

Veröffentlicht in:



# S3-Leitlinie

# Immunsuppression nach

# Nierentransplantation bei

# Kindern

Version 1 – Stand Januar 2026

AWMF-Register Nr. 166-007

der

Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie

und

Deutsche Gesellschaft für Nephrologie

Deutsche Transplantationsgesellschaft

European Society of Pediatric Nephrology

International Pediatric Transplant Association



International Pediatric  
Transplant Association

Das dieser Veröffentlichung zugrundeliegende Projekt wurde mit Mitteln des Innovationsausschusses beim Gemeinsamen Bundesausschuss unter dem Förderkennzeichen 01VSF23007 gefördert.

|                              |      |
|------------------------------|------|
| Erstellungsdatum             | 2026 |
| Nächste geplante Überprüfung | 2030 |

Das dieser Veröffentlichung zugrundeliegende Projekt wurde mit Mitteln des Innovationsausschusses beim Gemeinsamen Bundesausschuss unter dem Förderkennzeichen 01VSF23007 gefördert.

## HERAUSGEBER

Leitende medizinische Gesellschaft:

Gesellschaft für pädiatrische Nephrologie e.V.

Geschäftsstelle Berlin

Leitlinienbeauftragter: Prof. Dr. med. Dominik Müller

Chausseestraße 128/129

10115 Berlin

Titel der Leitlinie: Immunsuppression nach pädiatrischer Nierentransplantation

Ausgabe / Versionsdatum: 1.0 / 01.06.2025

Verfügbar unter: [Link zur Leitlinienseite der AWMF](#)

Zugriff am (Datum):

## EMPFEHLUNGEN AUF EINEN BLICK

| 1 | Empfehlung                                                                                                                                                                                                                                           | Empfehlungsgrad |                 |
|---|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------|
|   | a) Wir schlagen die Verwendung einer IL2RA-Induktionstherapie als Teil einer frühen Steroidentzugsbehandlung vor (gemäß der TWIST-Studie) <sup>(7)</sup> .                                                                                           | 2 ↑             |                 |
|   | b) Wir schlagen vor, bei Kindern und Jugendlichen bei erster Nierentransplantation, die eine immunsuppressive Erhaltungstherapie mit Tacrolimus, Mycophenolatmofetil und Prednisolon erhalten, keine Induktion mit IL2RA durchzuführen.              | 2 ↑             |                 |
| 2 | Empfehlung                                                                                                                                                                                                                                           | Empfehlungsgrad |                 |
|   | a) Wir empfehlen die Anwendung einer Induktionstherapie mit einem Interleukin-2-Rezeptorantagonisten (IL2RA) (Basiliximab) im Rahmen einer Immunsuppressionstherapie mit Ciclosporin A, Azathioprin und Prednisolon.                                 | Expertenkonsens |                 |
|   | b) Für die Anwendung einer Induktionstherapie mit IL2RA im Rahmen einer Immunsuppressionstherapie mit niedrig dosierten Calcineurin-Inhibitoren in Kombination mit Everolimus kann keine Empfehlung ausgesprochen werden.                            | 0               |                 |
|   | c) Für Kinder und Jugendliche deren immunsuppressive Erhaltungstherapie aus Tacrolimus, Azathioprin und Prednisolon besteht, ist keine evidenzbasierte Empfehlung bezüglich einer Induktionstherapie mit IL2RA möglich.                              | 0               |                 |
| 3 | Empfehlung                                                                                                                                                                                                                                           | 2025            | Empfehlungsgrad |
|   | a) Bei Kindern und Jugendlichen, die eine erste Nierentransplantation erhalten, schlagen wir bei einem hohen immunologischen Risiko eine Induktion mit polyklonalen Antikörpern vor.                                                                 |                 | 2 ↑             |
|   | b) Bei Kindern und Jugendlichen, die eine erste Nierentransplantation erhalten, schlagen wir vor, eine Induktion mit einem polyklonalen Antikörper zu erwägen, wenn die geplante Erhaltungstherapie ein frühzeitiges Absetzen der Steroide vorsieht. |                 | 2 ↑             |
|   | c) Es kann keine Empfehlung zur Induktion mit polyklonalen Antikörpern bei Kindern und Jugendlichen abgegeben                                                                                                                                        |                 | 0               |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |            |      |                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|------|-----------------|
| werden, die eine Erhaltungstherapie mit Tacrolimus, MMF und Prednisolon erhalten.                                                                                                                                                                                                                                                             |            |      |                 |
| 4                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Empfehlung | 2025 | Empfehlungsgrad |
| Bei Kindern und Jugendlichen nach einer Nierentransplantation schlagen wir die Verwendung von Mycophenolatmofetil anstelle von Azathioprin in Kombination mit Cyclosporin A mit oder ohne Kortikosteroide als initiale immunsuppressive Erhaltungstherapie vor. Mögliche Nebenwirkungen könnten die Entscheidung des Arztes beeinflussen.     |            |      | 2 ↑             |
| 5                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Empfehlung | 2025 | Empfehlungsgrad |
| Bei Kindern und Jugendlichen nach einer Nierentransplantation empfehlen wir Tacrolimus anstelle von Cyclosporin A in Kombination mit einem antiproliferativen Immunsuppressivum mit oder ohne Kortikosteroide als initiale immunsuppressive Erhaltungstherapie.                                                                               |            |      | 1 ↑↑            |
| 6                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Empfehlung | 2025 | Empfehlungsgrad |
| Wir schlagen eine frühzeitige Glukokortikoid-Entzugstherapie oder die Vermeidung einer Glukokortikoid-Therapie bei pädiatrischen Nierentransplantationsempfänger:innen mit geringem immunologischem Risiko vor, wenn eine potente immunsuppressive Therapie mit Tacrolimus und MMF in Kombination mit einer IL2RAB-Induktion angewendet wird. |            |      | 2 ↑             |
| 7                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Empfehlung | 2025 | Empfehlungsgrad |
| Bei Kindern und Jugendlichen nach einer Nierentransplantation mit erhöhtem Risiko einer CMV-Infektion schlagen wir entweder eine immunsuppressive Therapie mit niedrig dosiertem CNI und EVR mit oder ohne Kortikosteroide oder eine Standard Immunsuppression mit CNI, Antimetaboliten und Kortikosteroiden vor.                             |            |      | 2 ↑             |
| 8                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Empfehlung | 2025 | Empfehlungsgrad |
| Wir schlagen vor, mTORi als initiale immunsuppressive Erhaltungstherapie erst nach Etablierung der Transplantatfunktion und vollständiger Wundheilung einzusetzen.                                                                                                                                                                            |            |      | Expertenkonsens |

| 9  | Empfehlung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 2025 | Empfehlungsgrad                  |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|----------------------------------|
|    | <p>a) Wir schlagen im Zusammenhang mit der Wachstumsgeschwindigkeit und kardiovaskulären Nebenwirkungen ein spätes Absetzen der Steroide vor.,</p> <p>b) Wir schlagen vor, keine verstärkte Immunsuppression vor dem Absetzen von Steroiden einzusetzen.</p> <p>c) Beim Umstellen der Immunsuppression sollten Kontraindikationen sowie die Verträglichkeit der einzelnen Medikamente, einschließlich Calcineurin-Inhibitoren in Kombination mit Mycophenolatmefetil oder mTOR-Inhibitoren, berücksichtigt werden.</p> |      | <p>2 ↑</p> <p>2 ↑</p> <p>2 ↑</p> |
| 10 | Empfehlung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 2025 | Empfehlungsgrad                  |
|    | Eine Empfehlung zur Umstellung von MMF auf Sirolimus bei pädiatrischen Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer IF/TA und CNI-Minimierung kann nicht gegeben werden (kein Konsens).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |      | 0                                |
| 11 | Empfehlung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 2025 | Empfehlungsgrad                  |
|    | Es kann keine Empfehlung zum Absetzen von Mycophenolatmofetil bei pädiatrischen Patient:innen mit signifikanten Nebenwirkungen abgegeben werden.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |      | 0                                |
| 12 | Empfehlung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 2025 | Empfehlungsgrad                  |
|    | Wir empfehlen nicht bei pädiatrischen Nierentransplantationsempfängern mit abnehmender Transplantatfunktion aufgrund einer durch Calcineurin-Inhibitoren (CNI) verursachten Nephrotoxizität die CNI abzusetzen und auf eine Sirolimus-basierte Therapie umzustellen; stattdessen empfehlen wir eine Minimierung der CNI-Dosis.                                                                                                                                                                                         |      | 1 ↓↓↓                            |
| 13 | Empfehlung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 2025 | Empfehlungsgrad                  |
|    | Wir schlagen die Überwachung virusspezifischer T-Zellen (Tvis) zusätzlich zur Überwachung der Immunsuppressiva-Talspiegel vor, um eine Überimmunsuppression zu vermeiden und eine pharmakodynamische Steuerung der Immunsuppression bei Kindern nach Nierentransplantation zu ermöglichen.                                                                                                                                                                                                                             |      | 2 ↑                              |

| 14 | Empfehlung                                                                                                                                                                                                                                                           | 2025 | Empfehlungsgrad |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|-----------------|
|    | a) Wir schlagen vor, bei Kindern und Jugendlichen nach einer ersten Nierentransplantation in ausgewählten Fällen, z. B. bei Patient:innen mit hohem immunologischem Risiko oder                                                                                      |      | 2 ↑             |
|    | mit einer Grunderkrankung, die zu Rezidiven neigt, eine Protokollbiopsie in Betracht zu ziehen, sofern die lokalen Ressourcen und Fachkenntnisse eine sichere Durchführung ermöglichen.                                                                              |      |                 |
|    | b) Wir schlagen vor, keine routinemäßige Durchführung von Protokollbiopsien bei allen pädiatrischen Nierentransplantationsempfänger:innen aufgrund der sehr niedrigen Qualität der Evidenz und des unklaren Verhältnisses zwischen Nutzen und Schaden durchzuführen. |      | 2 ↓             |
|    |                                                                                                                                                                                                                                                                      |      |                 |
| 15 | Empfehlung                                                                                                                                                                                                                                                           | 2025 | Empfehlungsgrad |
|    | Wir schlagen vor, den C1q-Komplementbindungsstatus in Kombination mit einem Anti-HLA-DSA-Screening und einer Allotransplantatbiopsie zur Stratifizierung individueller therapeutischer Interventionen bei ABMR bei Kindern nach Nierentransplantation zu verwenden.  |      | 2 ↑             |
| 16 | Empfehlung                                                                                                                                                                                                                                                           | 2025 | Empfehlungsgrad |
|    | Bei Nierentransplantationsempfänger:innen mit dn-HLA-DSAs, aber ohne Nierenfunktionsverschlechterung oder ABMR, wird eine präventive Behandlung mit (hochdosiertem) IVIG allein oder in Kombination mit Rituximab nicht vorgeschlagen.                               |      | 2 ↓             |
| 17 | Empfehlung                                                                                                                                                                                                                                                           | 2025 | Empfehlungsgrad |
|    | Wir schlagen eine Kombinationstherapie aus IVIG und Rituximab mit oder ohne Plasmapherese für pädiatrische Nierentransplantatempfänger mit dn-HLA-DSAs und ABMR vor, um das Transplantatüberleben zu verlängern.                                                     |      | 2 ↑             |
| 18 | Empfehlung                                                                                                                                                                                                                                                           | 2025 | Empfehlungsgrad |

|                                                                                                                                                                                                                     |            |      |                 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|------|-----------------|
| Es kann keine Empfehlung zur Verwendung von Daratumumab (Anti-CD38-mAb) zur Behandlung von schwierigen Fällen von/resistenter cABMR abgegeben werden (kein Konsens).                                                |            |      | 0               |
| 19                                                                                                                                                                                                                  | Empfehlung | 2025 | Empfehlungsgrad |
| a) Bei pädiatrischen Nierentransplantationsempfänger:innen wird die Verwendung von Carfilzomib (Proteasom-Inhibitor) zur Behandlung von ABMR oder dn-HLA-DSAs aufgrund                                              |            |      | 2 ↓             |
| der damit verbundenen Nephrotoxizität nicht vorgeschlagen und muss sorgfältig abgewogen werden.                                                                                                                     |            |      | 2 ↓             |
| b) Wir schlagen keine Eculizumab-Therapie für Nierentransplantationsempfänger mit dn-HLA-DSAs und cABMR vor.                                                                                                        |            |      |                 |
| 20                                                                                                                                                                                                                  | Empfehlung |      | Empfehlungsgrad |
| Eine Optimierung der Immunsuppression (Förderung der Therapietreue, maßgeschneiderte Optimierung der immunsuppressiven Therapie) bei Patient:innen mit persistierenden dn-HLA-DSAs kann in Betracht gezogen werden. |            |      | 0               |
| 21                                                                                                                                                                                                                  | Empfehlung |      | Empfehlungsgrad |
| Wir empfehlen eine regelmäßige und periodische Überwachung auf dn-HLA-DSAs bei pädiatrischen Nierentransplantationsempfänger:innen.                                                                                 |            |      | Expertenkonsens |
| 22                                                                                                                                                                                                                  | Empfehlung |      | Empfehlungsgrad |
| Wir empfehlen die Durchführung einer Nierenbiopsie, wenn bei pädiatrischen Nierentransplantationsempfänger:innen ohne Nierenfunktionsstörung dauerhaft dn-HLA-DSAs festgestellt werden.                             |            |      | Expertenkonsens |
| 23                                                                                                                                                                                                                  | Empfehlung |      | Empfehlungsgrad |
| Wir empfehlen die Vereinheitlichung der verwendeten MFI-Assays und der Cut-off-Werte für die Definition positiver dn-HLA-DSAs bei Nierentransplantationsempfänger:innen.                                            |            |      | Expertenkonsens |



