Konzentrationen für IP-10 ein Zeichen einer stärkeren Immunaktivierung nach einer AB0-inkompatiblen Transplantation trotz intensiverer Immunsuppression sein. Da alle AB0-inkompatibel Transplantierten zur B-Zell Depletion zusätzlich Rituximab erhielten, könnte es auch sein, dass dadurch die Bildung von IP-10 begünstigt wird.

In der sCXCR3 Konzentration fiel nur im ersten Intervall ein signifikanter Unterschied auf, wobei im weiteren Verlauf ein Trend ausgemacht werden konnte. Hier zeigte sich ebenfalls bei AB0-inkompatibel Transplantierten eine

höhere Konzentration für sCXCR3. Auch hier wäre zu überlegen, ob der Effekt ein Zeichen einer stärkeren Immunaktivierung ist oder eventuell durch Rituximab verursacht wird.

Kritisch zu erwähnen ist jedoch, dass die Gruppe der AB0-inkompatibel Transplantierten in dieser Studie lediglich 17 Patienten umfasste. Um genauere Aussagen zur AB0-Kompatibilität und die Wirkung von Rituximab zu machen, bedarf es auch hier weiterer Untersuchungen mit einem größeren Stichprobenumfang.

#### ***4.2.5 Panel-reaktive Antikörper***

Im Beobachtungszeitraum war die IP-10 Konzentration durchgehend höher bei Patienten mit Nachweis von PRA und der Anstieg stärker über der Zeit als bei Patienten ohne PRA. Dieser Unterschied stellte sich im ersten Intervall nach Transplantation mit einem p von 0,0004 am ausgeprägtesten dar und war in den ersten beiden Intervallen signifikant.

Die hohen IP-10 Konzentrationen sind eventuell dadurch zu erklären, dass Patienten mit Nachweis von PRA entweder durch Vortransplantationen, Schwangerschaften oder Transfusionen immunologisch vorbelastet sind und folglich deren Immunsystem bereits aktiviert ist.

Im Kontrast dazu hatte der Nachweis von PRA in der vorliegenden Studie keinen Einfluss auf die sCXCR3 Konzentration.

In der Literatur gibt es keine Studie, die eine Assoziation zwischen PRA und den hier untersuchten Biomarkern geprüft hat.

#### ***4.2.6 Donorspezifische Antikörper vor Transplantation***

Vergleichbar mit dem Nachweis von PRA verhielt es sich mit dem Nachweis von DSA vor Transplantation. Die IP-10 Konzentration lag durchgehend höher bei

Patienten mit DSA. Ein signifikanter Unterschied konnte im ersten und dritten Intervall ausgemacht werden.

In einer retrospektiven Studie von Field et al. wurden 94 nierentransplantierte Patienten untersucht, die DSA aufwiesen. Vor der Transplantation, am ersten und 30. postoperativen Tag wurde neben anderen Biomarkern auch IP-10 im Serum bestimmt. Es zeigte sich bei den Empfängern, die in den ersten 30 Tagen nach Organerhalt eine Abstoßung erlitten, ein signifikanter Unterschied in den Messwerten, die am ersten postoperativen Tag erhöht waren. Mittels ROC-Analyse kamen die Autoren zu dem Ergebnis, dass bei Patienten mit DSA die IP-10 Messung in der Frühphase sich dafür eignen könnte, eine Abstoßung des neuen Organs vorauszusagen [37].

In einer anderen Studie von Rabant et al. mit 244 Transplantierten, inklusive 67 Patienten mit Nachweis von DSA, wurde bei der Indikationsstellung zur Biopsie die IP-10 Konzentration im Urin bestimmt. Auch hier waren die Konzentrationen für IP-10 bei den Patienten signifikant höher, die im Verlauf eine akute Rejektion entwickelten. In Kombination mit dem Nachweis von DSA wurde auch in dieser Arbeit der IP-10 Messung eine prädiktive Funktion bezüglich einer Abstoßung im Verlauf beigemessen [105].

Der Nachweis von DSA vor Transplantation hatte keinen Einfluss auf die sCXCR3 Konzentration. In der Literatur gibt es keine Studie, die sich mit dieser Thematik auseinander gesetzt hat.

Eine Assoziation zwischen dem Nachweis zellfreier DNA des Spenders mit DSA und einer humoralen Abstoßung wurde beschrieben. Wenn bei einer humoralen Abstoßung zeitgleich DSA nachgewiesen werden konnten, war der Median der zellfreien DNA signifikant höher als bei den Transplantierten, die nur DSA hatten und keine Antikörper vermittelte Abstoßung. Dieser Marker könnte sich dafür eignen die klinische Relevanz eines DSA Nachweises einzuschätzen [16, 69].

#### **4.2.7 Retransplantation**

Bei retransplantierten Patienten fielen in allen Zeitabschnitten höhere Werte für IP-10 auf als bei Ersttransplantierten. Diese Unterschiede waren in den ersten beiden Intervallen auch signifikant und der Anstieg war über den zeitlichen Verlauf bei Retransplantierten stärker. Es erscheint nahe liegend, dass durch vorherige Transplantationen das Immunsystem stärker aktiviert ist.

Dies konnte in einer tierexperimentellen Studie mit Mäusen, die zuvor herztransplantiert wurden, gezeigt werden. Das Auftreten von Abstoßungen war in der retransplantierten Gruppe signifikant erhöht und die mittlere Überlebenszeit des Transplantates erniedrigt. Zusätzlich fielen bei den retransplantierten Mäusen vermehrt CD4+ T-Gedächtniszellen auf und im Serum konnten erhöhte Konzentrationen für Interferon-gamma nachgewiesen werden, welches Chemokine wie IP-10 induziert [82].

Die für die IP-10 beobachteten Unterschiede zwischen Erst- und Retransplantation konnten für die sCXCR3 Konzentration nicht festgestellt werden.

In der Literatur finden sich zur Assoziation der Anzahl an Vortransplantationen mit der Konzentration von IP-10 und sCXCR3 bisher keine Arbeiten.

#### **4.2.8 Präemptive Transplantation, HLA-Mismatch und delayed graft function**

In dieser Studie konnte bezüglich der Einflussgrößen präemptive Transplantation, HLA-Mismatch und delayed graft function in allen Zeitintervallen nach Transplantation sowohl in der IP-10 Konzentration als auch in der sCXCR3 Konzentration kein signifikanter Unterschied ausgemacht werden. Es wurde keine Studie gefunden, die die Konzentration von IP-10 oder sCXCR3 in Abhängigkeit von präemptiver Transplantation, HLA-Mismatch und delayed graft function untersucht hat.

Es gibt jedoch einige Arbeiten, die die Relation zwischen einer delayed graft function und Biomarkern wie zum Beispiel dem Protein Neutrophilengelatinase-assoziiertes Lipocalin (NGAL) oder dem Hinweis auf bestimmte mitochondriale DNA Abschnitte untersucht haben [22, 46, 56, 67, 81, 130]. Ein vielversprechender Marker scheint hier der Beweis spezifischer Mikro RNA im Blut oder Urin zu sein, um das Risiko für eine verzögerte Funktionsaufnahme des neuen Organs vorauszusagen [68, 74, 92]. Es stellt sich die Frage, ob diese Biomarker unabhängige Prädiktoren für eine delayed graft function sind oder ob die erhöhte Konzentrationen der Marker durch längere Ischämie- und Reperusionszeiten bedingt sind und damit eine delayed graft function begünstigen.

### **4.3 Assoziation der Konzentration von IP-10 und sCXCR3 mit einem klinischen Ereignis**

#### ***4.3.1 Bildung von de novo donorspezifischen Antikörpern***

Interessanterweise zeigten sich vor allem im ersten Intervall nach Transplantation deutlich erhöhte Konzentrationen für IP-10 bei Patienten, die im Verlauf dnDSA entwickelten. Dieser Unterschied war in den ersten Wochen nach der Operation signifikant, sodass IP-10 eventuell eine prädiktive Funktion haben könnte in Bezug auf die Bildung von dnDSA. Im weiteren Verlauf konnte kein signifikanter Unterschied ausgemacht werden, aber im Trend fiel ein höheres IP-10 bei den Patienten auf, die im Beobachtungszeitraum dnDSA entwickelten. Kritisch zu erwähnen ist jedoch, dass die Fallzahl nur fünf Patienten umfasste.

Es wurden keine Arbeiten gefunden, die diese Ergebnisse bestätigen können. Hier müssen dringend weitere Studien mit einer größeren Anzahl an Patienten mit dnDSA durchgeführt werden um die Daten dieser Studie zu überprüfen.

Es gibt jedoch Studien, die den Zusammenhang zwischen der Bildung von

dnDSA und anderen immunologischen Biomarkern untersucht haben [128, 138]. Vaidya et al. konnten in einer retrospektiven Studie einen starken Zusammenhang zwischen erhöhten Konzentrationen für das lösliche CD30 Molekül (sCD30), ein Transmembranprotein auf aktivierten T-Lymphozyten, und der Bildung von dnDSA nachweisen. In einem Studienkollektiv von 115 Patienten wurde innerhalb der ersten sechs Monaten nach Nierentransplantation bei 18 Transplantierten bioptisch eine akute Rejektion gesichert. Bei 14 Patienten davon konnte der Biomarker sCD30 im Serum erhöht nachgewiesen werden und fast alle mit positiven sCD30 Nachweis (93%) entwickelten im Verlauf dnDSA, sodass auch hier die Messung des Biomarkers eine prädiktive Funktion haben könnte [128].

Es konnten keine signifikanten Korrelationen zwischen der Konzentration von sCXCR3 und dem Auftreten von dnDSA nachgewiesen werden und in der Literatur wird keine Studie beschrieben, die sich mit diesem Biomarker und dnDSA befasst hat.

#### ***4.3.2 Funktionsverschlechterung der Transplantatniere***

Die IP-10 Konzentration war bei Transplantierten mit einer Funktionsverschlechterung der Niere durchgehend höher als bei Transplantierten ohne eine Funktionsverschlechterung. Ein signifikanter Unterschied konnte erst zum Ende der Studie, in den beiden letzten Intervallen, festgestellt werden. Fraglich ist, ob eine erhöhte Konzentration des Biomarkers zu einer Funktionsverschlechterung führt oder ob eine verminderte renale Funktion, zum Beispiel im Rahmen einer Abstoßung, die Akkumulation von IP-10 sekundär begünstigt. Um dies zu klären, müssen Studien durchgeführt werden, die die Elimination von IP-10 genauer untersuchen.

In einer klinischen Studie beschrieben Hu et al., dass IP-10 bei den Patienten signifikant erhöht war, die eine Funktionsverschlechterung hatten und histologisch eine akute Abstoßung zeigten. Transplantierte mit einer nicht



erhöhten Konzentration des Biomarkers zeigten hingegen in der Biopsie eine chronische Abstoßung oder hatten eine stabile Nierenfunktion. Ferner fiel die IP-10 Konzentration nach einer Rejektionstherapie signifikant schneller als das Kreatinin im Serum, sodass sich dieser Biomarker zum Monitoring nach einer Abstoßungstherapie eignen könnte [60].

Eine Funktionsverschlechterung der Transplantatniere hatte keinen Einfluss auf die sCXCR3 Konzentration. Es wurden keine Arbeiten gefunden, die sich mit der Assoziation von sCXCR3 und der renalen Funktion beschäftigt haben.

Terzieva et al. stellten fest, dass eine persistierende oder steigende Konzentration für sCD30 nach dem siebten postoperativen Tag signifikanten Einfluss auf die Transplantatfunktion hat [125].

### **4.3.3 Abstoßung**

In der vorliegenden Studie waren die Konzentrationen für IP-10 bei einer Abstoßung parallel zur Abstoßung und in den folgenden Zeitabschnitten erhöht. Ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit und ohne Abstoßung fiel im ersten und dritten Intervall auf, wobei die Signifikanz mit einem p von 0,0019 im ersten Zeitabschnitt am stärksten war. Die Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier auf Basis der IP-10 Messung im ersten Intervall führte zum Ergebnis, dass ein erhöhtes IP-10 unmittelbar nach Transplantation mit einem erhöhten Risiko für eine frühe Rejektion assoziiert ist. Dieses Ergebnis war mit einem p von 0,063 knapp nicht signifikant. Des Weiteren zeigten sich signifikante diagnostische Qualitäten in den IP-10 Messungen in der Frühphase nach Transplantation in Bezug auf das Ereignis Abstoßung allgemein und unter Berücksichtigung der Art der Nierenspende, Retransplantation und Nachweis von PRA. Um das klinische Ereignis Abstoßung vorherzusagen war die diagnostische Qualität bei Vorliegen von PRA mit einer Sensitivität und Spezifität von 100 % am besten. Auch hier ist aber das Ergebnis kritisch zu prüfen, da die Fallzahlen in der vorliegenden Studie klein waren.

In einigen Arbeiten wurde bereits beschrieben, dass eine Assoziation zwischen dem Chemokin IP-10 und einer Organabstoßung nach Transplantation besteht. Nach Aktivierung des Immunsystems kommt es zur durch Interferon-gamma induzierten vermehrten Sekretion von IP-10, welches nach Bindung an seinem Rezeptor CXCR3 zur T-Zellaktivierung während einer Abstoßung beiträgt [5, 47, 71].

In den anfänglichen Forschungen in diesem Bereich erfolgte der Nachweis des Biomarkers mittels immunhistochemischen Untersuchungen in einer Gewebeprobe aus der Niere [83, 89, 100, 113]. In den letzten Jahren wurden mehrere Studien veröffentlicht, in denen die Konzentration von IP-10 im peripheren Blut oder Urin bestimmt wurde, um den Zusammenhang mit einer Abstoßung zu prüfen. Nur wenige Studien konnten dies für die im Blut gemessenen IP-10 Konzentrationen nachweisen [61, 79, 87, 108]. Eine Assoziation zwischen einer akuten Abstoßung und der IP-10 Konzentration im Urin wurde aber in einigen Arbeiten beschrieben [51, 52, 65, 105, 111, 124]. Die ansteigende Konzentration im Urin konnte auch schon vor einer Funktionsverschlechterung des Organs festgestellt werden und fiel nach erfolgreicher Therapie der Abstoßung wieder ab [48, 60, 91]. Vergleichbare signifikante Assoziationen zeigten sich beim erhöhten Nachweis von CXCL9 im Urin, einem anderen Chemokin, das ebenfalls an den CXCR3-Rezeptor bindet [59, 66].

Panzer et al. stellten schon 2004 fest, dass eine erhöhte IP-10 Expression mit einer akuten Rejektion nach einer Nierentransplantation korreliert. In einer immunhistochemischen Untersuchung von 26 Gewebeproben konnten bei Patienten mit einer akuten Abstoßung eine signifikant erhöhte Expression sowohl für IP-10 als auch für CXCR3 auf T-Zellen nachgewiesen werden [100].

Zwei italienische Studien aus dem Jahr 2004 und 2005 legen sogar nahe, dass erhöhte IP-10 Werte der stärkste Prädiktor für den weiteren klinischen Verlauf bezüglich Abstoßung und chronischer Transplantatnephropathie seien. Sie empfehlen für alle sich auf der Warteliste befindlichen Patienten die IP-10

Konzentration im Blut zu bestimmen, um so das postoperative Rejektionsrisiko einschätzen zu können [79, 108]. Ähnliche Ergebnisse konnten für erhöhte prätransplanatäre IP-10 Konzentrationen und einer akuten Abstoßung nach Herztransplantation festgestellt werden [30].

Huang et al. kamen in ihrer klinischen Studie zu ähnlichen Ergebnissen. Sie berichteten, dass der Biomarker IP-10 eine gute nicht invasive Methode darstelle um eine akute Abstoßung vorauszusagen. Ihr Studienkollektiv umfasste 70 Patienten. Einen Monat nach Transplantation konnte durch eine Nierenbiopsie bei 32 Empfängern eine akute T-Zell vermittelte Rejektion diagnostiziert werden. Betrachtete man bei diesen Patienten das IP-10 im Serum, war dieses signifikant höher als bei den Patienten mit einem stabilen Verlauf [61].

In Bezug auf eine akute Abstoßung nach einer Leber-, Lungen- oder Stammzelltransplantation konnten ebenfalls erhöhte IP-10 Konzentrationen nachgewiesen werden [107].

Wenn man die Messung verschiedener Biomarker, die mit einer Abstoßung nach Transplantation assoziiert sind, kombiniert, ist die Aussagekraft bezüglich einer Rejektionsgefahr deutlich besser [61, 135, 139]. Xu et al. schlossen in ihre Single-Center-Studie insgesamt 87 Patienten ein, die erstmalig, AB0-kompatibel und durch eine Lebendspende transplantiert wurden. Die kombinierte Messung von Interferon-gamma, IP-10 und Fraktalkine stellte sich als starker Prädiktor für eine frühe akute zelluläre Abstoßung heraus [135]. Fraktalkine ist ein Chemokin, das die Chemotaxis von T-Lymphozyten, Monozyten und natürlichen Killerzellen unterstützt. In einer anderen Arbeit konnten signifikant erhöhte Konzentrationen für Fraktalkine im Urin im Rahmen einer Abstoßung nachgewiesen werden und die höheren Werte korrelierten mit vermehrtem Auftreten von steroidresistenten Abstoßungen und Transplantatversagen im Verlauf [102].

Bei der sCXCR3 Konzentration fiel in dieser Studie im ersten Intervall eine signifikant niedrigere Konzentration bei den Patienten auf, die parallel zur

Messung eine Abstoßungsreaktion hatten. Hier war in der Kaplan-Meier-Analyse ein niedrigeres sCXCR3 mit einem erhöhten Risiko für eine frühe Rejektion verbunden. Dieses Ergebnis war mit einem  $p < 0,05$  auch signifikant.

Die aktuelle Studienlage in Bezug auf CXCR3 und Abstoßung ist widersprüchlich. Es gibt eine tierexperimentelle Arbeit, in der ähnlich dieser klinischen Studie CXCR3 eine protektive Wirkung zugeschrieben wurde [53]. In anderen Studien hingegen waren erhöhte Werte für CXCR3 mit einer Abstoßung assoziiert. Der Nachweis des Rezeptors erfolgte überwiegend in einer Gewebeprobe [54, 100, 115]. Hoffmann et al. konnten immunhistochemisch signifikant vermehrt CXCR3 positive Zellen sowohl bei einer zellulären als auch bei einer humoralen Abstoßung nachweisen [54]. Nur wenige Studien untersuchten die sCXCR3 Konzentration im Blut [53]. In einer klinischen Studie von Inston et al. wurde von 19 Transplantierten in den ersten zwei Wochen nach Transplantation mehrmals CXCR3 bestimmt. Es konnten immunhistochemisch bei den Patienten, die im Verlauf eine Abstoßung entwickelten, eine signifikant erhöhte Expression von CXCR3 auf CD4+ T-Zellen nachgewiesen werden und das sogar bevor die Abstoßung bioptisch gesichert werden konnte [63]. Huang et al. konnten ebenfalls eine vermehrte Expression von CXCR3 im Nierenbiopsat mit einer akuten Abstoßung in Verbindung bringen [61]. In der vorliegenden Arbeit konnten diese Ergebnisse nicht bestätigt werden. Hier zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen der CXCR3 Konzentration im Blut und einer Abstoßung. Eine mögliche Erklärung hierfür wäre, dass eine gesteigerte Expression von CXCR3 auf Immunzellen und renalen Zellen, zu der es im Rahmen einer Abstoßung kommt, nicht mit der Konzentration von löslichem sCXCR3 im peripheren Blut korreliert. Das gleiche Phänomen wurde in einer Studie von Leicht et al. festgestellt. Es zeigte sich nach Nierentransplantation ein Anstieg CD26+ Zellen, während im Blut eine fallende Konzentration an löslichem CD26 (sCD26) gemessen werden konnte [80]. CD26 ist ein Marker der T-Zellaktivierung. Bei weniger CD26 positiven T-Zellen ist das Auftreten einer Abstoßung unwahrscheinlicher [90, 134, 136].

Zusammenfassend ist aufgrund der Ergebnisse dieser Studie und der aktuellen Studienlage zu sagen, dass IP-10 im Serum einen guten nicht invasiven Biomarker nach Nierentransplantation darstellen könnte. IP-10 könnte sich sowohl dafür eignen die Gefahr für eine Abstoßung einzuschätzen als auch dafür das Ansprechen einer Rejektionstherapie zu kontrollieren, was in der vorliegenden Studie nicht geprüft wurde. Durch Bestimmung der IP-10 Konzentration vor Transplantation könnte eine Risikogruppe eingegrenzt werden, die posttransplantationär engermaschiger überwacht und ggfs. stärker immunsupprimiert werden sollte. Bevor der Biomarker im klinischen Alltag eingesetzt werden kann, müssen weitere genauere Untersuchungen mit einem größeren Studienkollektiv durchgeführt werden und zum Beispiel allgemeingültige Cut-off Werte bestimmt werden. Hierzu müsste allerdings die Analytik zunächst standardisiert werden.