# INHALTSVERZEICHNIS

|                                                                     |             |
|---------------------------------------------------------------------|-------------|
| <b>HERAUSGEBER.....</b>                                             | <b>II</b>   |
| <b>EMPFEHLUNGEN AUF EINEN BLICK .....</b>                           | <b>III</b>  |
| <b>INHALTSVERZEICHNIS .....</b>                                     | <b>VIII</b> |
| <b>1 GELTUNGSBEREICH UND ZWECK.....</b>                             | <b>6</b>    |
| 1.1 Zielsetzung und klinische Fragestellung .....                   | 6           |
| 1.2 Bereich der Gesundheitsversorgung.....                          | 6           |
| 1.3 Patientenzielgruppe.....                                        | 6           |
| 1.4 Adressaten.....                                                 | 6           |
| 1.5 Zusätzliche Dokumente zu dieser Leitlinie .....                 | 6           |
| <b>2 EMPFEHLUNGEN .....</b>                                         | <b>7</b>    |
| 2.1 Interleukin-2-Rezeptorantagonisten .....                        | 7           |
| 2.2 Induktion mit polyklonalen Antikörpern .....                    | 13          |
| 2.3 Initiale Erhaltungssimmunsuppression.....                       | 18          |
| 2.3.1 ANTIMETABOLITE .....                                          | 18          |
| 2.3.2 CALCINEURIN-INHIBITOREN .....                                 | 21          |
| 2.3.3 MINIMIERUNG VON GLUKOKORTIKOIDEN .....                        | 24          |
| 2.3.4 mTOR-INHIBITOREN .....                                        | 28          |
| 2.4 Späte Änderung der Immunsuppression.....                        | 32          |
| 2.5 Steuerung der Immunsuppression.....                             | 40          |
| 2.6 Protokollbiopsien .....                                         | 48          |
| 2.7 dnDSAs .....                                                    | 52          |
| <b>3 ZUSAMMENSETZUNG DER LEITLINIENGRUPPE .....</b>                 | <b>72</b>   |
| 3.1 Leitlinienkoordinator/Ansprechpartner .....                     | 72          |
| 3.2 Beteiligte medizinische Fachgesellschaften/Organisationen ..... | 72          |
| 3.3 Einbeziehung von Patienten/Öffentlichkeit .....                 | 73          |
| 3.4 Methodische Unterstützung .....                                 | 74          |
| <b>4 INFORMATIONEN ZU DIESER LEITLINIE .....</b>                    | <b>74</b>   |
| 4.1 Methodische Grundlagen .....                                    | 74          |
| 4.2 Systematische Suche und Auswahl der Evidenz .....               | 75          |

|          |                                                                                                                                                                    |           |
|----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 4.3      | Kritische Bewertung der Evidenz.....                                                                                                                               | 77        |
| 4.4      | Strukturierte Konsensfindung .....                                                                                                                                 | 79        |
| 4.5      | Einstufung der Empfehlungen und Festlegung der Konsensstärke .....                                                                                                 | 79        |
| <b>5</b> | <b>REDAKTIONELLE UNABHÄNGIGKEIT .....</b>                                                                                                                          | <b>80</b> |
| 5.1      | Leitlinie zur Finanzierung.....                                                                                                                                    | 80        |
| 5.2      | Beschreibung der Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten .....                                                                                              | 80        |
| <b>6</b> | <b>VERBREITUNG UND IMPLEMENTIERUNG .....</b>                                                                                                                       | <b>80</b> |
| 6.1      | Konzept zur Verbreitung und Implementierung.....                                                                                                                   | 80        |
| 6.2      | Unterstützende Materialien für die Anwendung der Leitlinie.....                                                                                                    | 81        |
| 6.3      | Diskussion möglicher förderlicher und hinderlicher Faktoren für die Anwendung der Leitlinie.....                                                                   | 81        |
| 6.4      | Messkriterien für die Bewertung der Prozess - und / oder Ergebnisqualität der Leitlinie: Qualitätsziele, Qualitätsindikatoren, Bewertung der Prozessqualität ..... | 82        |
| <b>7</b> | <b>GÜLTIGKEITSDAUER UND AKTUALISIERUNGSPROZESSE .....</b>                                                                                                          | <b>82</b> |
| <b>8</b> | <b>VERWENDETE ABKÜRZUNGEN .....</b>                                                                                                                                | <b>83</b> |
| <b>9</b> | <b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>                                                                                                                                  | <b>85</b> |

# 1 GELTUNGSBEREICH UND ZWECK

## 1.1 Zielsetzung und klinische Fragestellung

Die immunsuppressive Therapie bei Kindern und Jugendlichen nach Nierentransplantation (NTx) wird in den verschiedenen Zentren in Deutschland heterogen durchgeführt und ist oft nicht evidenzbasiert. Neuere Empfehlungen, die eine individualisierte Immunsuppression mit anderen, neueren Immunsuppressiva vorsehen, werden oft noch nicht berücksichtigt. Dies führt zu einer verkürzten Transplantatüberlebenszeit und dazu, dass Kinder nach NTx schneller wieder dialysiert werden müssen, was auch die langfristige Überlebenszeit der Patient:innen verkürzt.

Bislang gibt es in Deutschland nur orientierende Empfehlungen zur Immunsuppression, die vor mehr als 10 Jahren von der Transplantationsarbeitsgruppe der Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie erarbeitet wurden und Empfehlungen enthalten, die nicht evidenzbasiert sind und nicht mehr dem aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse entsprechen.

## 1.2 Bereich der Gesundheitsversorgung

Pädiatrische Nierentransplantation

## 1.3 Patientenzielgruppe

Kinder nach einer pädiatrischen Nierentransplantation

## 1.4 Adressaten

Kinderneurologen und Transplantationsmediziner, die Kinder nach einer pädiatrischen Nierentransplantation behandeln.

## 1.5 Zusätzliche Dokumente zu dieser Leitlinie

- Leitlinienbericht mit Evidenztabelle
- Kurzfassung
- Patientenversion

Link zur AWMF-Website: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/166-007>

## 2 EMPFEHLUNGEN

### 2.1 Interleukin-2-Rezeptorantagonisten

#### Einleitung

Das folgende Kapitel beantwortet hauptsächlich die Frage, ob eine Induktionstherapie mit Interleukin-2-Rezeptorantagonisten (IL2RA) für Kinder und Jugendliche nach einer Nierentransplantation von Nutzen ist. Die wichtigsten Endpunkte für diese Frage waren das Überleben der Patienten, das Überleben des Transplantats, die Entwicklung einer biopsisch gesicherten akuten Abstoßung (BPAR), die De-novo-Bildung von spenderspezifischen HLA-Antikörpern (HLA-DSA), Infektionen, Proteinurie oder posttransplantative lymphoproliferative Erkrankungen (PTLD).

BPARs bei pädiatrischen Nierentransplantationsempfänger:innen stellen nach wie vor ein bedeutendes Problem dar, das zu einem erhöhten Risiko für abstoßungs- und behandlungsbedingte Morbidität und Mortalität führt. Laut einer aktuellen Analyse des Registers der Cooperative European Paediatric Renal Transplant Initiative (CERTAIN) in einer großen Kohorte (n = 802) pädiatrischer Nierentransplantationsempfänger unter Tacrolimus-basierten Immunsuppressiva erlitten 15,0 % der Säuglinge und Kleinkinder, 15,1 % der Kinder im Schulalter und 23,9 % der Jugendlichen im ersten Jahr nach der Transplantation eine BPAR<sup>(1)</sup>. Die BPAR ist ein wichtiger Risikofaktor für Transplantatdysfunktion (korrigierte Hazard Ratio 2,48 [95 % KI; 1,44–4,30]) und die Entwicklung einer antikörpervermittelten Abstoßung<sup>(2)</sup>.

Frühe randomisierte Studien aus der Zeit der immunsuppressiven Therapie mit Cyclosporin A und Azathioprin zeigten, dass die Induktion mit Kaninchen-Thymocyten-Globulin (rATG) oder IL2RA die frühe akute Abstoßung reduziert<sup>(3)</sup>, was zu Empfehlungen der Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) führte<sup>(4)</sup>, dass IL2RA routinemäßig in der Erstlinientherapie nach Nierentransplantation eingesetzt werden sollte, wobei eine lymphozytendepletierende Induktion mit rATG für Hochrisikofälle vorbehalten bleiben sollte. Diese Studien verwendeten jedoch hauptsächlich veraltete Erhaltungsschemata. Es gibt keine große randomisierte Studie, die die Wirkung von IL2RA im Vergleich zu einer Nichtinduktion bei erwachsenen oder pädiatrischen Patient:innen unter Tacrolimus, Mycophenolsäure und Kortikosteroiden untersucht hat. Mit dieser dreifachen Erhaltungstherapie kann durch die zusätzliche Induktion bei erwachsenen Patient:innen mit Standardrisiko eine absolute Risikoreduktion für akute Abstoßungsreaktionen von nur 1–4 % erreicht werden, ohne dass sich die Transplantat- oder Patientenüberlebensrate verbessert<sup>(5)</sup>. Es sind aktualisierte evidenzbasierte Leitlinien erforderlich, um Ärzten bei der Entscheidung zu helfen, ob und welche Induktionstherapie für ihre Transplantationspatient:innen heute erforderlich ist.

Der einzige derzeit auf dem Markt erhältliche IL2RA ist Basiliximab. Die Pharmakokinetik und Immundynamik von Basiliximab bei pädiatrischen Nierentransplantationsempfänger:innen unter Begleitmedikation mit Mycophenolatmofetil (MMF) wurde sorgfältig untersucht<sup>(6)</sup>. Ein

studienübergreifender Vergleich ergab, dass MMF die Clearance von Basiliximab verringerte und die CD25-Sättigungsdauer von etwa 5 Wochen ohne MMF auf 10 Wochen unter MMF verlängerte. Basiliximab führte zu einer deutlichen Verringerung der CD25<sup>+</sup>-T-Zellfraktion in den ersten 8 bis 10 Wochen nach der Transplantation, hatte jedoch keine spezifische Wirkung auf CD122<sup>+</sup>-T-Zellen. Die meisten BPAR wurden nach einer IL-2-Rezeptor®-Desaturierung beobachtet, während etwa ein Viertel der BPAR trotz adäquater IL2-R-Blockade auftraten<sup>(6)</sup>. Die folgenden evidenzbasierten Empfehlungen basieren auf den Wirkungen von IL2RA bei Patienten, die das oben genannte immunsuppressive Schema erhielten. Für andere Schemata wurden Empfehlungen von Experten abgegeben.

| 1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Empfehlung                                                                                                                                                                                                                           | 2025                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Empfehlungsgrad |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| a)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Wir schlagen die Verwendung einer IL2RA-Induktionstherapie als Teil einer frühen Steroidentzugsbehandlung vor (gemäß der TWIST- Studie) <sup>(7)</sup> .                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 2 ↑             |
| b)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Wir schlagen vor, bei Kindern und Jugendlichen bei erster Nierentransplantation, die eine immunsuppressive Erhaltungstherapie mit Tacrolimus, Mycophenolatmofetil und Prednisolon erhalten, keine Induktion mit IL2RA durchzuführen. |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 2 ↑             |
| <p>Offner G, Toenshoff B, Hocker B, Krauss M, Bulla M, Cochat P, et al. Efficacy and safety of basiliximab in pediatric renal transplant patients receiving cyclosporine, mycophenolate mofetil, and steroids. Transplantation. 2008;86(9):1241-8.<sup>(8)</sup></p> <p>Webb NJ, Prokurat S, Vondrak K, Watson AR, Hughes DA, Marks SD, et al. Multicentre prospective randomised trial of tacrolimus, azathioprine and prednisolone with or without basiliximab: two-year follow-up data. Pediatr Nephrol. 2009;24(1):177-82.<sup>(9)</sup></p> <p>Shemshadi M, Hoseini R, Zareh R, Otukesh H. Use of basiliximab with the standard immunosuppressive protocol in pediatric renal transplantation: a double-blind randomized clinical trial. Int. 2020;11(1):8-14.<sup>(10)</sup></p> <p>Duzova A, Buyan N, Bakkaloglu M, Dalgic A, Soylemezoglu O, Besbas N, et al. Triple immunosuppression with or without basiliximab in pediatric renal transplantation: acute rejection rates at one year. Transplant Proc. 2003;35(8):2878-80.<sup>(11)</sup></p> <p>Michael M, Minard CG, Kale AS, Brewer ED. Outcomes of two-drug maintenance immunosuppression for pediatric renal transplantation: 10-yr follow-up in a single center. Pediatr Transplant. 2016;20(1):49-58.<sup>(12)</sup></p> <p>Baron PW, Ojogho ON, Yorgin P, Sahney S, Cutler D, Ben-Youssef R, et al. Comparison of outcomes with low-dose anti-thymocyte globulin, basiliximab or no induction therapy in pediatric kidney transplant recipients: a retrospective study. Pediatr Transplant. 2008;12(1):32-9.<sup>(13)</sup></p> |                                                                                                                                                                                                                                      | <p>Mortalität: sehr niedrig</p> <p>⊕⊕⊕⊕ Die Evidenz hinsichtlich der Wirkung von IL-2-Rezeptor-Antikörpern auf die Mortalität ist sehr unsicher.</p> <p>Transplantatverlust: niedrig</p> <p>⊕⊕⊕⊕ IL-2-Rezeptor-Antikörper könnten im Vergleich zu keiner Induktion zu einer leichten Verringerung der Transplantatverluste führen.</p> <p>Transplantatfunktion: moderat</p> <p>⊕⊕⊕⊕ IL-2-Rezeptor-Antikörper führen wahrscheinlich zu keinen oder nur geringen Unterschieden in der Transplantatfunktion im Vergleich zu keiner Induktion.</p> <p>Inzidenz von bioptisch gesicherten akuten Abstoßungen: niedrig</p> <p>⊕⊕⊕⊕ IL-2-Rezeptor-Antikörper könnten die Inzidenz von bioptisch gesicherten akuten Abstoßungen im Vergleich zu keiner Induktion leicht verringern.</p> |                 |

Ojogho O, Sahney S, Cutler D, Baron PW, Abdelhalim FM, James S, et al. Mycophenolate mofetil in pediatric renal transplantation: non-induction vs. induction with basiliximab. *Pediatr Transplant.* 2005;9(1):80-3.<sup>(14)</sup>

Mincham CM, Wong G, Teixeira-Pinto A, Kennedy S, Alexander S, Larkins N, et al. Induction therapy, rejection, and graft outcomes in pediatric and adolescent kidney transplant recipients. *Transplantation.* 2017;101(9):2146-51.<sup>(15)</sup>

Sharifian M, Arad B, Simfroosh N, Basiri A, Otukesh H, Esfandiar N. Effects of interleukin 2 receptor blockers on patient and graft survival in renal-transplanted children. *Nephrourol Mon.* 2014;6(4):e18641.<sup>(16)</sup>

Brunkhorst LC, Fichtner A, Hocker B, Burmeister G, Ahlenstiel-Grunow T, Krupka K, et al. Efficacy and safety of an everolimus- vs. mycophenolate mofetil-based regimen in pediatric renal transplant recipients. *PLoS ONE.* 2015;10(9):e0135439.<sup>(17)</sup>

Grenda R, Watson A, Vondrak K, Webb NJ, Beattie J, Fitzpatrick M, et al. A prospective, randomized, multicenter trial of tacrolimus-based therapy with or without basiliximab in pediatric renal transplantation. *Am J Transplant.* 2006;6(7):1666-72.<sup>(18)</sup>

Sampaio MS, Poommipanit N, Kuo HT, Reddy PN, Cho YW, Shah T, et al. Induction therapy in pediatric kidney transplant recipients discharged with a triple drug immunosuppressive regimen. *Pediatr Transplant.* 2010;14(6):770-8.<sup>(19)</sup>

Billing H, Burmeister G, Plotnicki L, Ahlenstiel T, Fichtner A, Sander A, et al. Longitudinal growth on an everolimus- versus an MMF-based steroid-free immunosuppressive regimen in paediatric renal transplant recipients. *Transpl Int.* 2013;26(9):903-9.<sup>(20)</sup>

Moudgil A, Martz K, Stablein DM, Puliya DP. Variables affecting estimated glomerular filtration rate after renal transplantation in children: a NAPRTCS data analysis. *Pediatr Transplant.* 2010;14(2):288-94.<sup>(21)</sup>

Pape L, Strehlau J, Henne T, Latta K, Nashan B, Ehrich JH, et al. Single centre experience with basiliximab in paediatric renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17(2):276-80.<sup>(22)</sup>

Martinez-Mier G, Enriquez-De Los Santos H, Mendez-Lopez MT, Avila-Pardo SF, Budar-Fernandez LF, Gonzalez-Velazquez F. Rejection is a strong graft survival predictor in live donor pediatric renal transplantation using cyclosporine, mycophenolate mofetil, and steroids: 5-year outcomes in a single Mexican center. *Transplant Proc.* 2013;45(4):1442-4.<sup>(23)</sup>

Inzidenz von Malignomen: niedrig

⊕⊕⊕⊕ IL-2-Rezeptor-Antikörper könnten im Vergleich zu keiner Induktion zu einer leichten Verringerung der Inzidenz von Malignomen führen.