Als möglicher Ansatzpunkt für weitere Forschungen wäre zu überlegen, ob durch Antagonisierung von IP-10 oder Blockade des Rezeptors CXCR3 eventuell das Immunsystem gehemmt und eine Abstoßung abgewendet werden kann. Im Tiermodell konnte dies schon erfolgreich getestet werden [70, 101].

#### **4.3.4 Infektion**

In allen vier Zeitabschnitten gab es keine signifikanten Korrelationen zwischen den Biomarkern und dem Auftreten von Infektionen nach der Transplantation. Assoziationen der IP-10 oder sCXCR3 Konzentrationen im Serum mit posttransplantationären Infektionen wurden in keiner Studie beschrieben.

Es gibt jedoch Arbeiten, in denen eine erhöhte Konzentration für IP-10 im Urin in den ersten sechs Monaten nach Transplantation mit einem erhöhten Risiko an einer Polyomavirus-Nephropathie zu erkranken assoziiert war [42, 65]. Der erhöhte Nachweis des Transmembranproteins sCD30, das einen Immunaktivierungsmarker darstellt, vor und nach einer Transplantation wurde in einigen Studien mit einem erhöhten Risiko für posttransplantationäre

opportunistische Infektionen in Zusammenhang gebracht [35, 122].

#### **4.4 Korrelation von IP-10 und sCXCR3 mit der glomerulären Filtrationsrate**

Zwischen IP-10 und der glomerulären Filtrationsrate konnte eine schwache gegenseitige Korrelation ausgemacht werden. Ähnlich wie bei der Funktionsverschlechterung der Transplantatniere stellt sich hier die Frage, ob ein erhöhtes IP-10 zu einer Verminderung der glomerulären Filtrationsrate führt oder ob eine verminderte Filtrationsrate, zum Beispiel im Rahmen einer Abstoßung, die Akkumulation von IP-10 begünstigt. Leider wurde bis dato keine Arbeit veröffentlicht, die die renale Elimination von IP-10 genauer untersucht hat.

Zwischen sCXCR3 und der glomerulären Filtrationsrate bestand keine signifikante Korrelation und es sind keine Studien publiziert, die den Zusammenhang zwischen der glomerulären Filtrationsrate und sCXCR3 untersucht haben.

#### **4.5 Korrelation von IP-10 und sCXCR3 mit der angewendeten immunsuppressiven Therapie**

Eine Korrelation zwischen den Biomarkern und der angewendeten immunsuppressiven Erhaltungstherapie konnte in dieser Studie nicht nachgewiesen werden, obwohl eine dosisabhängige suppressive Wirkung von Tacrolimus auf die IP-10 Bildung bekannt ist [7, 126].

## 4.6 Schlussfolgerung

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass IP-10 ein möglicher Biomarker zum Immunmonitoring nach Nierentransplantation sein kann, da dessen Konzentration leicht und kostengünstig im Serum und Plasma zu messen ist. Ferner war IP-10 alters- und geschlechtsunabhängig und wurde nicht von der glomerulären Filtrationsrate beeinflusst. Der Biomarker zeigte eine Immunaktivierung an und war bei allen Patienten mit einem erhöhten immunologischen Risiko erhöht, sodass IP-10 besonders in dieser Risikogruppe genutzt werden kann. Bedeutungsvoll war vor allem, dass erhöhte Werte von IP-10 in den ersten Wochen nach Transplantation prädiktiv für die Entwicklung einer Abstoßungsreaktion und die Bildung von dnDSA waren, sodass die Messung dieses Biomarkers bei niedrigen Werten die Anzahl invasiver Nierenbiopsien vermindern könnte.

sCXCR3 hingegen eignet sich nach den Ergebnissen dieser Studie nicht zum Immunmonitoring nach einer Nierentransplantation.

## 5 Zusammenfassung

In der vorliegenden monozentrischen Case-Control-Studie mit 118 Patienten wurde untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen der Konzentration von IP-10 und sCXCR3 im Plasma und einem klinischen Ereignis nach der Nierentransplantation bestand. Darüber hinaus wurde geprüft, ob es patientenabhängige Einflussfaktoren auf die Biomarker gab. Der gesamte Beobachtungszeitraum umfasste fünfzehn Monate nach Nierentransplantation und dieser wurde in vier Intervalle unterteilt. Die immunsuppressive Therapie wurde bei 84 % der Patienten mit Basiliximab eingeleitet und bei 16 % dienten ATG zur Induktionstherapie. Eine Tripeltherapie aus Tacrolimus, Mycophenolsäure und Prednisolon bildete mehrheitlich die Erhaltungstherapie.

Die Ergebnisse zeigen eine signifikante Assoziation zwischen IP-10 und einer Immunaktivierung. Insbesondere konnte ein prädiktiver Nutzen der IP-10 Messung in der Frühphase nach Transplantation für die Entwicklung einer Abstoßungsreaktion und die Bildung von dnDSA im Verlauf gezeigt werden. Die IP-10 Konzentrationen waren alters- und geschlechtsunabhängig und wurden nicht von der glomerulären Filtrationsrate beeinflusst. Eine Assoziation zur angewendeten immunsuppressiven Therapie bestand nicht, sodass dieser Biomarker Potential zum Immunmonitoring eventuell in Kombination mit anderen Biomarkern hat, was in dieser Arbeit nicht untersucht wurde.

sCXCR3 zeigte keinen signifikanten Zusammenhang zu einer Immunaktivierung oder klinischen Ereignissen.



## 6 Literaturverzeichnis

1. Abou El Fettouh, H., D. J. Cook, S. Flechner, D. Goldfarb, I. Gill, C. Modlin, V. Dennis, und A. C. Novick. „Early and Late Impact of a Positive Flow Cytometry Crossmatch on Graft Outcome in Primary Renal Transplant“. *Transplantation Proceedings* 33, Nr. 6 (September 2001): 2968–70.
2. Agostini, C., F. Calabrese, F. Rea, M. Facco, A. Tosoni, M. Loy, G. Binotto, M. Valente, L. Trentin, und G. Semenzato. „Cxcr3 and Its Ligand CXCL10 Are Expressed by Inflammatory Cells Infiltrating Lung Allografts and Mediate Chemotaxis of T Cells at Sites of Rejection“. *The American Journal of Pathology* 158, Nr. 5 (Mai 2001): 1703–11.  
[https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)64126-0](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)64126-0).
3. Allen, Samantha J., Susan E. Crown, und Tracy M. Handel. „Chemokine: Receptor Structure, Interactions, and Antagonism“. *Annual Review of Immunology* 25 (2007): 787–820.  
<https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.24.021605.090529>.
4. Althaf, Mohammed Mahdi, Mohsen El Kossi, Jon Kim Jin, Ajay Sharma, und Ahmed Mostafa Halawa. „Human Leukocyte Antigen Typing and Crossmatch: A Comprehensive Review“. *World Journal of Transplantation* 7, Nr. 6 (24. Dezember 2017): 339–48.  
<https://doi.org/10.5500/wjt.v7.i6.339>.
5. Anders, Hans-Joachim, Volker Vielhauer, und Detlef Schlöndorff. „Chemokines and Chemokine Receptors Are Involved in the Resolution or Progression of Renal Disease“. *Kidney International* 63, Nr. 2 (Februar 2003): 401–15. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2003.00750.x>.
6. Angiolillo, A. L., C. Sgadari, D. D. Taub, F. Liao, J. M. Farber, S. Maheshwari, H. K. Kleinman, G. H. Reaman, und G. Tosato. „Human Interferon-Inducible Protein 10 Is a Potent Inhibitor of Angiogenesis in Vivo“. *The Journal of Experimental Medicine* 182, Nr. 1 (1. Juli 1995): 155–62.
7. Aomatsu, Tomoki, Hirotsugu Imaeda, Kenichiro Takahashi, Takehide Fujimoto, Eiji Kasumi, Atsushi Yoden, Hiroshi Tamai, Yoshihide Fujiyama, und Akira Andoh. „Tacrolimus (FK506) Suppresses TNF- $\alpha$ -Induced CCL2 (MCP-1) and CXCL10 (IP-10) Expression via the Inhibition of P38 MAP Kinase Activation in Human Colonic Myofibroblasts“. *International Journal of Molecular Medicine* 30, Nr. 5 (November 2012): 1152–58. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2012.1094>.
8. Arndt, R., P. Hammerer, E. Huland, H. Krämer-Hansen, und H. Huland. „Treatment of Acute Cellular Rejection in Renal Transplantation Patients on Ciclosporin with Antithymocyte Globulin“. *Urologia Internationalis* 43, Nr. 3 (1988): 139–44.
9. Atlani, Mahendra, Raj K. Sharma, und Amit Gupta. „Basiliximab Induction in Renal Transplantation: Long-Term Outcome“. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation: An Official Publication of the Saudi Center*