Inzidenz von Infektionen (einschließlich opportunistischer Infektionen): moderat

⊕⊕⊕⊕ IL-2-Rezeptor-Antikörper erhöhen wahrscheinlich leicht die Inzidenz von Infektionen (einschließlich opportunistischer Infektionen) im Vergleich zu keiner Induktion.

Inzidenz von opportunistischen Infektionen: sehr niedrig

⊕⊕⊕⊕ Die Evidenz hinsichtlich der Wirkung von IL-2-Rezeptor-Antikörpern auf die Inzidenz opportunistischer Infektionen im Vergleich zu keiner Induktion ist sehr unsicher.

Lebensqualität, Inzidenz schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und Inzidenz von Hospitalisierungen: Zu diesen Endpunkten wurde in der systematischen Evidenzrecherche keine Evidenz gefunden.

## Konsensstärke

1a) 93 %

1b) 90 %

## Beschreibung der Evidenzbasis

Es wurden drei randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit insgesamt 422 Teilnehmer:innen und zwölf Kohortenstudien mit insgesamt 8731 Teilnehmer:innen identifiziert, in denen eine Induktionstherapie mit IL2RAs direkt mit keiner Induktionstherapie

verglichen wurde<sup>(8-23)</sup>. In den drei RCTs bestanden einige Bedenken hinsichtlich des Biasrisikos<sup>(8-11)</sup>. Drei der Kohortenstudien wurden als moderat bewertet<sup>(16,18,19)</sup>, eine als ernst<sup>(22)</sup> und acht als kritisch hinsichtlich des Biasrisikos<sup>(12-15,17,20,21,23)</sup>. Die RCTs verwendeten zwei verschiedene immunsuppressive Erhaltungstherapien, die entweder aus Cyclosporin A, MMF und Glukokortikoiden<sup>(8,11)</sup> oder Tacrolimus, Azathioprin und Methylprednisolon<sup>(9,10)</sup> bestanden.

Basierend auf der besten verfügbaren Evidenz könnten IL2RAs bei Kindern und Jugendlichen mit einer ersten Nierentransplantation nach sechs Monaten (1,9 % vs. 0 %; Hazard Ratio [HR] 8,07; 95 %-Konfidenzintervall [KI] 0,50 bis 129,16<sup>(8)</sup>; 0 % vs. 0 %; HR nicht berechenbar<sup>(9)</sup>; niedriges Vertrauen in die Evidenz [CoE]) oder nach zwei Jahren (0 % vs. 1,1 %; HR 0,13, 95 % KI 0,00 bis 6,35<sup>(10)</sup>; niedriges CoE) zu einem geringen bis keinem Unterschied in der Mortalität führen und könnten nach ein bis zwei Jahren zu einer leichten Verringerung des Transplantatverlusts führen (5,1 % vs. 10,4 %; HR 0,52, 95 % KI 0,17 bis 1,54<sup>(10)</sup>; 7,1 % vs. 14,3 %; HR 0,49, 95 % KI 0,05 bis 4,74<sup>(11)</sup>; niedriges CoE), jedoch nicht nach sechs Monaten (1,0 % vs. 1,0 %; HR 0,73, 95 % KI 0,05 bis 11,64<sup>(8)</sup>; 5,1 % vs. 5,4 %; Odds Ratio [OR] 0,94, 95 % KI 0,26 bis 3,34<sup>(9)</sup>; niedriges CoE). Wahrscheinlich führt die Behandlung nach sechs Monaten zu einer leichten Verringerung der Transplantatfunktion (80±27 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> vs. 87±29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; mittlere Differenz [MD] -7,00, 95 % KI -14,79 bis 0,79<sup>(8)</sup>; 77,6 vs. 79,4 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; MD nicht berechenbar<sup>(9)</sup>; moderates CoE), nach ein bis zwei Jahren jedoch wahrscheinlich nur zu einem geringeren bis keinem Unterschied (79 ± 23 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> vs. 82 ± 24 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; MD -3,00, 95 % KI -9,53 bis 3,53<sup>(8)</sup>; 66,7 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> vs. 65,8 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; MD 0,90, 95 % KI -5,6 bis 7,5<sup>(10)</sup>; 87,8 ± 8,4 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> vs. 85,2 ± 5,8 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; MD 2,60, 95 % KI -3,01 bis 8,21<sup>(11)</sup>; moderates CoE) im Vergleich zu keiner Induktion. IL2RAs könnten nach 6 Monaten (0 % vs. 2,2 %; OR 0,18, 95 % KI 0,01 bis 3,88<sup>(9)</sup>; niedriges CoE) sowie nach längerer Nachbeobachtungszeit (2,9 % vs. 5,1 %; OR 0,55, 95 % KI 0,13 bis 2,38<sup>(8)</sup>; 1,0 % vs. 2,0 %; OR 0,46, 95 % KI 0,04 bis 5,21<sup>(10)</sup>; niedriges CoE) zu einer leichten Verringerung der Inzidenz von Malignomen führen; sie erhöhen wahrscheinlich leicht die Inzidenz an Infektionen (100 % vs. 85,7 %; OR 35,86, 95 % KI 2,11 bis 610,01<sup>(8)</sup>; moderates CoE) und könnten die Inzidenz bioptisch gesicherter akuter Abstoßungen nach sechs Monaten leicht verringern (10,6 % vs. 18,4 %; OR 0,53, 95 % KI 0,23 bis 1,18<sup>(8)</sup>; 19,2 % vs. 20,4 %; OR 0,92, 95 % KI 0,45 bis 1,88<sup>(9)</sup>; niedriges CoE); sie führen jedoch wahrscheinlich nur zu einem geringen bis keinem Unterschied in der Inzidenz von bioptisch gesicherten akuten Abstoßungen nach zwei Jahren (23,2 % vs. 29,0 %; OR 0,74, 95 % KI 0,39 bis 1,41<sup>(10)</sup>; moderates CoE), im Vergleich zu keiner Induktionstherapie. Das Vertrauen in die Evidenz für die Inzidenz opportunistischer Infektionen war sehr niedrig.

### Begründung der Empfehlungsstufe mit einer Beschreibung, wie die Vorteile gegenüber den Nachteilen der Intervention abgewogen wurden

Angesichts des überwiegend niedrigen Vertrauens in die Evidenz und nach einer gründlichen Abwägung von Nutzen und Schaden, die im Folgenden erläutert wird, hat die Gruppe eine bedingte Empfehlung ausgesprochen, was bedeutet, dass bei einem erheblichen Teil der Patient:innen Gründe für eine Abweichung bestehen können.

Der Interleukin-2-Rezeptorantagonist (IL2RA) Basiliximab ist ein monoklonaler Antikörper, der in Europa und darüber hinaus für die Prophylaxe akuter Organabstoßungen zugelassen ist. Er wird als intravenöse Infusion verabreicht und ist im Allgemeinen gut verträglich. In seltenen Fällen (Häufigkeit unbekannt) kann Basiliximab mit schweren akuten Überempfindlichkeitsreaktionen (innerhalb von weniger als 24 Stunden) verbunden sein, die lebensbedrohlich sein können. Die Gruppe hat die verfügbaren Erkenntnisse zur klinischen Wirksamkeit der IL2RA-Induktionstherapie bei pädiatrischen Nierentransplantationen überprüft und festgestellt, dass die Evidenz für die Wirksamkeit insgesamt sehr niedrig ist. Die Gruppe wies darauf hin, wie wichtig es ist, die Nebenwirkungen immunsuppressiver Therapien, wie Wachstumsstörungen und ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Diabetes, zu minimieren. Die Mitglieder berücksichtigten die Evidenz aus der TWIST-RCT<sup>(7)</sup>, wonach ein frühzeitiger Steroidentzug das Wachstum nach 6 Monaten signifikant förderte, ohne dass es zu einer Zunahme der Transplantatabstoßung oder -verluste kam, und kamen überein, die IL2RA-Induktionstherapie als Teil einer immunsuppressiven Therapie mit frühzeitigem Steroidentzug für Kinder und Jugendliche, die sich einer ersten Nierentransplantation unterziehen, zu empfehlen. Es wurde auch festgestellt, dass dies in vielen Ländern bereits gängige Praxis ist. Vorbehalte bestehen hinsichtlich: (i) In der RCT von Grenda wurde Daclizumab anstelle von Basiliximab verwendet<sup>(7)</sup>. Es ist unklar, ob die mit Daclizumab gewonnenen Daten auf Basiliximab übertragen werden können. (ii) Die Definition der Transplantatabstoßung in dieser Studie umfasste nur BPAR, die als TCMR Banff I oder höher eingestuft wurden, sowie ABMR. Der Hersteller Astellas lehnte es ab, Borderline-Abstoßungen, die heute die häufigste Form der Abstoßung darstellen, oder behandelte Abstoßungen in die Analyse einzubeziehen, was die Schlussfolgerungen der TWIST-RCT in Frage stellt. Eine gepoolte Analyse der Studiendaten ergab, dass IL2RA im Vergleich zu keiner Induktion nach 6 Monaten zu einem geringen bis keinen Unterschied in der Transplantatverlustrate, nach 1–2 Jahren zu einer leichten Verringerung der Transplantatverlustrate<sup>(9,10)</sup>, nach 6 Monaten zu einer leichten Verringerung der biopsisch gesicherten akuten Abstoßung [jedoch nicht nach 2 Jahren<sup>(8,9,18)</sup>] und zu einer leichten Verringerung der Malignität<sup>(8,9)</sup> führen kann; die Evidenz war jedoch nur von niedriger Sicherheit. Es gab moderate Evidenz für eine wahrscheinlich erhöhte Infektionsinzidenz und eine leichte Abnahme der Transplantatfunktion nach 6 Monaten, jedoch nicht nach 1 bis 2 Jahren bei Kindern und Jugendlichen, die IL2RA erhielten<sup>(8,9)</sup>.

Die Gruppe berücksichtigte die niedrigen Raten akuter Abstoßungsreaktionen bei Kindern und Jugendlichen, die Tacrolimus, Mycophenolsäure und Steroide erhielten, bei ähnlicher Transplantatüberlebensrate und -funktion im Vergleich zu denen, die eine IL2RA-Induktionstherapie und einen frühen Steroidentzug erhielten<sup>(7)</sup>. Die Gruppe kam überein, dass das Verhältnis zwischen wünschenswerten und unerwünschten Wirkungen zu einer bedingten Empfehlung gegen die Induktionstherapie führen würde. Der Krankenhausapothekenpreis für eine Ampulle Simulect™ 20 mg beträgt ca. 1000 €; der Preis für die gesamte Induktionstherapie (2 x 20 mg) liegt bei 2000 €. Bei pädiatrischen Patient:innen mit einem Körpergewicht unter 35 kg beträgt die empfohlene Gesamtdosis 2 x 10 mg; somit beläuft sich der Preis für die gesamte Induktionstherapie auf ca. 1000 €. Dies muss berücksichtigt werden, da die Auswirkungen einer Änderung der Praxis in Europa auf die Ressourcen unklar sind –



es muss ermittelt werden, wie viele Kinder und Jugendliche auf der Grundlage der vorgeschlagenen Empfehlung für eine IL2RA in Frage kommen würden (wobei zu beachten ist, dass dies im Vereinigten Königreich keine Änderung der Praxis mit sich bringen würde, sodass die Ressourcen vernachlässigbar wären).

| 2                                                                 | Empfehlung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 2025 | Empfehlungsgrad                                               |
|-------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|---------------------------------------------------------------|
|                                                                   | <p>e) Wir empfehlen die Anwendung einer Induktionstherapie mit einem Interleukin-2-Rezeptorantagonisten (IL2RA) (Basiliximab) im Rahmen einer Immunsuppressionstherapie mit Ciclosporin A, Azathioprin und Prednisolon.</p> <p>f) Für die Anwendung einer Induktionstherapie mit IL2RA im Rahmen einer Immunsuppressionstherapie mit niedrig dosierten Calcineurin-Inhibitoren in Kombination mit Everolimus kann keine Empfehlung ausgesprochen werden. Es liegen keine Daten zu einem direkten Vergleich der IL2RA-Induktionstherapie mit keiner Induktionstherapie in diesem Kontext vor.</p> <p>g) Für Kinder und Jugendliche, die eine erste Nierentransplantation erhalten und deren immunsuppressive Erhaltungstherapie aus Tacrolimus, Azathioprin und Prednisolon besteht, ist keine evidenzbasierte Empfehlung bezüglich einer Induktionstherapie mit IL2RA möglich.</p> |      | <p><b>Expertenkonsens</b></p> <p><b>0</b></p> <p><b>0</b></p> |
| <p><b>Konsensstärke</b></p> <p>2a) 92,86 %</p> <p>2b) 75,86 %</p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |      |                                                               |

### Beschreibung der Evidenzbasis

Die obige Empfehlung umfasst verschiedene Therapien, die nicht so häufig angewendet werden. Es gibt keine direkten Vergleiche für die IL2RA-Induktionstherapie, daher wurden diese Empfehlungen auf der Grundlage eines Expertenkonsenses abgegeben.

Es gibt keine Belege dafür, dass die Verwendung eines IL2RA in einem Regime, das einen CNI und einen mTOR-Inhibitor enthält, einen zusätzlichen Nutzen hat. Es wurden jedoch mehrere Studien mit dieser Kombination bei Kindern durchgeführt. Es gibt keine direkten Vergleiche. Die Risiken sind ähnlich wie bei anderen Regimen. Daher hat die Gruppe beschlossen, beide Optionen als schwache Empfehlungen vorzuschlagen.

Es kann keine Empfehlung zur Verwendung einer Induktion mit IL2RA bei Kindern und Jugendlichen abgegeben werden, bei denen nach erster Nierentransplantation eine Immunsuppression mit Tacrolimus in niedrigeren Dosen und mit niedrigeren Ziel-Talspiegeln als in der Studie von Grenda et al., 2006<sup>(18)</sup> in Kombination mit Azathioprin und Prednisolon gegeben wird, da keine Daten zu diesem Setting vorliegen.

### Begründung der Empfehlungsstufe mit einer Beschreibung, wie die Vorteile gegenüber den Nachteilen der Intervention abgewogen wurden

Es wurde festgestellt, dass die Autoren in zwei prospektiven randomisierten Studien zu dem Schluss kamen, dass Basiliximab im Vergleich zu einer Therapie mit Tacrolimus, Azathioprin und Steroiden keinen zusätzlichen Nutzen bei der Prävention einer akuten Abstoßung hat<sup>(9,18)</sup>. Die Mitglieder der Gruppe stellten jedoch fest, dass die Tacrolimus-Zielwerte in diesen Studienkohorten höher waren [10–20 ng/ml bis Tag 21] als in der aktuellen Praxis und dass die untersuchten Patient:innen möglicherweise ein geringeres immunologisches Risiko hatten als viele Kinder und Jugendliche, die sich einer Nierentransplantation unterziehen; veröffentlichte Daten fehlen jedoch. Einige Mitglieder der Gruppe möchten daher eine bedingte Empfehlung aussprechen, die IL2RA-Induktions-Therapie (Basiliximab) in Immunsuppressionsschemata aufzunehmen, die Tacrolimus in einer niedrigeren Zielkonzentration als in der RCT von Grenda et al., 2006<sup>(18)</sup>, Azathioprin und Prednisolon enthalten; es liegen jedoch keine veröffentlichten Daten vor, die diese Empfehlung stützen. Daher kam die Gruppe zu dem Schluss, dass keine Empfehlung ausgesprochen werden kann.