- for Organ Transplantation, Saudi Arabia 24, Nr. 3 (Mai 2013): 473–79.
10. Aubert, Olivier, Alexandre Loupy, Luis Hidalgo, Jean-Paul Duong van Huyen, Sarah Higgins, Denis Viglietti, Xavier Jouven, u. a. „Antibody-Mediated Rejection Due to Preexisting versus De Novo Donor-Specific Antibodies in Kidney Allograft Recipients“. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN* 28, Nr. 6 (Juni 2017): 1912–23.  
<https://doi.org/10.1681/ASN.2016070797>.
  11. Baggiolini, M. „Chemokines and Leukocyte Traffic“. *Nature* 392, Nr. 6676 (9. April 1998): 565–68. <https://doi.org/10.1038/33340>.
  12. Ballet, Caroline, Magali Giral, Joanna Ashton-Chess, Karine Renaudin, Sophie Brouard, und Jean-Paul Soulillou. „Chronic Rejection of Human Kidney Allografts“. *Expert Review of Clinical Immunology* 2, Nr. 3 (Mai 2006): 393–402. <https://doi.org/10.1586/1744666X.2.3.393>.
  13. Bamoulid, Jamal, Oliver Staeck, Thomas Crépin, Fabian Halleck, Philippe Saas, Susanne Brakemeier, Didier Ducloux, und Klemens Budde. „Anti-Thymocyte Globulins in Kidney Transplantation: Focus on Current Indications and Long-Term Immunological Side Effects“. *Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 32, Nr. 10 (1. Oktober 2017): 1601–8.  
<https://doi.org/10.1093/ndt/gfw368>.
  14. Banasik, M., M. Boratyńska, K. Kościelska-Kasprzak, O. Mazanowska, M. Krajewska, M. Zabińska, D. Bartoszek, u. a. „The Impact of de Novo Donor-Specific Anti-Human Leukocyte Antigen Antibodies on 5-Year Renal Transplant Outcome“. *Transplantation Proceedings* 45, Nr. 4 (Mai 2013): 1449–52. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2012.12.026>.
  15. Basadonna, G. P., A. J. Matas, K. J. Gillingham, W. D. Payne, D. L. Dunn, D. E. Sutherland, P. F. Gores, R. W. Gruessner, und J. S. Najarian. „Early versus Late Acute Renal Allograft Rejection: Impact on Chronic Rejection“. *Transplantation* 55, Nr. 5 (Mai 1993): 993–95.
  16. Bloom, Roy D., Jonathan S. Bromberg, Emilio D. Poggio, Suphamai Bunnapradist, Anthony J. Langone, Puneet Sood, Arthur J. Matas, u. a. „Cell-Free DNA and Active Rejection in Kidney Allografts“. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN* 28, Nr. 7 (Juli 2017): 2221–32.  
<https://doi.org/10.1681/ASN.2016091034>.
  17. Böhler J (2008): Nierentransplantation. In: Kuhlmann, U, Alscher D (Hrsg.): *Nephrologie: Pathophysiologie - Klinik – Nierenersatzverfahren*. 5. Auflage, Thieme; Stuttgart, 619-662
  18. Bonecchi, R., G. Bianchi, P. P. Bordignon, D. D’Ambrosio, R. Lang, A. Borsatti, S. Sozzani, u. a. „Differential Expression of Chemokine Receptors and Chemotactic Responsiveness of Type 1 T Helper Cells (Th1s) and Th2s“. *The Journal of Experimental Medicine* 187, Nr. 1 (5. Januar 1998): 129–34.
  19. Booth, Valerie, David W. Keizer, Monique B. Kamphuis, Ian Clark-Lewis, und Brian D. Sykes. „The CXCR3 Binding Chemokine IP-10/CXCL10: Structure and Receptor Interactions“. *Biochemistry* 41, Nr. 33 (20. August

- 2002): 10418–25.
20. Branten, A. J., T. P. Mulder, W. H. Peters, K. J. Assmann, und J. F. Wetzels. „Urinary Excretion of Glutathione S Transferases Alpha and Pi in Patients with Proteinuria: Reflection of the Site of Tubular Injury“. *Nephron* 85, Nr. 2 (Juni 2000): 120–26.  
<https://doi.org/10.1159/000045644>.
  21. Campanella, Gabriele S. V., Andrew M. Tager, Joseph K. El Khoury, Seddon Y. Thomas, Tabitha A. Abraszinski, Lindsay A. Manice, Richard A. Colvin, und Andrew D. Luster. „Chemokine Receptor CXCR3 and Its Ligands CXCL9 and CXCL10 Are Required for the Development of Murine Cerebral Malaria“. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 105, Nr. 12 (25. März 2008): 4814–19. <https://doi.org/10.1073/pnas.0801544105>.
  22. Cappuccilli, Maria, Irene Capelli, Giorgia Comai, Giuseppe Cianciolo, und Gaetano La Manna. „Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin as a Biomarker of Allograft Function After Renal Transplantation: Evaluation of the Current Status and Future Insights“. *Artificial Organs* 42, Nr. 1 (Januar 2018): 8–14. <https://doi.org/10.1111/aor.13039>.
  23. Carden, D. L., und D. N. Granger. „Pathophysiology of Ischaemia-Reperfusion Injury“. *The Journal of Pathology* 190, Nr. 3 (Februar 2000): 255–66. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9896\(200002\)190:3<255::AID-PATH526>3.0.CO;2-6](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9896(200002)190:3<255::AID-PATH526>3.0.CO;2-6).
  24. Chapman, Jeremy R., Philip J. O’Connell, und Brian J. Nankivell. „Chronic Renal Allograft Dysfunction“. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN* 16, Nr. 10 (Oktober 2005): 3015–26.  
<https://doi.org/10.1681/ASN.2005050463>.
  25. Christen, Urs, Dorian B. McGavern, Andrew D. Luster, Matthias G. von Herrath, und Michael B. A. Oldstone. „Among CXCR3 Chemokines, IFN-Gamma-Inducible Protein of 10 KDa (CXC Chemokine Ligand (CXCL) 10) but Not Monokine Induced by IFN-Gamma (CXCL9) Imprints a Pattern for the Subsequent Development of Autoimmune Disease“. *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)* 171, Nr. 12 (15. Dezember 2003): 6838–45. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.171.12.6838>.
  26. Clarkson, Michael R., und Mohamed H. Sayegh. „T-Cell Costimulatory Pathways in Allograft Rejection and Tolerance“. *Transplantation* 80, Nr. 5 (15. September 2005): 555–63.
  27. Colak, T., S. Sevmiş, H. Karakayali, G. Moray, und M. Haberal. „One Center’s Experience with Antithymocyte Globulin Treatment for Acute Rejection in Renal Transplantation“. *Transplantation Proceedings* 40, Nr. 1 (Februar 2008): 123–25.  
<https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2007.12.008>.
  28. Colvin, Robert B. „Antibody-Mediated Renal Allograft Rejection: Diagnosis and Pathogenesis“. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN* 18, Nr. 4 (April 2007): 1046–56.  
<https://doi.org/10.1681/ASN.2007010073>.
  29. Cosio, F. G., J. M. Gloor, S. Sethi, und M. D. Stegall. „Transplant

- Glomerulopathy“. *American Journal of Transplantation: Official Journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 8, Nr. 3 (März 2008): 492–96.  
<https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2007.02104.x>.
30. Crescioli, Clara, Andrea Buonamano, Sabino Scolletta, Mariangela Sottili, Michela Francalanci, Pierpaolo Giomarelli, Bonizella Biagioli, u. a. „Predictive Role of Pretransplant Serum CXCL10 for Cardiac Acute Rejection“. *Transplantation* 87, Nr. 2 (27. Januar 2009): 249–55.  
<https://doi.org/10.1097/TP.0b013e3181919f5d>.
  31. Dufour, Jennifer H., Michelle Dziejman, Michael T. Liu, Josephine H. Leung, Thomas E. Lane, und Andrew D. Luster. „IFN-Gamma-Inducible Protein 10 (IP-10; CXCL10)-Deficient Mice Reveal a Role for IP-10 in Effector T Cell Generation and Trafficking“. *Journal of Immunology* (Baltimore, Md.: 1950) 168, Nr. 7 (1. April 2002): 3195–3204.
  32. El-Sawy, Tarek, Nader M. Fahmy, und Robert L. Fairchild. „Chemokines: Directing Leukocyte Infiltration into Allografts“. *Current Opinion in Immunology* 14, Nr. 5 (Oktober 2002): 562–68.
  33. Fahmy, Nader M., Mohamad H. Yamani, Randall C. Starling, Norman B. Ratliff, James B. Young, Patrick M. McCarthy, Jingyuan Feng, Andrew C. Novick, und Robert L. Fairchild. „Chemokine and Chemokine Receptor Gene Expression Indicates Acute Rejection of Human Cardiac Transplants“. *Transplantation* 75, Nr. 1 (15. Januar 2003): 72–78.  
<https://doi.org/10.1097/00007890-200301150-00013>.
  34. Fernandez, Elias J., und Elias Lolis. „Structure, Function, and Inhibition of Chemokines“. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* 42 (2002): 469–99.  
<https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.42.091901.115838>.
  35. Fernández-Ruiz, Mario, Patricia Parra, Francisco López-Medrano, Tamara Ruiz-Merlo, Esther González, Natalia Polanco, Julia Origüen, Rafael San Juan, Amado Andrés, und José María Aguado. „Serum SCD30: A Promising Biomarker for Predicting the Risk of Bacterial Infection after Kidney Transplantation“. *Transplant Infectious Disease: An Official Journal of the Transplantation Society* 19, Nr. 2 (April 2017).  
<https://doi.org/10.1111/tid.12668>.
  36. Fidler, Samantha J., Ashley B. Irish, Wai Lim, Paolo Ferrari, Campbell S. Witt, und Frank T. Christiansen. „Pre-Transplant Donor Specific Anti-HLA Antibody Is Associated with Antibody-Mediated Rejection, Progressive Graft Dysfunction and Patient Death“. *Transplant Immunology* 28, Nr. 4 (Juni 2013): 148–53. <https://doi.org/10.1016/j.trim.2013.05.001>.
  37. Field, Melanie, David Lowe, Mark Cobbold, Robert Higgins, David Briggs, Nicholas Inston, und Andrew R. Ready. „The Use of NGAL and IP-10 in the Prediction of Early Acute Rejection in Highly Sensitized Patients Following HLA-Incompatible Renal Transplantation“. *Transplant International: Official Journal of the European Society for Organ Transplantation* 27, Nr. 4 (April 2014): 362–70.  
<https://doi.org/10.1111/tri.12266>.