## 2.2 Induktion mit polyklonalen Antikörpern

### Einleitung

Der Schwerpunkt dieses Kapitels liegt auf der Wirkung der perioperativen Verabreichung von lymphozytendepletierenden polyklonalen Antikörpern – vorwiegend Kaninchen-Anti-Thymozyten-Globulin (rATG) – im Vergleich zu (a) keiner Induktion und (b) einer Induktion mit nicht-depletierenden monoklonalen Interleukin-2-Rezeptor-Antikörpern (IL2RAB, Basiliximab) in Bezug auf die klinischen Ergebnisse bei Kindern und Jugendlichen, die sich ihrer ersten Nierentransplantation unterziehen. Die wichtigsten Endpunkte für diese Frage waren die Überlebensrate der Patienten, die Transplantatüberlebensrate, die Entwicklung von biopsisch gesicherten akuten Abstoßungsreaktionen (BPARG), Infektionen (einschließlich opportunistischer Infektionen) und posttransplantative lymphoproliferative Erkrankungen (PTLD). Es wurden keine Daten zur Lebensqualität im Zusammenhang mit dieser Frage gefunden.

BPARG bei pädiatrischen Nierentransplantationsempfänger:innen bleibt ein bedeutendes Problem, das zu einem erhöhten Risiko für abstoßungs- und behandlungsbedingte Morbidität und Mortalität führt. Laut einer aktuellen Analyse des Registers der Cooperative European Paediatric Renal Transplant Initiative (CERTAIN) in einer großen Kohorte (n = 802) pädiatrischer Nierentransplantationsempfänger unter Tacrolimus-basierten

Immunsuppressiva erlitten 15,0 % der Säuglinge und Kleinkinder, 15,1 % der Kinder im Schulalter und 23,9 % der Jugendlichen im ersten Jahr nach der Transplantation eine BPAR<sup>(1)</sup>. BPAR ist ein wichtiger Risikofaktor für Transplantatdysfunktion (korrigierte Hazard Ratio 2,48 [95 % KI, 1,44–4,30]) und die Entwicklung einer antikörpervermittelten Abstoßung<sup>(2)</sup>.

Frühe randomisierte Studien aus der Zeit der immunsuppressiven Therapie mit Cyclosporin A und Azathioprin zeigten, dass die Induktion mit Kaninchen-Thymocyten-Globulin (rATG) oder IL2RA die frühe akute Abstoßung reduziert<sup>(3)</sup>, was zu Empfehlungen der Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) führte<sup>(4)</sup>, dass IL2RA routinemäßig in der Erstlinientherapie nach Nierentransplantation eingesetzt werden sollte, wobei die lymphozytendepletierende Induktion mit rATG für Hochrisikofälle vorbehalten bleiben sollte. Diese Studien verwendeten jedoch hauptsächlich veraltete Erhaltungsschemata. Es gibt keine große randomisierte Studie, die die Wirkung von rATG im Vergleich zu keiner Induktion (oder im Vergleich zu IL2AR) bei erwachsenen oder pädiatrischen Patient:innen unter Tacrolimus, Mycophenolsäure und Steroiden untersucht hat. Mit dieser dreifachen Erhaltungstherapie kann durch die zusätzliche Induktion bei erwachsenen Patient:innen mit Standardrisiko eine absolute Risikoreduktion von nur 1–4 % für akute Abstoßungsreaktionen erreicht werden, ohne dass sich die Transplantat- oder Patientenüberlebensrate verbessert<sup>(5)</sup>. Es sind aktualisierte evidenzbasierte Leitlinien erforderlich, um Ärzten bei der Entscheidung zu helfen, ob und welche Induktionstherapie für ihre Transplantationspatient:innen heute erforderlich ist.

Die Induktionstherapie mit potentem ATG wurde eingeführt, um die frühe akute Abstoßung nach Nierentransplantation zu verringern<sup>(24-28)</sup>. Durch die starke Senkung der T-Zell-Zahlen ermöglicht ATG eine frühzeitige Steroidreduktion und kürzere Krankenhausaufenthalte<sup>(29)</sup> und reduziert konsistent die bioptisch gesicherte Abstoßung im ersten Jahr. Die Wirksamkeit ist zwar unumstritten, jedoch erschweren die zahlreichen kurz- und langfristigen Nebenwirkungen eine Risiko-Nutzen-Abwägung gegenüber anderen weniger toxischen Therapien. Leider sind einige der Nebenwirkungen mit schlechteren Langzeitergebnissen verbunden, insbesondere hinsichtlich der Überlebensrate von Patient:innen und Transplantaten, selbst bei modernen, niedrig dosierten Therapien<sup>(29-30)</sup>. ATG ist mit höheren Raten von Cytomegalievirus-Erkrankungen, anderen opportunistischen Infektionen, Zytokin-bedingten Infusionsreaktionen und einem deutlich erhöhten Risiko für Malignome nach der Transplantation, insbesondere lymphoproliferativen Erkrankungen, verbunden<sup>(31-34)</sup>.

Die in den letzten zwei Jahrzehnten gesammelten Erkenntnisse haben zu einer Überarbeitung der Leitlinienempfehlungen geführt. Die KDIGO-Leitlinien von 2009 für Erwachsene empfehlen, ATG für Empfänger mit hohem immunologischen Risiko (Sensibilisierung, wiederholte Transplantation oder afrikanische Abstammung) zu reservieren<sup>(4,26)</sup>. Die Langzeitergebnisse von ATG wurden im Vergleich zu IL-2R-Antikörpern analysiert. Eine Cochrane-Metaanalyse aus dem Jahr 2010 zeigte eine bessere 1-Jahres-Allotransplantat-Überlebensrate mit IL2RA-Induktion im Vergleich zu keiner Induktion, aber beim Vergleich von IL2RA mit ATG (16 Studien, 2211 Teilnehmer) gab es keinen Unterschied hinsichtlich des Transplantatverlusts, jedoch einen Vorteil für ATG bei bioptisch gesicherter akuter Abstoßung nach 1 Jahr {acht Studien: relatives Risiko [RR] 1,30; [Konfidenzintervall (KI) 1,01–1,67]}. Dies ging jedoch mit einem Anstieg der Malignität um 75 % [7 Studien: RR 0,25 (95 % KI 0,07–

0,87)] und einem Anstieg der Cytomegalievirus (CMV)-Erkrankungen um 32 % [13 Studien: RR 0,68 (95 % KI 0,50–0,93)] einher. Interessanterweise war der Serumkreatininwert bei mit IL2RA behandelten Patient:innen nach 6 Monaten signifikant niedriger [4 Studien: MD –11,20 µmol/L (95 % KI –19,94 bis –2,09)]. ATG-Patient:innen litten signifikant häufiger unter Fieber, Zytokinfreisetzungssyndrom, Leukopenie und anderen Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der ATG-Verabreichung. Die Ergebnisse waren unabhängig vom Calcineurin-Inhibitor (CNI), dem Antimetaboliten und dem immunologischen Ausgangsrisiko der Studienpopulation. Es gab keine Hinweise darauf, dass sich die Wirkungen von Pferde- und Kaninchen-ATG unterschieden<sup>(3)</sup>. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass ATG im Vergleich zur IL2RA-Behandlung zwar eine akute Abstoßung verhindern kann, aber im Vergleich zu IL2RA 1/16 Patient:innen eine zusätzliche CMV-Infektion und 1/58 Patient:innen eine zusätzliche Malignität entwickeln. Während sich die Metaanalyse auf die 1-Jahres-Ergebnisse konzentrierte, berichteten andere aktuelle Arbeiten über Langzeitergebnisse<sup>(35)</sup>. Hellemans et al. zeigen den Nutzen von ATG nur bei bioptisch gesicherter akuter Abstoßung nach 5 Jahren bei Patient:innen mit hohem immunologischem Risiko<sup>(36)</sup>, während bei Patient:innen mit geringem Risiko kein Nutzen hinsichtlich der akuten Abstoßung oder des Allotransplantatüberlebens nachgewiesen wurde<sup>(37)</sup>.

Insgesamt haben Langzeitstudien keine überlegene Transplantatüberlebensrate unter ATG gezeigt, und jeglicher Vorteil beschränkt sich auf Hochrisikokohorten. Umgekehrt bringt eine T-Zell-depletierende Induktion bei Empfängern mit geringem Risiko – und bei Strategien, die den Beginn der Calcineurin-Inhibitoren verzögern oder auf eine Vermeidung von Steroiden abzielen – keinen dauerhaften Nutzen. Insgesamt sprechen die aktuellen Erkenntnisse dafür, ATG nur dann einzusetzen, wenn die immunologischen Vorteile die infektiösen und onkologischen Risiken eindeutig überwiegen, und bei Patient:innen mit Standardrisiko IL2RA oder keine Induktion zu bevorzugen. Darüber hinaus fehlen solide Belege für die ATG-Induktion, wenn der Beginn der Calcineurin-Inhibitoren bewusst verzögert wird, um die Transplantatregeneration nach einer ischämischen Schädigung zu erleichtern<sup>(38)</sup>. Dennoch setzen viele Zentren in den Vereinigten Staaten diese wirksamen Wirkstoffe ein, um eine schnelle Ausschleichung oder vollständige Vermeidung von Kortikosteroiden zu ermöglichen<sup>(24,39)</sup>. Im gleichen Zusammenhang kann die Induktion mit polyklonalen Antikörpern bei der frühzeitigen Anwendung von niedrig dosierten Calcineurin-Inhibitoren in Kombination mit Everolimus eingesetzt werden; es gibt jedoch keine wissenschaftlichen Belege für deren Wirksamkeit. Die langfristige Überlegenheit solcher steroidsparender Therapien ist noch nicht erwiesen, jedoch ist die T-Zell-depletierende Induktionstherapie in diesem Zusammenhang einzigartig dokumentiert, um eine frühe akute Abstoßung zu reduzieren<sup>(40)</sup>. Da keine eindeutigen Belege für das Verhältnis von Nutzen und Schaden bei der Anwendung der ATG-Induktion bei Patienten mit geringem Risiko vorliegen, konnte kein Konsens über eine Empfehlung erzielt werden.

|   |            |      |                 |
|---|------------|------|-----------------|
| 3 | Empfehlung | 2025 | Empfehlungsgrad |
|---|------------|------|-----------------|

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                   |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| <p>h) Bei Kindern und Jugendlichen, die eine erste Nierentransplantation erhalten, schlagen wir bei einem hohen immunologischen Risiko eine Induktion mit polyklonalen Antikörpern vor.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                        | <p><b>2 ↑</b></p>                 |
| <p>i) Bei Kindern und Jugendlichen, die eine erste Nierentransplantation erhalten, schlagen wir vor, eine Induktion mit einem polyklonalen Antikörper zu erwägen, wenn die geplante Erhaltungstherapie ein frühzeitiges Absetzen der Steroide vorsieht.</p> <p>j) Es kann keine Empfehlung zur Induktion mit polyklonalen Antikörpern bei Kindern und Jugendlichen abgegeben werden, die eine Erhaltungstherapie mit Tacrolimus, MMF und Prednisolon erhalten.</p> | <p><b>2 ↑</b></p> <p><b>0</b></p> |

Baron PW, Ojogho ON, Yorgin P, Sahney S, Cutler D, Ben-Youssef R, et al. Comparison of outcomes with low-dose anti-thymocyte globulin, basiliximab or no induction therapy in pediatric kidney transplant recipients: a retrospective study. *Pediatr Transplant*. 2008;12(1):32-9.<sup>(13)</sup>

Mota C, Martins L, Costa T, Dias L, Almeida M, Santos J, et al. Nineteen years of experience utilizing anti-T-Lymphocyte globulin induction in pediatric kidney transplantation. *Ann Transplant*. 2010;15(4):84-91.<sup>(41)</sup>

Sampaio MS, Poommipanit N, Kuo HT, Reddy PN, Cho YW, Shah T, et al. Induction therapy in pediatric kidney transplant recipients discharged with a triple drug immunosuppressive regimen. *Pediatr Transplant*. 2010;14(6):770-8.<sup>(19)</sup>

Puliyanda DP, Stablein DM, Dharnidharka VR. Younger age and antibody induction increase the risk for infection in pediatric renal transplantation: a NAPRTCS report. *Am J Transplant*. 2007;7(3):662-6.<sup>(42)</sup>

**Mortalität: sehr niedrig**

⊕⊕⊕⊕ Die Evidenz hinsichtlich der Wirkung polyklonaler Antikörper auf die Mortalität im Vergleich zu keiner Induktion ist sehr unsicher.

**Transplantatverlust: moderat**

⊕⊕⊕⊕ Polyklonale Antikörper führen wahrscheinlich zu einem geringen bis keinen Unterschied hinsichtlich des Transplantatverlusts im Vergleich zu keiner Induktion.

**Transplantatfunktion: sehr niedrig**

⊕⊕⊕⊕ Die Evidenz hinsichtlich der Wirkung von polyklonalen Antikörpern auf die Transplantatfunktion nach 12 Monaten im Vergleich zu keiner Induktion ist sehr unsicher.

**Inzidenz von bioptisch gesicherten akuten Abstoßungen: sehr niedrig**

⊕⊕⊕⊕ Die Evidenz hinsichtlich der Wirkung polyklonaler Antikörper auf die Inzidenz von bioptisch gesicherten akuten Abstoßungen im Vergleich zu keiner Induktion ist sehr unsicher.

**Inzidenz von Malignomen: sehr niedrig**

⊕⊕⊕⊕ Die Evidenz hinsichtlich der Wirkung polyklonaler Antikörper auf die Inzidenz von Malignomen im Vergleich zu keiner Induktion ist sehr unsicher.

**Inzidenz von Infektionen (einschließlich opportunistischer Infektionen): niedrig**

⊕⊕⊕⊕ Polyklonale Antikörper könnten im Vergleich zu keiner Induktion zu einem geringen oder gar keinen Unterschied in der Inzidenz von

|                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                             | <p>Infektionen (einschließlich opportunistischer Infektionen) führen.</p> <p>Lebensqualität, Inzidenz schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, Inzidenz von Hospitalisierungen und Inzidenz von opportunistischen Infektionen: Zu diesen Endpunkten wurde in der systematischen Evidenzrecherche keine Evidenz gefunden.</p> |
| <p><b>Konsensstärke</b></p> <p>3a) 95 %</p> <p>3b) 80 %</p> <p>3c) 57 %</p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

## Beschreibung der Evidenzbasis

Es wurden vier Kohortenstudien mit 4.759 Teilnehmer:innen identifiziert, in denen eine Induktionstherapie mit polyklonalen Antikörpern mit keiner Induktionstherapie verglichen wurde<sup>(13,19,41,42)</sup>. Eine Studie wurde mit moderatem Biasrisiko eingestuft<sup>(42)</sup> und die drei anderen Studien mit kritischem Biasrisiko<sup>(13,19,41)</sup>. Basierend auf der besten verfügbaren Evidenz führt die Induktion mit polyklonalen Antikörpern wahrscheinlich zu einem geringen bis keinen Unterschied in der Transplantatverlustrate innerhalb von ein bis drei Jahren im Vergleich zu keiner Induktion (14,0 % vs. 15,0 %; adjustierte HR 0,84, 95 % KI 0,61 bis 1,16<sup>(42)</sup>; 7,0 % vs. 16,7 %; HR 0,30, 95 % KI 0,04 bis 2,52<sup>(41)</sup>; moderates CoE). Die Induktion mit polyklonalen Antikörpern könnte im Vergleich zu keiner Induktion nach zwei Jahren zu einem Anstieg der Inzidenz von Infektionen führen (43,0 % vs. 34,0 %; OR 1,45, 95 % KI 1,17 bis 1,79; absolute Risikodifferenz [ARD] 9 mehr pro 100, 95 % KI von 4 mehr bis 14 mehr<sup>(19)</sup>; niedriges CoE), aber die Effektgröße erreichte nicht den vordefinierten Schwellenwert für einen klinisch relevanten Schaden von 10 % pro Jahr. Das Vertrauen in die Evidenz war sehr niedrig hinsichtlich der Wirkung von polyklonalen Antikörpern auf die Mortalität, die Transplantatfunktion, die Inzidenz von biopsisch gesicherten akuten Abstoßungen und die Inzidenz von Malignomen im Vergleich zu keiner Induktion.

## Begründung der Empfehlungsstufe mit einer Beschreibung, wie die Vorteile gegenüber den Nachteilen der Intervention abgewogen wurden

Bei Patienten mit hohem immunologischem Risiko zeigte die Verwendung polyklonaler Antikörper Vorteile. Die Studie von Malvezzi et al. zeigte, dass ATG einen frühen Steroidentzug ermöglichte<sup>(29)</sup>. Die Cochrane-Metaanalyse von 2010 zeigte eine bessere einjährige Überlebensrate des Alлотransplantats mit IL2RA-Induktion im Vergleich zu keiner Induktion. Beim Vergleich von IL2RA mit ATG (16 Studien, 2211 Teilnehmer) gab es jedoch keinen Unterschied hinsichtlich des Transplantatverlusts, sondern nur einen Vorteil für ATG bei der biopsiebestätigten akuten Abstoßung nach einem Jahr (8 Studien: relatives Risiko [RR] 1,30; Konfidenzintervall [KI] 1,01–1,67). Dies ging jedoch mit einem Anstieg der Malignität um 75 %

(7 Studien: relatives Risiko [RR] 0,25; 95 %-Konfidenzintervall [KI] 0,07–0,87) und einem Anstieg der Cytomegalievirus-(CMV)-Erkrankungen um 32 % (13 Studien: RR 0,68; 95 %-KI 0,50–0,93) einher. Hellemans et al. zeigen den Nutzen von ATG nur für die 5-Jahres-biopsiebestätigte akute Abstoßung bei Patienten mit hohem immunologischem Risiko, während bei Patienten mit geringem Risiko kein Nutzen in Bezug auf die akute Abstoßung oder das Transplantatüberleben nachgewiesen wurde<sup>(36,37)</sup>.

Insgesamt zeigen längerfristige Studien keine überlegene Transplantatüberlebensrate mit ATG, und jeglicher Vorteil beschränkt sich auf Hochrisikogruppen. Eine T-Zell-depletierende Induktion bringt bei Empfängern mit geringem Risiko und bei Strategien, die den Beginn von Calcineurin-Hemmern verzögern oder auf die Vermeidung von Steroiden abzielen, keinen dauerhaften Nutzen. Die aktuellen Erkenntnisse sprechen insgesamt dafür, ATG nur dann einzusetzen, wenn die immunologischen Vorteile die infektiologischen und onkologischen Risiken eindeutig überwiegen. Bei Patienten mit Standardrisiko sollte IL2RA oder keine Induktion bevorzugt werden.

## 2.3 Initiale Erhaltungssimmunsuppression

### Einleitung

Die standard-initiale Immunsuppression nach einer Nierentransplantation bei Kindern umfasst in der Regel eine Kombination aus einem Calcineurin-Inhibitor, einem Antimetabolit und Kortikosteroiden. Diese Dreifachtherapie zielt darauf ab, akute Abstoßungen zu verhindern und gleichzeitig das Risiko von Infektionen, Malignomen und Langzeittoxizität auszugleichen. Die folgenden Kapitel enthalten Empfehlungen zur initialen immunsuppressiven Erhaltungstherapie bei pädiatrischen Transplantationsempfängern.

### 2.3.1 Antimetabolite

#### Einleitung

In diesem Kapitel wird die vergleichende Wirksamkeit und Sicherheit von Antimetaboliten bewertet, die als Teil der initialen immunsuppressiven Erhaltungstherapie bei Kindern nach einer ersten Nierentransplantation eingesetzt werden. Der Schwerpunkt liegt auf dem Vergleich von Mycophenolatmofetil (MMF) mit Azathioprin hinsichtlich kritischer Endpunkte wie Mortalität, Transplantatverlust, Abstoßungsreaktionen und unerwünschte Ereignisse. Die Evidenzsynthese stützt sich überwiegend auf Beobachtungsstudien und Kohortendaten, in denen Calcineurin-Inhibitoren (CNI) und Glukokortikoide als Begleitmedikamente eingesetzt wurden. Trotz der sehr niedrigen Evidenzsicherheit hat sich MMF in Kombination mit einem CNI als häufiger verwendete Substanz herausgestellt, da bei Erwachsenen nachgewiesen wurde, dass MMF AZA bei der Prävention von BPAR überlegen ist<sup>(43)</sup>. Dennoch sind die Schlussfolgerungen aufgrund des Mangels an randomisierten kontrollierten Studien und des hohen Risikos für Bias in den eingeschlossenen Studien nur begrenzt aussagekräftig.



| 4 | Empfehlung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 2025 | Empfehlungsgrad |
|---|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|-----------------|
|   | Bei Kindern und Jugendlichen nach einer Nierentransplantation schlagen wir die Verwendung von Mycophenolatmofetil anstelle von Azathioprin in Kombination mit Cyclosporin A mit oder ohne Kortikosteroide als initiale immunsuppressive Erhaltungstherapie vor. Mögliche Nebenwirkungen könnten die Entscheidung des Arztes beeinflussen. |      | 2 ↑             |

Cransberg K, Marlies Cornelissen EA, Davin JC, Van Hoeck KJ, Lilien MR, Stijnen T, et al. Improved outcome of pediatric kidney transplantations in the Netherlands -- effect of the introduction of MMF mofetil? *Pediatr Transplant*. 2005;9(1):104-11.<sup>(44)</sup>

Almasi-Hashiani A, Rajaeefard A, Hassanzade J, Salahi H, Mehrabani D, Khedmati E. Graft survival rate in pediatric renal transplantation: a single center experience. *Pakistan Journal of Medical Sciences*. 2012;28(5):9.<sup>(45)</sup>

Jungraithmayr TC, Wiesmayr S, Staskewitz A, Kirste G, Bulla M, Fehrenbach H, et al. Five-year outcome in pediatric patients with MMF mofetil-based renal transplantation. *Transplantation*. 2007;83(7):900-5.<sup>(46)</sup>

Ojogho ON, Sahney S, Cutler D, Baron PW, Abdelhalim FM, Hasan SM, et al. Mycophenolate mofetil without antibody induction in pediatric renal transplantation. *Transplant Proc*. 2002;34(5):1953-4.<sup>(47)</sup>

Velez C, Zuluaga G, Ocampo C, Aristizabal A, Serna LM, Serrano Gayubo AK, et al. Clinical description and evolution of renal transplant pediatric patients treated with alemtuzumab. *Transplant Proc*. 2011;43(9):3350-4.<sup>(48)</sup>

Garcia CD, Schneider L, Barros VR, Guimaraes PC, Garcia VD. Pediatric renal transplantation under tacrolimus or cyclosporine immunosuppression and basiliximab induction. *Transplant Proc*. 2002;34(7):2533-4.<sup>(49)</sup>

Staskewitz A, Kirste G, Tonshoff B, Weber LT, Boswald M, Burghard R, et al. Mycophenolate mofetil in pediatric renal transplantation without induction therapy: results after 12 months of treatment. *German Pediatric Renal Transplantation Study Group*. *Transplantation*. 2001;71(5):638-44.<sup>(50)</sup>

Jungraithmayr T, Staskewitz A, Kirste G, Boswald M, Bulla M, Burghard R, et al. Pediatric renal transplantation with MMF mofetil-based immunosuppression without induction: results after three years. *Transplantation*. 2003;75(4):454-61.<sup>(51)</sup>

Otukesh H, Sharifian M, Basiri A, Simfroosh N, Hoseini R, Sedigh N, et al. Mycophenolate mofetil in pediatric renal transplantation. *Transplant Proc*. 2005;37(7):3012-5.<sup>(52)</sup>

#### Mortalität: sehr niedrig

⊕⊕⊕⊕ Die Evidenz hinsichtlich der Wirkung von MMF auf die Mortalität im Vergleich zu Azathioprin ist sehr unsicher.

#### Transplantatverlust: sehr niedrig

⊕⊕⊕⊕ Die Evidenz hinsichtlich der Wirkung von MMF auf den Transplantatverlust im Vergleich zu Azathioprin ist sehr unsicher.

#### Transplantatfunktion: sehr niedrig

⊕⊕⊕⊕ Die Evidenz hinsichtlich der Wirkung von MMF auf die Transplantatfunktion im Vergleich zu Azathioprin ist sehr unsicher.

#### Inzidenz bioptisch gesicherter akuter Abstoßung: sehr niedrig

⊕⊕⊕⊕ Die Evidenz hinsichtlich der Wirkung von MMF auf die Inzidenz von bioptisch gesicherten akuten Abstoßungen im Vergleich zu Azathioprin ist sehr unsicher.

#### Inzidenz von Malignomen: sehr niedrig

⊕⊕⊕⊕ Die Evidenz hinsichtlich der Wirkung von MMF auf die Inzidenz von Malignomen im Vergleich zu Azathioprin ist sehr unsicher.

#### Inzidenz von Infektionen (einschließlich opportunistischer Infektionen): sehr niedrig

⊕⊕⊕⊕ Die Evidenz hinsichtlich der Wirkung von MMF auf die Inzidenz von Infektionen (einschließlich opportunistischer Infektionen) im Vergleich zu Azathioprin ist sehr unsicher.

#### Lebensqualität, Inzidenz schwerwiegender unerwünschter

|                              |                                                                                                                                                                                       |
|------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                              | Ereignisse, Inzidenz von Hospitalisierungen und Inzidenz von opportunistischen Infektionen: Zu diesen Endpunkten wurde in der systematischen Evidenzrecherche keine Evidenz gefunden. |
| <b>Konsensstärke</b><br>86 % |                                                                                                                                                                                       |

## Hintergrund

Es gibt keine RCTs, die Azathioprin und MMF bei Kindern direkt vergleichen. Daher basiert die Empfehlung auf Kohortenstudien mit überwiegend historischen Kontrollen.

Aus diesen Studien geht nur sehr unklar hervor, wie sich Azathioprin im Vergleich zu MMF auf die Mortalität, den Transplantatverlust, die Transplantatfunktion, Infektionen und Malignome auswirkt<sup>(44-46,48)</sup>.

Es gibt jedoch einige schwache Hinweise darauf, dass MMF mit einer verringerten Inzidenz von BPAR assoziiert ist: Cransberg et al. berichteten bei 303 Kindern vom Auftreten einer BPAR nach 12 Monaten von 21,9 % vs. 57,0 % (OR 0,21, 95 % KI 0,12 bis 0,37)<sup>(44)</sup>, und zwei weitere Studien berichteten vom Auftreten einer BPAR nach 6 Monaten von 15,4 % vs. 25,9 % (OR 0,52, 95 % KI 0,21 bis 1,29) und 14,0 % vs. 36,7 % (OR 0,28, 95 % KI 0,09 bis 0,87) unter MMF gegenüber Azathioprin bei pädiatrischen Empfängern einer ersten Nierentransplantation. Alle Patient:innen erhielten Cyclosporin A und Glukokortikoide als Begleitmedikation mit oder ohne Induktionstherapie<sup>(44,47,50)</sup>. Zwei Beobachtungsstudien, die höhere BPAR-Raten bei MMF-Patient:innen im Vergleich zu Azathioprin-Patient:innen berichteten, wurden aufgrund erheblicher Unterschiede in der immunsuppressiven Begleitmedikation zwischen beiden Gruppen ausgeschlossen<sup>(48,49)</sup>.

## Beschreibung der Evidenzbasis

Es wurden sieben Kohortenstudien mit 785 Teilnehmer:innen identifiziert, in denen MMF direkt mit Azathioprin verglichen wurde<sup>(44-52)</sup>. Das Biasrisiko wurde in allen Kohortenstudien als kritisch eingestuft. In den Studien wurden unterschiedliche immunsuppressive Begleittherapien eingesetzt, alle beinhalteten jedoch eine Kombination aus Calcineurin-Inhibitoren und Glukokortikoiden mit oder ohne Induktionstherapie. Das Vertrauen in die Evidenz für Mortalität, Transplantatverlust, Transplantatfunktion, Inzidenz von Malignomen, Inzidenz von Infektionen und Inzidenz von bioptisch gesicherten akuten Abstoßungen war sehr niedrig.

## Begründung des Grades der Empfehlung mit einer Beschreibung, wie die Vorteile gegenüber den Nachteilen der Intervention abgewogen wurden

Angesichts des niedrigen Vertrauens in die Evidenz und nach einer gründlichen Abwägung von Nutzen und Schaden entschied sich die Gruppe für eine bedingte Empfehlung zur Verwendung von MMF anstelle von Azathioprin, was bedeutet, dass es bei einem erheblichen

Teil der Patient:innen Gründe für eine Abweichung geben könnte.

Der Hauptgrund für die Empfehlung, MMF anstelle von Azathioprin zu verwenden, ergab sich aus drei Beobachtungsstudien, die eine verringerte Inzidenz von BPAR bei Kindern und Jugendlichen unter MMF-Behandlung zeigten<sup>(44,47,50)</sup>. Obwohl die Evidenz aufgrund des kritischen Risikos für Bias nur von niedriger Qualität ist, hat die Gruppe aufgrund der Übereinstimmung der positiven Wirkung auf BPAR in allen drei Studien eine bedingte Empfehlung zugunsten von MMF ausgesprochen. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit den Erkenntnissen bei Erwachsenen, dass MMF AZA zur Prävention von BPAR überlegen ist<sup>(43)</sup>.

Die Nebenwirkungen von MMF und Azathioprin sind im Allgemeinen vergleichbar. In einer Studie mit 303 Kindern betrug die Inzidenz von Malignomen nach 2 Jahren 1,0 % vs. 0,5 % (OR 2,17; 95 % KI 0,13 bis 35,04) unter MMF gegenüber Azathioprin. Dies stützt nicht die Schlussfolgerung, dass die unerwünschten Wirkungen einer potenziell stärkeren Immunsuppression (Infektionen, Malignome) von MMF im Vergleich zu Azathioprin wesentlich größer sind. Daher kam die Gruppe zu dem Schluss, dass die Vorteile von MMF gegenüber Azathioprin bei pädiatrischen Erstnierempfängern den Nachteilen überwiegen.