38. Fishman, J. A., und R. H. Rubin. „Infection in Organ-Transplant Recipients“. *The New England Journal of Medicine* 338, Nr. 24 (11. Juni 1998): 1741–51. <https://doi.org/10.1056/NEJM199806113382407>.
39. Fotheringham, James, Carole A. Angel, und William McKane. „Transplant Glomerulopathy: Morphology, Associations and Mechanism“. *Nephron. Clinical Practice* 113, Nr. 1 (2009): c1–7; discussion c7. <https://doi.org/10.1159/000228069>.
40. Frigerio, Simona, Tobias Junt, Bao Lu, Craig Gerard, Urs Zumsteg, Georg A. Holländer, und Luca Piali. „Beta Cells Are Responsible for CXCR3-Mediated T-Cell Infiltration in Insulinitis“. *Nature Medicine* 8, Nr. 12 (Dezember 2002): 1414–20. <https://doi.org/10.1038/nm1202-792>.
41. Ghanta, Mythili, und Belinda Jim. „Renal Transplantation in Advanced Chronic Kidney Disease Patients“. *The Medical Clinics of North America* 100, Nr. 3 (Mai 2016): 465–76. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2015.12.003>.
42. Gniewkiewicz, Michał S., Magdalena Czerwińska, Jolanta Gozdowska, Katarzyna Czerwińska, Anna Sadowska, Dominika Dęborska-Materkowska, Agnieszka Perkowska-Ptasińska, Maciej Kosieradzki, und Magdalena Durlik. „Urinary Levels of CCL2 and CXCL10 Chemokines as Potential Biomarkers of Ongoing Pathological Processes in Kidney Allograft: An Association with BK Virus Nephropathy“. *Polish Archives of Internal Medicine* 129, Nr. 9 (30 2019): 592–97. <https://doi.org/10.20452/pamw.14926>.
43. Göran K (2007): ELISA/EIA/FIA. In: Raem A, Rauch P (Hrsg.): *Immunoassays*. Elsevier; München, 51-69
44. Groom, Joanna R., und Andrew D. Luster. „CXCR3 in T Cell Function“. *Experimental Cell Research* 317, Nr. 5 (10. März 2011): 620–31. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2010.12.017>.
45. Haas, M., A. Loupy, C. Lefaucheur, C. Roufosse, D. Glotz, D. Seron, B. J. Nankivell, u. a. „The Banff 2017 Kidney Meeting Report: Revised Diagnostic Criteria for Chronic Active T Cell-Mediated Rejection, Antibody-Mediated Rejection, and Prospects for Integrative Endpoints for next-Generation Clinical Trials“. *American Journal of Transplantation: Official Journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 18, Nr. 2 (2018): 293–307. <https://doi.org/10.1111/ajt.14625>.
46. Han, Fei, Shaogui Wan, Qipeng Sun, Nan Chen, Heng Li, Lingling Zheng, Nana Zhang, Zhengyu Huang, Liangqing Hong, und Qiquan Sun. „Donor Plasma Mitochondrial DNA Is Correlated with Posttransplant Renal Allograft Function“. *Transplantation* 103, Nr. 11 (November 2019): 2347–58. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000002598>.
47. Hancock, W. W., B. Lu, W. Gao, V. Csizmadia, K. Faia, J. A. King, S. T. Smiley, M. Ling, N. P. Gerard, und C. Gerard. „Requirement of the Chemokine Receptor CXCR3 for Acute Allograft Rejection“. *The Journal of Experimental Medicine* 192, Nr. 10 (20. November 2000): 1515–20. <https://doi.org/10.1084/jem.192.10.1515>.



48. Hauser, Ingeborg A., Sandra Spiegler, Eva Kiss, Stefan Gauer, Olaf Sichler, Ernst H. Scheuermann, Hanns Ackermann, u. a. „Prediction of Acute Renal Allograft Rejection by Urinary Monokine Induced by IFN-Gamma (MIG)“. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN* 16, Nr. 6 (Juni 2005): 1849–58.  
<https://doi.org/10.1681/ASN.2004100836>.
49. Hesselink, Dennis A., Rachida Bouamar, und Teun van Gelder. „The Pharmacogenetics of Calcineurin Inhibitor-Related Nephrotoxicity“. *Therapeutic Drug Monitoring* 32, Nr. 4 (August 2010): 387–93.  
<https://doi.org/10.1097/FTD.0b013e3181e44244>.
50. Hick, Christian, und Jan Hartmann, Hrsg. *Intensivkurs Physiologie*. 5., Vollst. überarb. und aktualisierte Aufl., 2. Dr. Vorklinik. München: Elsevier, Urban & Fischer, 2007.
51. Hirt-Minkowski, P., P. Amico, J. Ho, A. Gao, J. Bestland, H. Hopfer, J. Steiger, u. a. „Detection of Clinical and Subclinical Tubulo-Interstitial Inflammation by the Urinary CXCL10 Chemokine in a Real-Life Setting“. *American Journal of Transplantation: Official Journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 12, Nr. 7 (Juli 2012): 1811–23. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2012.03999.x>.
52. Ho, Julie, David N. Rush, Martin Karpinski, Leroy Storsley, Ian W. Gibson, Jennifer Bestland, Ang Gao, William Stefura, Kent T. HayGlass, und Peter W. Nickerson. „Validation of Urinary CXCL10 as a Marker of Borderline, Subclinical, and Clinical Tubulitis“. *Transplantation* 92, Nr. 8 (27. Oktober 2011): 878–82.  
<https://doi.org/10.1097/TP.0b013e31822d4de1>.
53. Hoerning, A., S. Köhler, C. Jun, B. Tebbe, J. Fu, J. Menke, B. Wilde, u. a. „Peripherally Circulating CD4<sup>+</sup> FOXP3<sup>+</sup> CXCR3<sup>+</sup> T Regulatory Cells Correlate with Renal Allograft Function“. *Scandinavian Journal of Immunology* 76, Nr. 3 (September 2012): 320–28.  
<https://doi.org/10.1111/j.1365-3083.2012.02732.x>.
54. Hoffmann, Ute, Stephan Segerer, Petra Rümmele, Bernd Krüger, Miriam Pietrzyk, Ferdinand Hofstädter, Bernhard Banas, und Bernhard K. Krämer. „Expression of the Chemokine Receptor CXCR3 in Human Renal Allografts--a Prospective Study“. *Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 21, Nr. 5 (Mai 2006): 1373–81. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfk075>.
55. Holdsworth, R., C. K. Hurley, S. G. E. Marsh, M. Lau, H. J. Noreen, J. H. Kempenich, M. Setterholm, und M. Maiers. „The HLA Dictionary 2008: A Summary of HLA-A, -B, -C, -DRB1/3/4/5, and -DQB1 Alleles and Their Association with Serologically Defined HLA-A, -B, -C, -DR, and -DQ Antigens“. *Tissue Antigens* 73, Nr. 2 (Februar 2009): 95–170.  
<https://doi.org/10.1111/j.1399-0039.2008.01183.x>.
56. Hollmen, Maria E., Lauri E. Kyllönen, Kaija A. Inkinen, Martti L. T. Lalla, und Kaija T. Salmela. „Urine Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin

- Is a Marker of Graft Recovery after Kidney Transplantation“. *Kidney International* 79, Nr. 1 (Januar 2011): 89–98.  
<https://doi.org/10.1038/ki.2010.351>.
57. Horn, Florian, Isabelle Moc, Simone Helferich, und Alexander Dospil, Hrsg. *Biochemie des Menschen: das Lehrbuch für das Medizinstudium ; [Klinik, Stoffwechsel, Zellbiologie, Molekularbiologie, Signaltransduktion, Chemie]*. 3., Grundlegend überarb. und erw. Aufl. Stuttgart: Thieme, 2005.
58. Horuk, R. „Chemokine Receptors“. *Cytokine & Growth Factor Reviews* 12, Nr. 4 (Dezember 2001): 313–35. [https://doi.org/10.1016/s1359-6101\(01\)00014-4](https://doi.org/10.1016/s1359-6101(01)00014-4).
59. Hricik, D. E., P. Nickerson, R. N. Formica, E. D. Poggio, D. Rush, K. A. Newell, J. Goebel, u. a. „Multicenter Validation of Urinary CXCL9 as a Risk-Stratifying Biomarker for Kidney Transplant Injury“. *American Journal of Transplantation: Official Journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 13, Nr. 10 (Oktober 2013): 2634–44. <https://doi.org/10.1111/ajt.12426>.
60. Hu, Huaizhong, Brian D. Aizenstein, Alice Puchalski, Jeanine A. Burmania, Majed M. Hamawy, und Stuart J. Knechtle. „Elevation of CXCR3-Binding Chemokines in Urine Indicates Acute Renal-Allograft Dysfunction“. *American Journal of Transplantation: Official Journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 4, Nr. 3 (März 2004): 432–37.
61. Huang, Haiyan, Xiaoguang Xu, Chen Yao, Ming Cai, Yeyong Qian, Xinying Wang, und Bingyi Shi. „Serum Levels of CXCR3 Ligands Predict T Cell-Mediated Acute Rejection after Kidney Transplantation“. *Molecular Medicine Reports* 9, Nr. 1 (Januar 2014): 45–50.  
<https://doi.org/10.3892/mmr.2013.1753>.
62. Huang, Hong-Feng, Jing-Yi Zhou, Wen-Qing Xie, Jian-Yong Wu, Hao Deng, und Jiang-Hua Chen. „Basiliximab versus Rabbit Antithymocyte Globulin as Induction Therapy for Living-Related Renal Transplantation: A Single-Center Experience“. *International Urology and Nephrology* 48, Nr. 8 (August 2016): 1363–70. <https://doi.org/10.1007/s11255-016-1307-y>.
63. Inston, Nicholas, Mark Drayson, Andrew Ready, und Paul Cockwell. „Serial Changes in the Expression of CXCR3 and CCR5 on Peripheral Blood Lymphocytes Following Human Renal Transplantation“. *Experimental and Clinical Transplantation: Official Journal of the Middle East Society for Organ Transplantation* 5, Nr. 2 (Dezember 2007): 638–42.
64. Ixtlapale-Carmona, Xicohténcatl, Adriana Arvizu, Adrian De-Santiago, Norma González-Tableros, Mayra López, Natalia Castelán, Lluvia A. Marino, u. a. „Graft Immunologic Events in Deceased Donor Kidney Transplant Recipients with Preformed HLA-Donor Specific Antibodies“. *Transplant Immunology*, 30. September 2017.  
<https://doi.org/10.1016/j.trim.2017.09.006>.