### 2.3.2 Calcineurin-Inhibitoren

#### Einleitung

Dieses Kapitel befasst sich mit der Wahl des Calcineurin-Inhibitors (CNI) als Teil der initialen immunsuppressiven Therapie bei pädiatrischen Nierentransplantationsempfänger:innen. Der primäre Vergleich erfolgt zwischen Tacrolimus und Cyclosporin A, wobei Endpunkte wie Patientenmortalität, Transplantatfunktion, Transplantatüberleben und die Inzidenz von bioptisch gesicherten akuten Abstoßungen bewertet werden.

| 5 | Empfehlung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 2025 | Empfehlungsgrad                                                                                                                                         |
|---|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|   | Bei Kindern und Jugendlichen nach einer Nierentransplantation empfehlen wir Tacrolimus anstelle von Cyclosporin A in Kombination mit einem antiproliferativen Immunsuppressivum mit oder ohne Kortikosteroide als initiale immunsuppressive Erhaltungstherapie.                                                                                                                             |      | 1 ↑↑                                                                                                                                                    |
|   | Filler G, Webb NJ, Milford DV, Watson AR, Gellermann J, Tyden G, et al. Four-year data after pediatric renal transplantation: a randomized trial of tacrolimus vs. cyclosporin microemulsion. <i>Pediatr Transplant.</i> 2005;9(4):498-503. <sup>(53)</sup><br><br>Trompeter R, Filler G, Webb NJ, Watson AR, Milford DV, Tyden G, et al. Randomized trial of tacrolimus versus cyclosporin |      | Mortalität: niedrig<br><br>⊕⊕⊖⊖ Tacrolimus könnte im Vergleich zu Cyclosporin A zu einem geringen oder gar keinen Unterschied in der Mortalität führen. |

microemulsion in renal transplantation. *Pediatr Nephrol.* 2002;17(3):141-9.<sup>(54)</sup>

Filler G, Trompeter R, Webb NJ, Watson AR, Milford DV, Tyden G, et al. One-year glomerular filtration rate predicts graft survival in pediatric renal recipients: a randomized trial of tacrolimus vs cyclosporine microemulsion. *Transplant Proc.* 2002;34(5):1935-8.<sup>(55)</sup>

Kizilbash SJ, Rheault MN, Bangdiwala A, Matas A, Chinnakotla S, Chavers BM. Infection rates in tacrolimus versus cyclosporine-treated pediatric kidney transplant recipients on a rapid discontinuation of prednisone protocol: 1-year analysis. *Pediatr Transplant.* 2017;21(4).<sup>(56)</sup>

Neu AM, Ho PL, Fine RN, Furth SL, Fivush BA. Tacrolimus vs. cyclosporine A as primary immunosuppression in pediatric renal transplantation: a NAPRTCS study. *Pediatr Transplant.* 2003;7(3):217-22.<sup>(57)</sup>

Moudgil A, Martz K, Stablein DM, Puliya DP. Variables affecting estimated glomerular filtration rate after renal transplantation in children: a NAPRTCS data analysis. *Pediatr Transplant.* 2010;14(2):288-94.<sup>(21)</sup>

Hocker B, van Gelder T, Martin-Govantes J, Machado P, Tedesco H, Rubik J, et al. Comparison of MMF efficacy and safety in paediatric vs. adult renal transplantation: subgroup analysis of the randomised, multicentre FDCC trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26(3):1073-9.<sup>(58)</sup>

Lancia P, Aurich B, Ha P, Maisin A, Baudouin V, Jacqz-Aigrain E. Adverse events under tacrolimus and cyclosporine in the first 3 years post-renal transplantation in children. *Clin Drug Invest.* 2018;38(2):157-71.<sup>(59)</sup>

Velez C, Zuluaga G, Ocampo C, Aristizabal A, Serna LM, Serrano Gayubo AK, et al. Clinical description and evolution of renal transplant pediatric patients treated with alemtuzumab. *Transplant Proc.* 2011;43(9):3350-4.<sup>(48)</sup>

Aoun B, Decramer S, Vitkevicius R, Wannous H, Bandin F, Azema C, et al. Protocol biopsies in pediatric renal transplant recipients on cyclosporine versus tacrolimus-based immunosuppression. *Pediatr Nephrol.* 2013;28(3):493-8.<sup>(60)</sup>

Transplantatverlust: moderat

⊕⊕⊕⊖ Tacrolimus verringert wahrscheinlich den Transplantatverlust im Vergleich zu Cyclosporin A.

Transplantatfunktion: moderat

⊕⊕⊕⊖ Tacrolimus erhöht wahrscheinlich die Transplantatfunktion im Vergleich zu Cyclosporin A.

Inzidenz bioptisch gesicherter akuter Abstoßungen: niedrig

⊕⊕⊕⊖ Tacrolimus könnte die Inzidenz bioptisch gesicherter akuter Abstoßungen im Vergleich zu Cyclosporin A verringern.

Inzidenz von Malignomen: moderat

⊕⊕⊕⊖ Tacrolimus führt wahrscheinlich zu keinem oder nur einem geringen Unterschied in der Inzidenz von Malignomen im Vergleich zu Cyclosporin A.

Inzidenz von Infektionen (einschließlich opportunistischer Infektionen): niedrig

⊕⊕⊕⊖ Tacrolimus könnte die Inzidenz von Infektionen (einschließlich opportunistischer Infektionen) im Vergleich zu Cyclosporin A leicht erhöhen.

Lebensqualität, Inzidenz schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, Inzidenz von Hospitalisierungen und Inzidenz von opportunistischen Infektionen: Zu diesen Endpunkten wurde in der systematischen Evidenzrecherche keine Evidenz gefunden.

## Konsensstärke

93 %

## Hintergrund

Basierend auf einer randomisierten kontrollierten Studie und mehreren Kohortenstudien verbessert Tacrolimus wahrscheinlich die Transplantationsergebnisse und reduziert akute Abstoßungsreaktionen, wenn auch mit einem leicht erhöhten Infektionsrisiko.

## Beschreibung der Evidenzbasis

Ein RCT mit 204 Teilnehmer:innen und sieben Kohortenstudien mit insgesamt 9.131 Teilnehmer:innen, in der Tacrolimus direkt mit Cyclosporin A verglichen wurde, wurde identifiziert<sup>(21,48,53-60)</sup>. In dem RCT bestanden einige Bedenken hinsichtlich des Biasrisikos<sup>(48,57,60)</sup>. Eine der Kohortenstudien wurde als moderat<sup>(21)</sup> und sechs als kritisch<sup>(53-56,58,59)</sup> hinsichtlich des Biasrisikos bewertet. Der eingeschlossene RCT verwendete ein immunsuppressives Schema mit einem Calcineurin-Inhibitor, Azathioprin und Glukokortikoiden<sup>(48,57,60)</sup>. Basierend auf der besten verfügbaren Evidenz bei Kindern und Jugendlichen mit einer ersten Nierentransplantation könnte Tacrolimus zu einem geringen bis keinen Unterschied in der Mortalität führen (HR 1,12; 95 % KI 0,30 bis 4,16<sup>(48)</sup>; niedriges CoE), verringert wahrscheinlich den Transplantatverlust (HR 0,49; 95 % KI 0,24 bis 0,99<sup>(48)</sup>; moderates CoE), erhöht wahrscheinlich die Transplantatfunktion (71,5 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> vs. 53,0 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; MD 18,5 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; 95 % KI 12,36 bis 24,64<sup>(48)</sup>; moderates CoE) und führt wahrscheinlich nur zu einem geringen bis keinen Unterschied in der Inzidenz von Malignomen (2,9 % vs. 3,0 %; OR 0,94; 95 % KI 0,19 bis 4,78<sup>(48)</sup>; moderates CoE) innerhalb von 4 Jahren nach der Transplantation im Vergleich zu Cyclosporin A. Tacrolimus könnte innerhalb von sechs Monaten nach der Transplantation im Vergleich zu Cyclosporin A die Inzidenz bioptisch gesicherter akuter Abstoßungsreaktionen verringern (16,2 % vs. 37,4 %; OR 0,32; 95 % KI 0,17 bis 0,63<sup>(60)</sup>; niedriges CoE) und die Inzidenz von Infektionen erhöhen (67,6 % vs. 60,6 %; OR 1,36; 95 % KI 0,76 bis 2,41<sup>(60)</sup>; niedrige CoE). Das Vertrauen in die Evidenz hinsichtlich der Inzidenz schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, Krankenhausaufenthalte und opportunistischer Infektionen war sehr niedrig.

Die RCT, auf der diese Empfehlung basiert, verwendete Tacrolimus oder Cyclosporin A in Kombination mit Azathioprin und Glukokortikoiden, jedoch ohne Induktionstherapie. Die tatsächlichen mittleren Talspiegel sowie die mittleren Kortikosteroid- und Azathioprin-Dosierungen, die in dieser Studie verwendet wurden, sind in Tabelle 1 angegeben.

**Tabelle 1: Mittlere Talspiegel sowie mittlere Kortikosteroid- und Azathioprin-Dosierung in einer RCT mit Cyclosporin A vs. Tacrolimus<sup>(37,38)</sup>**

|                                                   | Woche 1                                                     | Monat 4–6 | 4 Jahre   |
|---------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-----------|-----------|
| <b>Tacrolimus-Talspiegel (Mittelwert)</b>         | 13 ng/ml                                                    | 9 ng/ml   | 5 ng/ml   |
| <b>Cyclosporin A-Talspiegel (Mittelwert)</b>      | 200 ng/ml                                                   | 147 ng/ml | 100 ng/ml |
| <b>Azathioprin-Dosis (Durchschnitt)</b>           |                                                             | 1,8 mg/kg |           |
| <b>Prednisondosis (Durchschnitt)</b>              | 3,9 mg/kg (mit Tacrolimus)<br>4,5 mg/kg (mit Cyclosporin A) | 0,3 mg/kg |           |
| <b>Kumulative Prednisondosis (nach 6 Monaten)</b> | 112 mg/kg (mit Tacrolimus)<br>141 mg/kg (mit Cyclosporin A) |           |           |

## Begründung der Empfehlungsstufe mit einer Beschreibung, wie der Nutzen gegen die Risiken der Intervention abgewogen wurde

Es gibt niedrige bis moderate Evidenz dafür, dass die Verwendung von Tacrolimus im Vergleich zu Cyclosporin A als initiale immunsuppressive Erhaltungstherapie nach einer

Nierentransplantation bei Kindern zu einer verbesserten Transplantatüberlebensrate und Transplantatfunktion in den ersten 4 Jahren und zu einer verringerten Inzidenz von biopsisch gesicherten akuten Abstoßungsreaktionen in den ersten 6 Monaten nach der Transplantation führt<sup>(53,54)</sup>.

Die Gruppe kam zu dem Schluss, dass diese gewünschten Effekte den unerwünschten Effekt einer möglicherweise leicht erhöhten Infektionsrate (einschließlich opportunistischer Infektionen) 6 Monate nach der Transplantation deutlich überwiegen.

Daher sprach sich die Gruppe für eine starke Empfehlung aus, Tacrolimus anstelle von Cyclosporin A als Calcineurin-Inhibitor bei pädiatrischen Erstempfängern einer Nierentransplantation zu verwenden.

### 2.3.3 Minimierung von Glukokortikoiden

#### Einleitung

Die meisten Nierentransplantationsempfänger erhalten Glukokortikoide als Teil ihrer immunsuppressiven Behandlung. Glukokortikoide sind wirksam bei der Vorbeugung einer akuten Abstoßung, die ein großes Problem in der frühen Phase nach einer Nierentransplantation darstellt. Protokolle zur Minimierung von Glukokortikoiden wurden hauptsächlich eingeführt, um die Nebenwirkungen von Glukokortikoiden wie Wachstumsstörungen, Stoffwechselstörungen (einschließlich Übergewicht/Adipositas, Diabetes, arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie), Skelettstörungen (Osteopenie, Osteoporose), ophthalmologische Nebenwirkungen (Katarakt, Glaukom) und kosmetische Nebenwirkungen zu mildern oder zu vermeiden.

Dieses Kapitel untersucht die Auswirkungen einer frühzeitigen Glukokortikoidentziehung, einer Vermeidung oder glukokortikoidfreier Protokolle bei Kindern, die ihre erste Nierentransplantation erhalten. Der Vergleich konzentriert sich auf die Standard-Glukokortikoid-Erhaltungstherapie im Vergleich zu Therapien, die die Glukokortikoidexposition minimieren und gleichzeitig wirksame Wirkstoffe wie Tacrolimus und Mycophenolatmofetil, häufig in Kombination mit einer Induktion mit IL-2-Rezeptorantagonisten (IL2RA), einsetzen.

| 6 | Empfehlung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 2025 | Empfehlungsgrad |
|---|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|-----------------|
|   | Wir schlagen eine frühzeitige Glukokortikoid-Entzugstherapie oder die Vermeidung einer Glukokortikoid-Therapie bei pädiatrischen Nierentransplantationsempfänger:innen mit geringem immunologischem Risiko vor, wenn eine potente immunsuppressive Therapie mit Tacrolimus und MMF in Kombination mit einer IL2RAB-Induktion angewendet wird. |      | 2 ↑             |

Meriq V, Salas P, Pinto V, Cano F, Reyes L, Brown K, et al. Steroid withdrawal in pediatric kidney transplant allows better growth, lipids and body composition: a randomized controlled trial. *Horm Res Paediatr*. 2013;79(2):88-96.<sup>(61)</sup>

Sarwal MM, Ettenger RB, Dharnidharka V, Benfield M, Mathias R, Portale A, et al. Complete steroid avoidance is effective and safe in children with renal transplants: a multicenter randomized trial with three-year follow-up. *Am J Transplant*. 2012;12(10):2719-29.<sup>(62)</sup>

Grenda R, Watson A, Trompeter R, Tonshoff B, Jaray J, Fitzpatrick M, et al. A randomized trial to assess the impact of early steroid withdrawal on growth in pediatric renal transplantation: the TWIST study. *Am J Transplant*. 2010;10(4):828-36.<sup>(7)</sup>

Li L, Chang A, Naesens M, Kambham N, Waskerwitz J, Martin J, et al. Steroid-free immunosuppression since 1999: 129 pediatric renal transplants with sustained graft and patient benefits. *Am J Transplant*. 2009;9(6):1362-72.<sup>(63)</sup>

Riad S, Jackson S, Chinnakotla S, Verghese P. Primary pediatric live-donor-kidney transplant-recipients' outcomes by immunosuppression induction received in the United States. *Pediatr Transplant*. 2021;25(5):e13925.<sup>(64)</sup>

Riad S, Jackson S, Chinnakotla S, Verghese P. Primary pediatric deceased-donor kidney transplant recipients outcomes by immunosuppression induction received in the United States. *Pediatr Transplant*. 2021;25(5):e13928.<sup>(65)</sup>

Delucchi A, Valenzuela M, Lillo AM, Guerrero JL, Cano F, Azocar M, et al. Early steroid withdrawal in pediatric renal transplant: five years of follow-up. *Pediatr Nephrol*. 2011;26(12):2235-44.<sup>(66)</sup>

Nehus E, Goebel J, Abraham E. Outcomes of steroid-avoidance protocols in pediatric kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2012;12(12):3441-8.<sup>(67)</sup>

Delucchi BA, Valenzuela AM, Ferrario BM, Lillo DA, Guerrero GJ, Rodriguez SE, et al. [Early steroid withdrawal in pediatric renal transplantation]. *Rev Med Chil*. 2006;134(11):1393-401.<sup>(68)</sup>

Weaver DJ, Jr., Selewski D, Janjua H, Iorember F. Improved cardiovascular risk factors in pediatric renal transplant recipients on steroid avoidance immunosuppression: a study of the Midwest Pediatric Nephrology Consortium. *Pediatr Transplant*. 2016;20(1):59-67.<sup>(69)</sup>

Li L, Weintraub L, Concepcion W, Martin JP, Miller K, Salvatierra O, et al. Potential influence of tacrolimus and steroid avoidance on early graft function in pediatric renal transplantation. *Pediatr Transplant*. 2008;12(6):701-7.<sup>(70)</sup>

Verghese PS, Chinnakotla S, Berglund D, Matas AJ, Chavers B. Re-hospitalization after pediatric kidney transplant: a single-center study. *Pediatr Transplant*. 2020;24(5):e13717.<sup>(71)</sup>

Bhakta N, Marik J, Malekzadeh M, Gjertson D, Ettenger R. Can pediatric steroid-free renal transplantation improve growth and metabolic complications? *Pediatr Transplant*. 2008;12(8):854-61.<sup>(72)</sup>

Mosaad AM, Farouk Aziz Hamdy A, Abd El-Fattah Hassan NM, Ashraf Fouda M, Mahmoud KM, El-Sayed Salem M, et al. Evaluation of live-donor kidney transplant survival in low body

#### Mortalität: niedrig

⊕⊕⊕⊕ Eine frühzeitige Glukokortikoidentziehung, einer Vermeidung von Glukokortikoiden oder glukokortikoidfreie Protokolle könnten zu geringen oder keinen Unterschieden in der Mortalität führen.

#### Transplantatverlust: niedrig

⊕⊕⊕⊕ Eine frühzeitige Glukokortikoidentziehung, einer Vermeidung von Glukokortikoiden oder glukokortikoidfreie Protokolle könnten den Transplantatverlust leicht verringern.

#### Transplantatfunktion: niedrig

⊕⊕⊕⊕ Eine frühzeitige Glukokortikoidentziehung, einer Vermeidung von Glukokortikoiden oder glukokortikoidfreie Protokolle könnten zu geringen bis keinen Unterschieden in der Transplantatfunktion führen.

#### Inzidenz von biopsisch gesicherten akuten Abstoßungen: niedrig

⊕⊕⊕⊕ Eine frühzeitige Glukokortikoidentziehung, einer Vermeidung von Glukokortikoiden oder glukokortikoidfreie Protokolle könnten zu geringen bis keinen Unterschieden in der Inzidenz von biopsisch gesicherten akuten Abstoßungen führen.

#### Inzidenz schwerwiegender unerwünschter Ereignisse: niedrig

⊕⊕⊕⊕ Eine frühzeitige Glukokortikoidentziehung, einer Vermeidung von Glukokortikoiden oder glukokortikoidfreie Protokolle könnten zu geringen bis keinen Unterschieden in der Inzidenz schwerwiegender unerwünschter Ereignisse führen.

#### Inzidenz von Malignomen: niedrig

⊕⊕⊕⊕ Eine frühzeitige Glukokortikoidentziehung, einer Vermeidung von Glukokortikoiden oder glukokortikoidfreie Protokolle könnten zu geringen bis keinen Unterschieden in der Inzidenz von Malignomen führen.

#### Inzidenz von Hospitalisierungen: moderat



weight Egyptian children: 25 year-experience. Dialysis y Trasplante. 2012;33(1):1-8.<sup>(73)</sup>

Naesens M, Salvatierra O, Benfield M, Ettenger RB, Dharnidharka V, Harmon W, et al. Subclinical inflammation and chronic renal allograft injury in a randomized trial on steroid avoidance in pediatric kidney transplantation. Am J Transplant. 2012;12(10):2730-43.<sup>(74)</sup>

Nehus EJ, Liu C, Lu B, Macaluso M, Kim MO. Graft survival of pediatric kidney transplant recipients selected for de novo steroid avoidance-a propensity score-matched study. Nephrol Dial Transplant. 2017;32(8):1424-31.<sup>(75)</sup>

Webb NJ, Douglas SE, Rajai A, Roberts SA, Grenda R, Marks SD, et al. Corticosteroid-free kidney transplantation improves growth: 2-year follow-up of the TWIST randomized controlled trial. Transplantation. 2015;99(6):1178-85.<sup>(76)</sup>

⊕⊕⊕⊖ Eine frühzeitige Glukokortikoidentziehung, einer Vermeidung von Glukokortikoiden oder glukokortikoidfreie Protokolle führen wahrscheinlich zu keinen oder nur geringen Unterschieden in der Inzidenz von Hospitalisierungen.

Inzidenz von Infektionen (einschließlich opportunistischer Infektionen): niedrig

⊕⊕⊕⊖ Eine frühzeitige Glukokortikoidentziehung, einer Vermeidung von Glukokortikoiden oder glukokortikoidfreie Protokolle könnten zu geringen bis keinen Unterschieden in der Inzidenz von Infektionen (einschließlich opportunistischer Infektionen) führen.

Lebensqualität und Inzidenz von opportunistischen Infektionen: Zu diesen Endpunkten wurde in der systematischen Evidenzrecherche keine Evidenz gefunden.

## Konsenssstärke

93 %

## Hintergrund

Die Standardtherapie zur immunsuppressiven Erhaltungstherapie ist die Kombination eines Calcineurin-Inhibitors (CNI), eines antiproliferativen Immunsuppressivums und von Glukokortikoiden bei Patient:innen mit niedrigem immunologischen Risiko. Die Vermeidung, Minimierung oder das Absetzen von Glukokortikoiden kann bei ausgewählten Patient:innen zu ähnlichen Ergebnissen führen, jedoch gibt es derzeit keine zuverlässigen Instrumente, um vorherzusagen, welche Patient:innen davon profitieren werden. Der Verzicht auf eine Glukokortikoid-Erhaltungstherapie über die erste Woche nach der Nierentransplantation hinaus reduziert unerwünschte Wirkungen, ohne dass die Transplantatüberlebensrate und die Gesamtüberlebensrate der Patient:innen beeinträchtigt werden. Die vorteilhafte Wirkung einer Glukokortikoid-sparenden Therapie auf das Wachstum wurde insbesondere bei präpubertären Patient:innen nachgewiesen.

Die Gründe für die Minimierung der Glukokortikoidexposition sind überzeugend und liegen in den bekannten Langzeitnebenwirkungen. Die Studien zur Bewertung der Minimierung der Glukokortikoidexposition sind im Vergleich zu der großen Anzahl von Studien, die Glukokortikoide in ihre Therapieschemata aufgenommen haben, rar. Randomisierte kontrollierte Studien zum Absetzen von Glukokortikoiden aus immunsuppressiven Erhaltungstherapien zeigten die gleiche Transplantatüberlebensrate und -funktion sowie die gleiche Gesamtpatientensterblichkeit wie bei Patient:innen unter Glukokortikoid-Erhaltungstherapien. Insgesamt gibt es nur wenige Hinweise auf Kompromisse zwischen der

Vermeidung oder dem Absetzen von Glukokortikoiden im Vergleich zur Glukokortikoid-Erhaltungstherapie hinsichtlich der bioptisch gesicherten akuten Abstoßung.

## Beschreibung der Evidenzbasis

Es wurden drei RCTs mit insgesamt 356 Teilnehmer:innen<sup>(7,61-64)</sup> und zwölf Kohortenstudien mit insgesamt 16.463 Teilnehmer:innen<sup>(65-76)</sup> identifiziert, in denen eine immunsuppressive Therapie mit einer frühzeitigen Glukokortikoidentziehung, einer Vermeidung von Glukokortikoiden oder glukokortikoidfreien Protokollen direkt mit Glukokortikoid-basierten Protokollen verglichen wurde. In den drei RCTs bestanden einige Bedenken hinsichtlich des Biasrisikos<sup>(61-63)</sup>. Vier der Kohortenstudien wurden als moderat<sup>(65,68,71,72)</sup>, vier als ernst<sup>(69,73,74,76)</sup> und vier als kritisch<sup>(66,67,70,75)</sup> hinsichtlich des Biasrisikos bewertet. In den RCTs wurde das frühzeitige Absetzen von Glukokortikoiden mit einer Induktionstherapie mit IL2RA (Daclizumab oder Basiliximab) kombiniert<sup>(61,62)</sup> und die glukokortikoidfreie Therapie wurde mit einer verlängerten IL2RA (Daclizumab)-Induktionstherapie über einen Zeitraum von sechs Monaten kombiniert<sup>(63)</sup>.

Basierend auf der besten verfügbaren Evidenz bei Kindern und Jugendlichen mit einer ersten Nierentransplantation könnten eine frühzeitige Glukokortikoidentziehung, einer Vermeidung von Glukokortikoiden oder glukokortikoidfreie Protokolle im Vergleich zu Glukokortikoid-basierenden Protokollen zu einem geringen oder gar keinen Unterschied in der Mortalität führen (nach sechs Monaten: 1,0 % vs. 0,0 %; OR 3,03; 95 % KI 0,12 bis 75,31<sup>(61)</sup>; zwei RCTs berichteten über keine Todesfälle in beiden Gruppen nach 1 und 3 Jahren<sup>(62,63)</sup>; niedriges CoE), könnten den Transplantatverlust nach drei Jahren verringern (HR 0,52; 95 % KI 0,15 bis 1,80<sup>(63)</sup>; niedriges CoE), könnten zu geringen bis keinen Unterschieden in der Transplantatfunktion führen (nach sechs Monaten: 97,1 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> vs. 98,7 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; MD 1,60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> niedriger; 95 % KI 10,01 niedriger bis 6,81 höher<sup>(61)</sup>; nach drei Jahren: 86,3 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> vs. 83,9 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; MD 2,40 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> höher; 95 % KI 7,90 niedriger bis 12,70 höher<sup>(63)</sup>; niedriges CoE), könnten zu geringen bis keinen Unterschieden in der Inzidenz schwerwiegender unerwünschter Ereignisse führen (nach drei Jahren: 86,7 % vs. 85,7 %; OR 1,08; 95 % KI 0,40 bis 2,95<sup>(63)</sup>; niedriges CoE), könnten zu geringen bis keinen Unterschieden in der Inzidenz von Malignomen führen (nach sechs Monaten: 2,0 % vs. 0,0 %; OR 5,10; 95 % KI 0,24 bis 107,69<sup>(61)</sup>; eine RCT berichtete über keine Malignome nach drei Jahren<sup>(63)</sup>; niedriges CoE), führen wahrscheinlich zu keinem oder nur einem geringen Unterschied in der Inzidenz von Hospitalisierungen (nach drei Jahren: 80,0 % vs. 85,7 %; OR 0,67; 95 % KI 0,27 bis 1,67<sup>(63)</sup>; moderates CoE), könnten zu geringen bis keinen Unterschieden in der Inzidenz von Infektionen führen (nach sechs Monaten: 63,3 % vs. 58,2 %; OR 1,24; 95 % KI 0,70 bis 2,20<sup>(61)</sup>; nach drei Jahren: 73,3 % vs. 67,1 %; OR 1,35; 95 % KI 0,63 bis 2,87<sup>(63)</sup>; niedriges CoE) und könnten zu einem geringen oder gar keinen Unterschied in der Inzidenz von bioptisch gesicherten akuten Abstoßungen führen (nach sechs Monaten: 10,2 % vs. 7,1 %; OR 1,48; 95 % KI 0,54 bis 4,05<sup>(61)</sup>; nach einem Jahr: 21,4 % vs. 31,3 %; OR 0,60; 95 % KI 0,11 bis 3,15<sup>(62)</sup>; nach drei Jahren: 16,7 % vs. 17,1 %; OR 0,97; 95 % KI 0,39 bis 2,43<sup>(63)</sup>; niedriges CoE).

Es ist anzumerken, dass die meisten Studien Standard-Glukokortikoid-Therapien mit Minimierungsprotokollen verglichen, die eine intensivierte Immunsuppression ohne Glukokortikoide wie beschrieben umfassten. Daher müssen die Schlussfolgerungen hinsichtlich der Vorteile einer Glukokortikoid-Minimierung immer im Zusammenhang mit diesen angepassten Therapien gesehen werden. Darüber hinaus hat keine der RCTs zur Steroidminimierung Mortalität, Transplantatverlust, Transplantatfunktion oder Lebensqualität als primären Endpunkt untersucht. Die TWIST-Studie berichtete jedoch über ein verbessertes Wachstum in der Gruppe mit frühzeitigem Steroidentzug nach 1 Jahr bei allen Patient:innen (Differenz der adjustierten mittleren Veränderung, 0,25; 95 %-Konfidenzintervall, 0,10, 0,40;  $P = 0,001$ ) und nach 2 Jahren in der Untergruppe der präpubertären Probanden (0,50 (0,16, 0,84);  $P = 0,004$ )<sup>(7)</sup>.

### Begründung der Empfehlungsstufe mit einer Beschreibung, wie die Vorteile gegenüber den Nachteilen der Intervention abgewogen wurden

Die Gruppe berücksichtigte die Ergebnisse der TWIST-RCT<sup>(7)</sup>, wonach ein frühzeitiges Absetzen der Steroidtherapie das Wachstum und die Lipidprofile signifikant verbessert, ohne dass es zu einer Zunahme von Abstoßungsreaktionen oder Transplantatverlusten kommt, obwohl die Exposition gegenüber Tacrolimus und MMF ähnlich war. Die Gruppe empfahl daher eine frühzeitige Steroidentzugstherapie für Kinder und Jugendliche, die sich einer ersten Nierentransplantation unterziehen, wenn eine vergleichbare immunsuppressive Therapie einschließlich einer IL2RAB-Induktionstherapie angewendet wird. Die Gruppe stellte außerdem fest, dass die Anwendung des TWIST-Protokolls in vielen Ländern zur gängigen Praxis geworden ist.

Die Gruppe hat sich für eine bedingte Empfehlung ausgesprochen, da einige Patient:innen möglicherweise nicht von einem Steroidentzug profitieren, insbesondere Patient:innen mit höherem immunologischen Risiko. Da diese Risikostufen nicht genau definiert sind, haben wir beschlossen, die Empfehlung auf Patient:innen mit geringem immunologischen Risiko zu beschränken. In der TWIST-Studie hatten alle Patient:innen einen PRA-Wert von  $<50\%$  und fast alle hatten zuvor noch keine Transplantation erhalten. Die vorteilhafte Wirkung einer Steroidsparthherapie auf das Wachstum wurde insbesondere bei präpubertären Patient:innen gezeigt<sup>(76)</sup>.