65. Jackson, J. A., E. J. Kim, B. Begley, J. Cheeseman, T. Harden, S. D. Perez, S. Thomas, B. Warshaw, und A. D. Kirk. „Urinary Chemokines CXCL9 and CXCL10 Are Noninvasive Markers of Renal Allograft Rejection and BK Viral Infection“. *American Journal of Transplantation: Official Journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 11, Nr. 10 (Oktober 2011): 2228–34. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2011.03680.x>.
66. Jamshaid, Faisal, Saied Froghi, Pierpaolo Di Cocco, und Frank Jmf Dor. „Novel Non-Invasive Biomarkers Diagnostic of Acute Rejection in Renal Transplant Recipients: A Systematic Review“. *International Journal of Clinical Practice*, 16. Juli 2018, e13220. <https://doi.org/10.1111/ijcp.13220>.
67. Jansen, Marcel P. B., Wilco P. C. Pulskens, Melissa Uil, Nike Claessen, Gerrie Nieuwenhuizen, Dorien Standaar, Chi M. Hau, u. a. „Urinary Mitochondrial Deoxyribonucleic Acid Associates with Delayed Graft Function Following Renal Transplantation“. *Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 24. Dezember 2018. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfy372>.
68. Jelencsics, Kíra, und Rainer Oberbauer. „MicroRNA and Kidney Transplantation“. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 888 (2015): 271–90. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-22671-2\\_14](https://doi.org/10.1007/978-3-319-22671-2_14).
69. Jordan, Stanley C., Suphamai Bunnapradist, Jonathan S. Bromberg, Anthony J. Langone, David Hiller, James P. Yee, John J. Sninsky, Robert N. Woodward, und Arthur J. Matas. „Donor-Derived Cell-Free DNA Identifies Antibody-Mediated Rejection in Donor Specific Antibody Positive Kidney Transplant Recipients“. *Transplantation Direct* 4, Nr. 9 (September 2018): e379. <https://doi.org/10.1097/TXD.0000000000000821>.
70. Kakuta, Yoichi, Masayoshi Okumi, Shuji Miyagawa, Koichi Tsutahara, Toyofumi Abe, Koji Yazawa, Katsuyoshi Matsunami, Hideaki Otsuka, Shiro Takahara, und Norio Nonomura. „Blocking of CCR5 and CXCR3 Suppresses the Infiltration of Macrophages in Acute Renal Allograft Rejection“. *Transplantation* 93, Nr. 1 (15. Januar 2012): 24–31. <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e31823aa585>.
71. Kanmaz, Turan, Ping Feng, Jose Torrealba, Jean Kwun, John H. Fechner, Jacqueline M. Schultz, Yinchen Dong, u. a. „Surveillance of Acute Rejection in Baboon Renal Transplantation by Elevation of Interferon-Gamma Inducible Protein-10 and Monokine Induced by Interferon-Gamma in Urine“. *Transplantation* 78, Nr. 7 (15. Oktober 2004): 1002–7. <https://doi.org/10.1097/01.tp.0000134397.55564.71>.
72. Karow T, Lang-Roth R (2013): *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. 21. Auflage, Thomas Karow; Pulheim, 884-886
73. Katou, Shadi, Brigitta Globke, M. Haluk Morgul, Thomas Vogel, Benjamin Struecker, Natalie Maureen Otto, Anja Reutzel-Selke, u. a. „Urinary Biomarkers  $\alpha$ -GST and  $\pi$ -GST for Evaluation and Monitoring in Living



- and Deceased Donor Kidney Grafts“. *Journal of Clinical Medicine* 8, Nr. 11 (7. November 2019). <https://doi.org/10.3390/jcm8111899>.
74. Khalid, Usman, Lucy J. Newbury, Kate Simpson, Robert H. Jenkins, Timothy Bowen, Lucy Bates, Neil S. Sheerin, Rafael Chavez, und Donald J. Fraser. „A Urinary MicroRNA Panel That Is an Early Predictive Biomarker of Delayed Graft Function Following Kidney Transplantation“. *Scientific Reports* 9, Nr. 1 (5. März 2019): 3584. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-38642-3>.
75. Knight, Simon R., Neil K. Russell, Leticia Barcena, und Peter J. Morris. „Mycophenolate Mofetil Decreases Acute Rejection and May Improve Graft Survival in Renal Transplant Recipients When Compared with Azathioprine: A Systematic Review“. *Transplantation* 87, Nr. 6 (27. März 2009): 785–94. <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e3181952623>.
76. Kotton, C. N., S. Huprikar, und D. Kumar. „Transplant Infectious Diseases: A Review of the Scientific Registry of Transplant Recipients Published Data“. *American Journal of Transplantation: Official Journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 17, Nr. 6 (Juni 2017): 1439–46. <https://doi.org/10.1111/ajt.14195>.
77. Krepsova, Eva, Irena Tycova, Alena Sekerkova, Peter Wohlfahrt, Petra Hrubá, Ilja Striz, Birgit Sawitzki, und Ondrej Viklicky. „Effect of Induction Therapy on the Expression of Molecular Markers Associated with Rejection and Tolerance“. *BMC Nephrology* 16 (19. August 2015): 146. <https://doi.org/10.1186/s12882-015-0141-2>.
78. Kuhlmann, Ulrich, und Dominik Mark Alscher, Hrsg. *Nephrologie: Pathophysiologie - Klinik - Nierenersatzverfahren ; 252 Tabellen*. 5., Überarb. und erw. Aufl. Stuttgart: Thieme, 2008, 381-409
79. Lazzeri, Elena, Mario Rotondi, Benedetta Mazzinghi, Laura Lasagni, Andrea Buonamano, Alberto Rosati, Fabio Pradella, u. a. „High CXCL10 Expression in Rejected Kidneys and Predictive Role of Pretransplant Serum CXCL10 for Acute Rejection and Chronic Allograft Nephropathy“. *Transplantation* 79, Nr. 9 (15. Mai 2005): 1215–20.
80. Leicht, Simone, Maria Shipkova, Corinne Klett, Helena Gert, Eva Altrock, Jens Wilhelm, Renate Bolley, u. a. „CD26/Dipeptidyl Peptidase IV: A Comparative Study of Healthy Persons and Kidney Transplant Recipients before and Early after Transplantation“. *Clinical Biochemistry* 46, Nr. 15 (Oktober 2013): 1383–88. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2013.04.006>.
81. Li, Ya Mei, Yi Li, Lin Yan, Han Wang, Xiao Juan Wu, Jiang Tao Tang, Lan Lan Wang, und Yun Ying Shi. „Comparison of Urine and Blood NGAL for Early Prediction of Delayed Graft Function in Adult Kidney Transplant Recipients: A Meta-Analysis of Observational Studies“. *BMC Nephrology* 20, Nr. 1 (2. August 2019): 291. <https://doi.org/10.1186/s12882-019-1491-y>.
82. Liang, Hua, Yongxiang Zhao, Zhonggui San, Chongxian Liao, Chuang Sha, Baiyi Xie, Jibing Chen, Junjie Xia, Yongzhi Wang, und Zhongquan

- Qi. „The Recall Alloresponse Following Retransplantation Is More Intense Compared with the T Cell Memory-Transfer Model“. *Immunological Investigations* 39, Nr. 1 (2010): 39–53.  
<https://doi.org/10.3109/08820130903410414>.
83. Lo, Denise J., Tim A. Weaver, David E. Kleiner, Roslyn B. Mannon, Lynn M. Jacobson, Bryan N. Becker, S. John Swanson, Douglas A. Hale, and Allan D. Kirk. „Chemokines and Their Receptors in Human Renal Allotransplantation“. *Transplantation* 91, Nr. 1 (15. Januar 2011): 70–77.  
<https://doi.org/10.1097/TP.0b013e3181fe12fc>.
  84. Luster, A. D., und J. V. Ravetch. „Biochemical Characterization of a Gamma Interferon-Inducible Cytokine (IP-10)“. *The Journal of Experimental Medicine* 166, Nr. 4 (1. Oktober 1987): 1084–97.
  85. Luster, A. D., J. C. Unkeless, und J. V. Ravetch. „Gamma-Interferon Transcriptionally Regulates an Early-Response Gene Containing Homology to Platelet Proteins“. *Nature* 315, Nr. 6021 (20. Juni 1985): 672–76.
  86. Malheiro, Jorge, Sandra Tafulo, Leonídio Dias, La Salete Martins, Isabel Fonseca, Idalina Beirão, António Castro-Henriques, und António Cabrita. „Analysis of Preformed Donor-Specific Anti-HLA Antibodies Characteristics for Prediction of Antibody-Mediated Rejection in Kidney Transplantation“. *Transplant Immunology* 32, Nr. 2 (März 2015): 66–71.  
<https://doi.org/10.1016/j.trim.2015.01.002>.
  87. Mao, Youying, Minmin Wang, Qin Zhou, Juan Jin, Yucheng Wang, Wenhan Peng, Jianyong Wu, Zhangfei Shou, und Jianghua Chen. „CXCL10 and CXCL13 Expression Were Highly Up-Regulated in Peripheral Blood Mononuclear Cells in Acute Rejection and Poor Response to Anti-Rejection Therapy“. *Journal of Clinical Immunology* 31, Nr. 3 (Juni 2011): 414–18. <https://doi.org/10.1007/s10875-010-9500-8>.
  88. Marsh, S. G. E., E. D. Albert, W. F. Bodmer, R. E. Bontrop, B. Dupont, H. A. Erlich, D. E. Geraghty, u. a. „Nomenclature for Factors of the HLA System, 2004“. *Tissue Antigens* 65, Nr. 4 (April 2005): 301–69.  
<https://doi.org/10.1111/j.1399-0039.2005.00379.x>.
  89. Matl, Ivo, Petra Hribova, Eva Honsova, Irena Brabcova, und Ondrej Viklicky. „Potential Predictive Markers in Protocol Biopsies for Premature Renal Graft Loss“. *Kidney & Blood Pressure Research* 33, Nr. 1 (2010): 7–14. <https://doi.org/10.1159/000275705>.
  90. Matteucci, E., und O. Giampietro. „Dipeptidyl Peptidase-4 (CD26): Knowing the Function before Inhibiting the Enzyme“. *Current Medicinal Chemistry* 16, Nr. 23 (2009): 2943–51.  
<https://doi.org/10.2174/092986709788803114>.
  91. Matz, M., J. Beyer, D. Wunsch, M.-F. Mashreghi, M. Seiler, J. Pratschke, N. Babel, H.-D. Volk, P. Reinke, und K. Kotsch. „Early Post-Transplant Urinary IP-10 Expression after Kidney Transplantation Is Predictive of Short- and Long-Term Graft Function“. *Kidney International* 69, Nr. 9 (Mai 2006): 1683–90. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5000343>.
  92. Milhoransa, Patricia, Carolina Caruccio Montanari, Rosangela

- Montenegro, und Roberto Ceratti Manfro. „Micro RNA 146a-5p Expression in Kidney Transplant Recipients with Delayed Graft Function“. *Jornal Brasileiro De Nefrologia: 'Orgao Oficial De Sociedades Brasileira E Latino-Americana De Nefrologia* 41, Nr. 2 (Juni 2019): 242–51. <https://doi.org/10.1590/2175-8239-jbn-2018-0098>.
93. Mosmann, T. R., H. Cherwinski, M. W. Bond, M. A. Giedlin, und R. L. Coffman. „Two Types of Murine Helper T Cell Clone. I. Definition According to Profiles of Lymphokine Activities and Secreted Proteins“. *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)* 136, Nr. 7 (1. April 1986): 2348–57.
94. Muller, Yannick D., Ghaleb Nseir, Samuel Rotman, Julien Vionnet, Mathieu Halfon, Emmanuelle Catana, Déla Golshayan, Jean-Pierre Venetz, Vincent Aubert, und Manuel Pascual. „Rituximab as Monotherapy for the Treatment of Chronic Active Antibody-Mediated Rejection after Kidney Transplantation“. *Transplant International: Official Journal of the European Society for Organ Transplantation*, 12. Januar 2018. <https://doi.org/10.1111/tri.13111>.
95. Naesens, Maarten, Dirk R. J. Kuypers, und Minnie Sarwal. „Calcineurin Inhibitor Nephrotoxicity“. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology: CJASN* 4, Nr. 2 (Februar 2009): 481–508. <https://doi.org/10.2215/CJN.04800908>.
96. Nankivell, Brian J., und Stephen I. Alexander. „Rejection of the Kidney Allograft“. *The New England Journal of Medicine* 363, Nr. 15 (7. Oktober 2010): 1451–62. <https://doi.org/10.1056/NEJMra0902927>.
97. Nashan, B., R. Moore, P. Amlot, A. G. Schmidt, K. Abeywickrama, und J. P. Souillou. „Randomised Trial of Basiliximab versus Placebo for Control of Acute Cellular Rejection in Renal Allograft Recipients. CHIB 201 International Study Group“. *Lancet (London, England)* 350, Nr. 9086 (25. Oktober 1997): 1193–98.
98. Ojo, A. O., J. A. Hanson, H. Meier-Kriesche, C. N. Okechukwu, R. A. Wolfe, A. B. Leichtman, L. Y. Agodoa, B. Kaplan, und F. K. Port. „Survival in Recipients of Marginal Cadaveric Donor Kidneys Compared with Other Recipients and Wait-Listed Transplant Candidates“. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN* 12, Nr. 3 (März 2001): 589–97.
99. Oniscu, Gabriel C., Helen Brown, und John L. R. Forsythe. „Impact of Cadaveric Renal Transplantation on Survival in Patients Listed for Transplantation“. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN* 16, Nr. 6 (Juni 2005): 1859–65. <https://doi.org/10.1681/ASN.2004121092>.
100. Panzer, Ulf, Rüdiger R. Reinking, Oliver M. Steinmetz, Gunther Zahner, Ulrike Sudbeck, Susanne Fehr, Benjamin Pfalzer, u. a. „CXCR3 and CCR5 Positive T-Cell Recruitment in Acute Human Renal Allograft Rejection“. *Transplantation* 78, Nr. 9 (15. November 2004): 1341–50.
101. Panzer, Ulf, Oliver M. Steinmetz, Rüdiger R. Reinking, Tobias N. Meyer, Susanne Fehr, André Schneider, Gunther Zahner, u. a. „Compartment-Specific Expression and Function of the Chemokine IP-

- 10/CXCL10 in a Model of Renal Endothelial Microvascular Injury“. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN* 17, Nr. 2 (Februar 2006): 454–64. <https://doi.org/10.1681/ASN.2005040364>.
102. Peng, Wenhan, Jianghua Chen, Yuguang Jiang, Jianyong Wu, Zhangfei Shou, Qiang He, Yiming Wang, Ying Chen, und Huiping Wang. „Urinary Fractalkine Is a Marker of Acute Rejection“. *Kidney International* 74, Nr. 11 (Dezember 2008): 1454–60. <https://doi.org/10.1038/ki.2008.459>.
103. Puttarajappa, Chethan, Ron Shapiro, und Henkie P. Tan. „Antibody-Mediated Rejection in Kidney Transplantation: A Review“. *Journal of Transplantation* 2012 (2012): 193724. <https://doi.org/10.1155/2012/193724>.
104. Qin, S., J. B. Rottman, P. Myers, N. Kassam, M. Weinblatt, M. Loetscher, A. E. Koch, B. Moser, und C. R. Mackay. „The Chemokine Receptors CXCR3 and CCR5 Mark Subsets of T Cells Associated with Certain Inflammatory Reactions“. *The Journal of Clinical Investigation* 101, Nr. 4 (15. Februar 1998): 746–54. <https://doi.org/10.1172/JCI1422>.
105. Rabant, Marion, Lucile Amrouche, Xavier Lebreton, Florence Aulagnon, Aurélien Benon, Virginia Sauvaget, Raja Bonifay, u. a. „Urinary C-X-C Motif Chemokine 10 Independently Improves the Noninvasive Diagnosis of Antibody-Mediated Kidney Allograft Rejection“. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN* 26, Nr. 11 (November 2015): 2840–51. <https://doi.org/10.1681/ASN.2014080797>.
106. Racusen, L. C., K. Solez, R. B. Colvin, S. M. Bonsib, M. C. Castro, T. Cavallo, B. P. Croker, u. a. „The Banff 97 Working Classification of Renal Allograft Pathology“. *Kidney International* 55, Nr. 2 (Februar 1999): 713–23. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.1999.00299.x>.
107. Romagnani, Paola, und Clara Crescioli. „CXCL10: A Candidate Biomarker in Transplantation“. *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry* 413, Nr. 17–18 (8. September 2012): 1364–73. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2012.02.009>.
108. Rotondi, Mario, Alberto Rosati, Andrea Buonamano, Laura Lasagni, Elena Lazzeri, Fabio Pradella, Vittorio Fossombroni, u. a. „High Pretransplant Serum Levels of CXCL10/IP-10 Are Related to Increased Risk of Renal Allograft Failure“. *American Journal of Transplantation: Official Journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 4, Nr. 9 (September 2004): 1466–74. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2004.00525.x>.
109. Santos, Alfonso H., Michael J. Casey, und Karl L. Womer. „Analysis of Risk Factors for Kidney Retransplant Outcomes Associated with Common Induction Regimens: A Study of over Twelve-Thousand Cases in the United States“. *Journal of Transplantation* 2017 (2017): 8132672. <https://doi.org/10.1155/2017/8132672>.
110. Scadden, Jacob Rw, Adnan Sharif, Kassi Skordilis, und Richard Borrows. „Polyoma Virus Nephropathy in Kidney Transplantation“. *World Journal of Transplantation* 7, Nr. 6 (24. Dezember 2017): 329–38.

- <https://doi.org/10.5500/wjt.v7.i6.329>.
111. Schaub, S., P. Nickerson, D. Rush, M. Mayr, C. Hess, M. Golian, W. Stefura, und K. Hayglass. „Urinary CXCL9 and CXCL10 Levels Correlate with the Extent of Subclinical Tubulitis“. *American Journal of Transplantation: Official Journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 9, Nr. 6 (Juni 2009): 1347–53. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2009.02645.x>.
  112. Schlößer, H. A., M. Thelen, G. Dieplinger, A. von Bergwelt-Baildon, M. Garcia-Marquez, S. Reuter, A. Shimabukuro-Vornhagen, u. a. „Prospective Analyses of Circulating B Cell Subsets in ABO-Compatible and ABO-Incompatible Kidney Transplant Recipients“. *American Journal of Transplantation: Official Journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 17, Nr. 2 (Februar 2017): 542–50. <https://doi.org/10.1111/ajt.14013>.
  113. Schreuder, G. M. Th, C. K. Hurley, S. G. E. Marsh, M. Lau, M. Fernandez-Vina, H. J. Noreen, M. Setterholm, und M. Maiers. „The HLA Dictionary 2004: A Summary of HLA-A, -B, -C, -DRB1/3/4/5 and -DQB1 Alleles and Their Association with Serologically Defined HLA-A, -B, -C, -DR and -DQ Antigens“. *International Journal of Immunogenetics* 32, Nr. 1 (Februar 2005): 19–69. <https://doi.org/10.1111/j.1744-313X.2005.00497.x>.
  114. Schroder K, Hertzog P, Ravasi T, Hume D (2004): Interferon-gamma: an overview of signals, mechanisms and functions. *J. Leukoc. Biol.*; 75(2): 163–189.
  115. Segerer, Stephan, Georg A. Böhmig, Markus Exner, Donscho Kerjaschki, Heinz Regele, und Detlef Schlöndorff. „Role of CXCR3 in Cellular but Not Humoral Renal Allograft Rejection“. *Transplant International: Official Journal of the European Society for Organ Transplantation* 18, Nr. 6 (Juni 2005): 676–80. <https://doi.org/10.1111/j.1432-2277.2005.00117.x>.
  116. Sheashaa, Hussein A., Mohamed A. Bakr, Rashad H. Rashad, Amani M. Ismail, Mohamed A. Sobh, und Mohamed A. Ghoneim. „Ten-Year Follow-up of Basiliximab Induction Therapy for Live-Donor Kidney Transplant: A Prospective Randomized Controlled Study“. *Experimental and Clinical Transplantation: Official Journal of the Middle East Society for Organ Transplantation* 9, Nr. 4 (August 2011): 247–51.
  117. Shi, Xinmiao, Wenke Han, und Jie Ding. „The Impact of Human Leukocyte Antigen Mismatching on Graft Survival and Mortality in Adult Renal Transplantation: A Protocol for a Systematic Review and Meta-Analysis“. *Medicine* 96, Nr. 49 (Dezember 2017): e8899. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000008899>.
  118. Shipkova, M., P. D. Niedmann, V. W. Armstrong, E. Schütz, E. Wieland, L. M. Shaw, und M. Oellerich. „Simultaneous Determination of Mycophenolic Acid and Its Glucuronide in Human Plasma Using a Simple High-Performance Liquid Chromatography Procedure“. *Clinical*



- Chemistry 44, Nr. 7 (Juli 1998): 1481–88.
119. Singh, Neeraj, John Pirsch, und Millie Samaniego. „Antibody-Mediated Rejection: Treatment Alternatives and Outcomes“. *Transplantation Reviews (Orlando, Fla.)* 23, Nr. 1 (Januar 2009): 34–46. <https://doi.org/10.1016/j.trre.2008.08.004>.
  120. Smit, Martine J., Pauline Verdijk, Elisabeth M. H. van der Raaij-Helmer, Marjon Navis, Paul J. Hensbergen, Rob Leurs, und Cornelis P. Tensen. „CXCR3-Mediated Chemotaxis of Human T Cells Is Regulated by a Gi- and Phospholipase C-Dependent Pathway and Not via Activation of MEK/P44/P42 MAPK nor Akt/PI-3 Kinase“. *Blood* 102, Nr. 6 (15. September 2003): 1959–65. <https://doi.org/10.1182/blood-2002-12-3945>.
  121. Sørensen, T. L., M. Tani, J. Jensen, V. Pierce, C. Lucchinetti, V. A. Folcik, S. Qin, u. a. „Expression of Specific Chemokines and Chemokine Receptors in the Central Nervous System of Multiple Sclerosis Patients“. *The Journal of Clinical Investigation* 103, Nr. 6 (März 1999): 807–15. <https://doi.org/10.1172/JCI5150>.
  122. Spiridon, Camelia, Afzal Nikaein, Mark Lerman, Judson Hunt, Richard Dickerman, und Michael Mack. „CD30, a Marker to Detect the High-Risk Kidney Transplant Recipients“. *Clinical Transplantation* 22, Nr. 6 (Dezember 2008): 765–69. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0012.2008.00876.x>.
  123. Sypek, Matthew, Joshua Kausman, Steve Holt, und Peter Hughes. „HLA Epitope Matching in Kidney Transplantation: An Overview for the General Nephrologist“. *American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation*, 12. Dezember 2017. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2017.09.021>.
  124. Tatapudi, Ravi Raju, Thangamani Muthukumar, Darshana Dadhania, Ruchuang Ding, Baogui Li, Vijay K. Sharma, Elizabeth Lozada-Pastorio, u. a. „Noninvasive Detection of Renal Allograft Inflammation by Measurements of mRNA for IP-10 and CXCR3 in Urine“. *Kidney International* 65, Nr. 6 (Juni 2004): 2390–97. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00663.x>.
  125. Terzieva, Velislava, Antoaneta Mihova, Iskra Altankova, Tsvetelina Velikova, Deyan Donchev, Jordanka Uzunova, Andrey Goncharov, u. a. „The Dynamic Changes in Soluble CD30 and Regulatory T Cells Before and After Solid Organ Transplantations: A Pilot Study“. *Monoclonal Antibodies in Immunodiagnosis and Immunotherapy* 38, Nr. 4 (August 2019): 137–44. <https://doi.org/10.1089/mab.2019.0010>.
  126. Tiefenthaler, Martin, Susanne Hofer, Susanne Ebner, Lennart Ivarsson, Susanne Neyer, Manfred Herold, Gert Mayer, Peter Fritsch, und Christine Heufler. „In Vitro Treatment of Dendritic Cells with Tacrolimus: Impaired T-Cell Activation and IP-10 Expression“. *Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 19, Nr. 3 (März 2004): 553–60.

- <https://doi.org/10.1093/ndt/gfg594>.
127. Turgeon, Nicole A., Allan D. Kirk, und Neal N. Iwakoshi. „Differential Effects of Donor-Specific Alloantibody“. *Transplantation Reviews (Orlando, Fla.)* 23, Nr. 1 (Januar 2009): 25–33. <https://doi.org/10.1016/j.trre.2008.08.001>.
  128. Vaidya, Smita, David Partlow, Titus Barnes, Phillip Thomas, und Kristin Gugliuzza. „Soluble CD30 Concentrations in ESRD Patients with and without Panel Reactive HLA Antibodies“. *Clinical Transplantation* 20, Nr. 4 (August 2006): 461–64. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0012.2006.00506.x>.
  129. Valbuena, Henar, Maria Shipkova, Sophie-Maria Kliesch, Simon Müller, und Eberhard Wieland. „Comparing the Effect of Isotopically Labeled or Structural Analog Internal Standards on the Performance of a LC-MS/MS Method to Determine Ciclosporin A, Everolimus, Sirolimus and Tacrolimus in Whole Blood“. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 54, Nr. 3 (März 2016): 437–46. <https://doi.org/10.1515/cclm-2015-0519>.
  130. Van den Akker, Eline Kristina, Dennis Alexander Hesselink, Olivier Christiaan Manintveld, Jan Nicolaas Maria IJzermans, Ronald Wilhelm Frederik de Bruijn, und Frank Johan Marinus Frederik Dor. „Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin, but Not Kidney Injury Marker 1, Correlates with Duration of Delayed Graft Function“. *European Surgical Research. Europäische Chirurgische Forschung. Recherches Chirurgicales Europeennes* 55, Nr. 4 (Dezember 2015): 319–27. <https://doi.org/10.1159/000440718>.
  131. Van den Hoogen, Martijn W. F., Andries J. Hoitsma, und Luuk B. Hilbrands. „Anti-T-Cell Antibodies for the Treatment of Acute Rejection after Renal Transplantation“. *Expert Opinion on Biological Therapy* 12, Nr. 8 (August 2012): 1031–42. <https://doi.org/10.1517/14712598.2012.689278>.
  132. Villarroel, Maria Cristina, Manuel Hidalgo, und Antonio Jimeno. „Mycophenolate Mofetil: An Update“. *Drugs of Today (Barcelona, Spain: 1998)* 45, Nr. 7 (Juli 2009): 521–32. <https://doi.org/10.1358/dot.2009.45.7.1384878>.
  133. Webster, Angela C., Rebecca C. Woodroffe, Rod S. Taylor, Jeremy R. Chapman, und Jonathan C. Craig. „Tacrolimus versus Ciclosporin as Primary Immunosuppression for Kidney Transplant Recipients: Meta-Analysis and Meta-Regression of Randomised Trial Data“. *BMJ (Clinical Research Ed.)* 331, Nr. 7520 (8. Oktober 2005): 810. <https://doi.org/10.1136/bmj.38569.471007.AE>.
  134. Wieland, Eberhard, Maria Shipkova, Yanina Martius, Georg Hasche, Corinne Klett, Renate Bolley, und Christoph J. Olbricht. „Association between Pharmacodynamic Biomarkers and Clinical Events in the Early Phase after Kidney Transplantation: A Single-Center Pilot Study“. *Therapeutic Drug Monitoring* 33, Nr. 3 (Juni 2011): 341–49. <https://doi.org/10.1097/FTD.0b013e3182188675>.

135. Xu, Cui-Xiang, Bin-Ya Shi, Zhan-Kui Jin, Jun-Jun Hao, Wan-Li Duan, Feng Han, Yan-Long Zhao, u. a. „Multiple-Biomarkers Provide Powerful Prediction of Early Acute Renal Allograft Rejection by Combination of Serum Fractalkine, IFN- $\gamma$  and IP-10“. *Transplant Immunology* 50 (2018): 68–74. <https://doi.org/10.1016/j.trim.2018.08.003>.
136. Xu, Pinglong, und Rik Derynck. „Direct Activation of TACE-Mediated Ectodomain Shedding by P38 MAP Kinase Regulates EGF Receptor-Dependent Cell Proliferation“. *Molecular Cell* 37, Nr. 4 (26. Februar 2010): 551–66. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2010.01.034>.
137. Yacoub, Rabi, Girish N. Nadkarni, Paolo Cravedi, John Cijiang He, Veronica B. Delaney, Rebecca Kent, Kinsuk N. Chauhan, u. a. „Analysis of OPTN/UNOS Registry Suggests the Number of HLA Matches and Not Mismatches Is a Stronger Independent Predictor of Kidney Transplant Survival“. *Kidney International*, 29. September 2017. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.07.016>.
138. Yamamoto, Takayuki, Kenta Iwasaki, Kenta Murotani, Asami Takeda, Kenta Futamura, Manabu Okada, Makoto Tsujita, u. a. „Peripheral Blood Immune Response-Related Gene Analysis for Evaluating the Potential Risk of Chronic Antibody-Mediated Rejection“. *Human Immunology* 79, Nr. 6 (Juni 2018): 432–38. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2018.03.012>.
139. Zhang, Q., Y.-F. Liu, Z.-X. Su, L.-P. Shi, und Y.-H. Chen. „Serum Fractalkine and Interferon-Gamma Inducible Protein-10 Concentrations Are Early Detection Markers for Acute Renal Allograft Rejection“. *Transplantation Proceedings* 46, Nr. 5 (Juni 2014): 1420–25. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2014.02.019>.
140. Zlotnik, A., und O. Yoshie. „Chemokines: A New Classification System and Their Role in Immunity“. *Immunity* 12, Nr. 2 (Februar 2000): 121–27.

### **Internetseiten:**

141. [http://www.bundesverband-niere.de/fileadmin/user\\_upload/QuaSi-Niere-Bericht\\_2006-2007.pdf](http://www.bundesverband-niere.de/fileadmin/user_upload/QuaSi-Niere-Bericht_2006-2007.pdf) [Zugriff 08.03.2019]
142. <https://www.dso.de/organspende/statistiken-berichte/organtransplantation> [Zugriff 28.07.2019]
143. <http://www.die-nephrologen.de/nieren-nierenerkrankungen-und-nierenpatienten.html> [Zugriff 28.07.2019]
144. <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2016/10/KDIGO-2012-AKI-Guideline-English.pdf> [Zugriff 28.07.2019]



## **7 Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift**

Die Arbeit wurde im Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin des Klinikums Stuttgart unter Betreuung von Herrn Professor Dr. E. Wieland durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Herrn Prof. Dr. E. Wieland, Klinikleiter, und Frau Dr. med. M. Shipkova, Fachärztin für Laboratoriumsmedizin.

Die Erfassung der klinischen Patientendaten erfolgten durch mich in Zusammenarbeit mit den Doktorandinnen Dominique Adelhof, Carolin Bräuer, Ortrun Canzler und Verena Schauerte. Die laborchemischen Untersuchungen wurden vom Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin im Klinikum Stuttgart durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte nach Beratung durch Prof. E. Wieland, Dr. med. M. Shipkova und Dr. med. T. Kottmann (Kottmann GmbH und Co. KG, Hamm) durch mich.

Ich versichere das Manuskript selbstständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Stuttgart, den 04.01.2020

Unterschrift

## **8 Veröffentlichungen**

Teile dieser Arbeit wurden auf dem 17. International Congress of Therapeutic Drug Monitoring & Clinical Toxicology vom 22.09. bis 26.09.2019 in Foz do Iguassu / Brasilien im Rahmen eines Posters vorgestellt.

Hubel, S, Shipkova, M, Schwenger, V, Wieland, E. „Serum IP-10 as a potential biomarker to complement drug concentrations in the management of kidney graft recipients: Results of a preliminary single center study”

## **9 Danksagung**

Zuerst möchte ich mich ganz herzlich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. E. Wieland und meiner Betreuerin Dr. med. M. Shipkova bedanken für die hervorragende Betreuung während der Erstellung dieser Dissertation.

Bei Frau Derya Güngör möchte ich mich bedanken für die Unterstützung bei den laborchemischen Messungen.

Ein ganz besonderer Dank gebührt meinem Ehemann Gero.

Zuletzt möchte ich mich bei meinen Eltern für all ihre Unterstützung bedanken.