## 2.3.4 mTOR-Inhibitoren

### Einleitung

Dieses Kapitel befasst sich mit der Verwendung von mTOR-Inhibitoren (mTORi), insbesondere Everolimus, als Alternative zu Antimetaboliten in der initialen immunsuppressiven Erhaltungstherapie bei pädiatrischen Nierentransplantations- empfänger:innen. Die zentrale Frage lautet, ob mTORi in Kombination mit niedrig dosierten CNI und Steroiden gleichwertige oder bessere Ergebnisse als Antimetaboliten erzielen. Die verfügbaren Erkenntnisse, darunter eine randomisierte kontrollierte Studie und mehrere

Kohortenstudien, deuten darauf hin, dass mTORi im Vergleich zu Antimetabolit-basierten Therapien ähnliche Raten hinsichtlich Infektionen, Transplantatfunktion und Abstoßung erzielen können. Das Vertrauen in die Evidenz ist jedoch niedrig bis sehr niedrig, und die Langzeitdaten sind begrenzt. Bei der Interpretation dieser Ergebnisse ist Vorsicht geboten, insbesondere bei Hochrisikopatient:innen oder Patient:innen mit verzögerter Transplantatfunktion.

| 7 | Empfehlung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 2025 | Empfehlungsgrad                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|---|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|   | Bei Kindern und Jugendlichen nach einer Nierentransplantation mit erhöhtem Risiko einer CMV-Infektion schlagen wir entweder eine immunsuppressive Therapie mit niedrig dosiertem CNI und EVR mit oder ohne Kortikosteroide oder eine Standard Immunsuppression mit CNI, Antimetaboliten und Kortikosteroiden vor.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |      | <b>2 ↑</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|   | <p>Tonshoff B, Tedesco-Silva H, Ettenger R, Christian M, Bjerre A, Dello Strologo L, et al. Three-year outcomes from the CRADLE study in de novo pediatric kidney transplant recipients receiving everolimus with reduced tacrolimus and early steroid withdrawal. <i>Am J Transplant.</i> 2021;21(1):123-37.<sup>(77)</sup></p> <p>Hocker B, Zencke S, Pape L, Krupka K, Koster L, Fichtner A, et al. Impact of everolimus and low-dose cyclosporin on cytomegalovirus replication and disease in pediatric renal transplantation. <i>Am J Transplant.</i> 2016;16(3):921-9.<sup>(78)</sup></p> <p>Brunkhorst LC, Fichtner A, Hocker B, Burmeister G, Ahlenstiel-Grunow T, Krupka K, et al. Efficacy and safety of an everolimus- vs. mycophenolate mofetil-based regimen in pediatric renal transplant recipients. <i>PLoS ONE.</i> 2015;10(9):e0135439.<sup>(17)</sup></p> <p>Tonshoff B, Ettenger R, Dello Strologo L, Marks SD, Pape L, Tedesco-Silva H, Jr., et al. Early conversion of pediatric kidney transplant patients to everolimus with reduced tacrolimus and steroid elimination: results of a randomized trial. <i>Am J Transplant.</i> 2019;19(3):811-22.<sup>(79)</sup></p> <p>Billing H, Burmeister G, Plotnicki L, Ahlenstiel T, Fichtner A, Sander A, et al. Longitudinal growth on an everolimus- versus an MMF-based steroid-free immunosuppressive regimen in paediatric renal transplant recipients. <i>Transpl Int.</i> 2013;26(9):903-9.<sup>(20)</sup></p> <p>Kanzelmeyer NK, Ahlenstiel T, Drube J, Froede K, Kreuzer M, Broecker V, et al. Protocol biopsy-driven interventions after pediatric renal transplantation. <i>Pediatr Transplant.</i> 2010;14(8):1012-8.<sup>(80)</sup></p> |      | <p><b>Mortalität: sehr niedrig</b></p> <p>⊕⊕⊕⊕ Die Evidenz hinsichtlich der Wirkung von mTOR-Inhibitoren auf die Mortalität im Vergleich zu Antimetaboliten ist sehr unsicher.</p> <p><b>Transplantatverlust: sehr niedrig</b></p> <p>⊕⊕⊕⊕ Die Evidenz hinsichtlich der Wirkung von mTOR-Inhibitoren auf den Transplantatverlust im Vergleich zu Antimetaboliten ist sehr unsicher.</p> <p><b>Transplantatfunktion: niedrig</b></p> <p>⊕⊕⊕⊕ mTOR-Inhibitoren könnten im Vergleich zu Antimetaboliten zu geringen oder keinen Unterschieden in der Transplantatfunktion führen.</p> <p><b>Inzidenz biopsisch gesicherter akuter Abstoßung: niedrig</b></p> <p>⊕⊕⊕⊕ mTOR-Inhibitoren könnten im Vergleich zu Antimetaboliten zu geringen bis keinen Unterschieden in der Inzidenz von biopsisch gesicherten akuten Abstoßungen führen.</p> <p><b>Inzidenz schwerwiegender unerwünschter Ereignisse: sehr niedrig</b></p> <p>⊕⊕⊕⊕ Die Evidenz hinsichtlich der Wirkung von mTOR-Inhibitoren auf die Inzidenz schwerwiegender unerwünschter Ereignisse im Vergleich zu Antimetaboliten ist sehr unsicher.</p> |

|                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                           | <p>Inzidenz von Malignomen: sehr niedrig</p> <p>⊕⊕⊕⊕ Die Evidenz hinsichtlich der Wirkung von mTOR-Inhibitoren auf die Inzidenz von Malignomen im Vergleich zu Antimetaboliten ist sehr unsicher.</p> <p>Inzidenz von Infektionen (einschließlich opportunistischer Infektionen): niedrig</p> <p>⊕⊕⊕⊕ mTOR-Inhibitoren könnten im Vergleich zu Antimetaboliten zu einem geringen oder gar keinen Unterschied in der Inzidenz von Infektionen (einschließlich opportunistischer Infektionen) führen.</p> <p>Lebensqualität, Inzidenz von Hospitalisierungen und Inzidenz von opportunistischen Infektionen: Bei der systematischen Evidenzsuche wurden keine Belege gefunden.</p> |
| <p><b>Konsensusstärke</b></p> <p>74 %</p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

## Beschreibung der Evidenzbasis

Ein RCT<sup>(77,78)</sup> mit 106 Teilnehmer:innen und vier Kohortenstudien<sup>(17,20,79,80)</sup> mit insgesamt 491 Teilnehmer:innen, die ein immunsuppressives Protokoll mit mTOR-Inhibitoren direkt mit einem Protokoll mit Antimetaboliten verglichen, wurden identifiziert. Das Biasrisiko wurde für den RCT<sup>(77,78)</sup> als hoch eingestuft. Eine der Kohortenstudien wurde als moderat<sup>(20)</sup>, zwei als ernst<sup>(79,80)</sup> und eine als kritisch<sup>(17)</sup> bewertet. Der RCT von Tönshoff et al. randomisierte Patient:innen vier bis sechs Wochen nach einer Nierentransplantation in eine Interventionsgruppe mit frühzeitiger Umstellung von MMF auf Everolimus nach vier bis sechs Wochen, reduzierter Tacrolimus-Dosis und zusätzlichem Glukokortikoidentzug sechs Monate nach der Transplantation oder eine Kontrollgruppe mit Fortsetzung von MMF, Tacrolimus in Standarddosierung und Glukokortikoiden. Daher kam das Methodikteam zu dem Schluss, dass die Studie die vorab festgelegten Einschlusskriterien für eine initiale immunsuppressive Therapie nicht erfüllte. Nach Rücksprache mit der Leitliniengruppe wurde jedoch beschlossen, den RCT dennoch in diesen Vergleich aufzunehmen. Aufgrund dieser Änderung kann nicht garantiert werden, dass bei der systematischen Studiauswahl ähnlichen Studien nicht übersehen wurden. Den Mitgliedern der Leitliniengruppe sind keine weiteren RCTs bekannt, in denen eine immunsuppressive Therapie mit mTOR-Inhibitoren bei Kindern mit einer ersten Nierentransplantation mit einer immunsuppressiven Therapie mit Antimetaboliten verglichen wurden.

Die immunsuppressiven Therapien in den eingeschlossenen Studien bestanden aus Everolimus in Kombination mit einem niedrig dosierten Calcineurin-Inhibitor und Glukokortikoiden mit oder ohne IL2RA-Induktionstherapie oder einer Kombination aus Calcineurin-Inhibitor, Antimetabolit, Glukokortikoiden und IL2RA-Induktionstherapie.

Basierend auf der besten verfügbaren Evidenz bei Kindern und Jugendlichen mit einer ersten Nierentransplantation könnte eine Erhaltungstherapie mit mTOR-Inhibitoren im Vergleich zu Antimetaboliten nach drei Jahren zu kaum oder gar keinem Unterschied in der Transplantatfunktion (68,1 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> vs. 67,3 ml; MD 0,8 höher; 80 % KI 5,5 niedriger bis 7,2 höher<sup>(77)</sup>; niedriges CoE), in der Inzidenz an Infektionen (84,6 % vs. 79,6 %; OR 1,41; 95 % KI 0,52 bis 3,84<sup>(77)</sup>; niedriges CoE) und in der Inzidenz von bioptisch gesicherten akuten Abstoßungen (9,6 % vs. 9,3 %; OR 1,04; 95 % KI 0,28 bis 3,84<sup>(77)</sup>; niedriges CoE) führen. Das Vertrauen in die Evidenz für die Mortalität, den Transplantatverlust, die Inzidenz schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und die Inzidenz von Malignomen war sehr niedrig.

In der mTOR-Gruppe kam es zu einer signifikanten Verringerung der CMV-Infektionen im Vergleich zur MMF-Gruppe (7,7 % vs. 16,7 %; RR 0,46; 80 % KI 0,22–0,96), jedoch zu vermehrten EBV-Infektionen in der mTOR-Gruppe (21,2 % vs. 9,3 %; RR 2,28; 80 % KI 1,2–4,35)<sup>(77)</sup>.

### Begründung des Grades der Empfehlung mit einer Beschreibung, wie der Nutzen gegenüber den Risiken der Intervention abgewogen wurde

Die Gesamtbeweiskraft für den Nutzen und die Risiken der Verwendung von Everolimus anstelle von MMF in Kombination mit einer reduzierten Tacrolimus-Exposition ist sehr niedrig. In der CRADLE-RCT-Studie kam es in der Everolimus + reduzierter Tacrolimus-Gruppe häufiger zum Abbruch der Studie und zu unerwünschten Ereignissen, die zum Abbruch der Studie führten. Dies könnte auf eine schlechtere Verträglichkeit von Everolimus + reduzierter Tacrolimus-Dosis im Vergleich zur Standardtherapie hindeuten<sup>(77)</sup>. Daher hat die Gruppe gegen eine allgemeine Empfehlung für Everolimus + reduzierte Tacrolimus-Dosis gestimmt. Die Kosteneffizienz spricht wahrscheinlich für die Standardtherapie. Eine Studie bei Erwachsenen führte neben einer klinischen Studie eine wirtschaftliche Bewertung durch und fand vergleichbare durchschnittliche Gesamtbehandlungskosten von 33.715 USD für Everolimus 1,5 mg im Vergleich zu 36.509 USD für MMF, wobei diese Bewertung jedoch nicht die Kosten für das Medikament selbst berücksichtigte<sup>(81)</sup>. Die Kosten für Everolimus sind im Vergleich zu MMF erheblich höher (Everolimus (Certican) 1 mg 100 Tabletten: 1700 €, was bei einer Dosis von 2 mg pro Tag monatlichen Kosten von 1000 € entspricht, verglichen mit MMF (CellCept) 500 mg 150 Tabletten: 250 €, was bei einer Dosis von 1000 mg pro Tag monatlichen Kosten von 100 € entspricht).

Während jedoch in der CRADLE-RCT kein Unterschied in der Gesamtinfectionsrate festgestellt wurde, kam es bei Patient:innen, die mit Everolimus + reduzierter Tacrolimus-Dosis behandelt wurden, zu einer verringerten Inzidenz von CMV-Infektionen. Daher könnten bei Patient:innen mit hohem CMV-Risiko die Vorteile von Everolimus + reduzierter Tacrolimus-Dosis möglicherweise die Nachteile überwiegen, obwohl die Evidenz dafür sehr niedrig ist. Aufgrund dieser Überlegungen haben wir, die Gruppe, uns für eine bedingte Empfehlung für entweder Everolimus + reduziertes Tacrolimus oder die Standardtherapie bei Patient:innen mit erhöhtem Risiko für eine CMV-Infektion nach einer Nierentransplantation ausgesprochen.



| 8 | Empfehlung                                                                                                                                                         | 2025 | Empfehlungsgrad        |
|---|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|------------------------|
|   | Wir schlagen vor, mTORi als initiale immunsuppressive Erhaltungstherapie erst nach Etablierung der Transplantatfunktion und vollständiger Wundheilung einzusetzen. |      | <b>Expertenkonsens</b> |
|   | <b>Konsensstärke</b><br>74 %                                                                                                                                       |      |                        |

## Hintergrund

Wenn mTOR-Inhibitoren als initiale immunsuppressive Erhaltungstherapie nach einer Nierentransplantation eingesetzt werden, ist der Standard die Einleitung der Therapie nach Abschluss der Wundheilung, da unter mTOR-Inhibitoren eine beeinträchtigte Wundheilung nachgewiesen wurde. Dies wird auch in den KDIGO-Leitlinien empfohlen.

## Beschreibung der Evidenzbasis

In allen Studien, die in die formale Evidenzsuche einbezogen wurden, wurde mit der Gabe von mTOR-Inhibitoren nach Abschluss der Wundheilung begonnen. Daher gab es keine formale Evidenzbasis zur Wirkung einer sofortigen Behandlung mit mTOR-Inhibitoren auf die Wundheilung nach einer Nierentransplantation bei Kindern. Es gibt jedoch Hinweise darauf, dass erwachsene Patient:innen, die unmittelbar nach einer Nierentransplantation mit mTOR-Inhibitoren behandelt wurden, ein höheres Risiko für Wundheilungsstörungen oder Lymphozelen haben. In einer Metaanalyse fanden Montero et al. ein höheres Risiko für Wundheilungskomplikationen (652 Teilnehmer; RR, 1,30 [1,11–1,51],  $P < 0,001$ ) und ein höheres Risiko für die Bildung von Lymphozelen (4032 Teilnehmer; RR, 1,39 [1,09–1,78],  $P = 0,009$ ) bei mTORi-basierten Therapien im Vergleich zu MMF/MPA/AZA-basierten Therapien in Kombination mit einem CNI<sup>(82)</sup>.

## Begründung der Empfehlungsstufe mit einer Beschreibung, wie die Vorteile gegen die Nachteile der Intervention abgewogen wurden

Aufgrund von Belegen für eine beeinträchtigte Wundheilung bei erwachsenen Empfängern sprach sich die Gruppe für eine nicht abgestufte Empfehlung gegen die Einführung von mTOR-Inhibitoren vor Abschluss der Wundheilung nach einer Nierentransplantation bei Kindern aus.

## 2.4 Späte Änderung der Immunsuppression

### Einleitung

Der Schwerpunkt dieses Kapitels liegt auf den Auswirkungen einer späten Änderung der Immunsuppression, d. h. mehr als 3 Monate nach der Nierentransplantation, auf die klinischen

Ergebnisse bei pädiatrischen Primärtransplantationsempfängern mit einem standardmäßigen immunologischen Risiko. Der Begriff „Änderung der Immunsuppression“ umfasste entweder das späte Absetzen von Glukokortikoiden oder die Umstellung auf Sirolimus (SRL) im Vergleich zur Fortsetzung der Behandlung mit Mycophenolatmofetil (MMF) bei chronischer Nierentransplantatschädigung oder das Absetzen von MMF oder die Umstellung auf SRL im Vergleich zur Minimierung von Calcineurin-Inhibitoren (CNI) bei chronischer CNI-Nephrotoxizität.

Die klinischen Endpunkte waren Mortalität, Transplantatversagen, Transplantatfunktion, die Inzidenz einer bioptisch gesicherten akuten Abstoßung (BPAR), Malignome, opportunistische Infektionen und Lebensqualität. Während diese Endpunkte vom Expertengremium der Leitlinie als am relevantesten angesehen wurden, wurden Glukokortikoid-sparende Strategien bei pädiatrischen Nierentransplantationsempfänger:innen in erster Linie angewendet, um Wachstumsstörungen und kardiovaskuläre Nebenwirkungen zu mildern. Es muss betont werden, dass die Veränderung des Z-Scores für die Körpergröße vor und nach dem Absetzen von Glukokortikoiden der primäre Endpunkt in allen in diesem Abschnitt bewerteten randomisierten Studien war. Die Mortalität und das Allotransplantatversagen wurden nur als sekundäre Endpunkte bewertet. Es ist daher nicht überraschend, dass die Evidenz hinsichtlich der Wirkung eines späten Steroidentzugs auf die Hauptendpunkte dieser Leitlinie niedrig oder sehr niedrig ist.

Die Entwicklung von IF/TA und Glomerulosklerose ist ein großes Problem und geht mit einer kürzeren Überlebensdauer des Allotransplantats einher. Der Prozess ist multifaktoriell und umfasst vom Spender stammende Läsionen, Ischämie-Reperfusionsläsionen und Komplikationen nach der Transplantation wie Harnwegsinfektionen und Abstoßungsreaktionen. Die Exposition gegenüber CNI ist ein bekannter Faktor, der zu chronischen Läsionen beiträgt, weshalb Strategien zur Minimierung der CNI-Exposition gerechtfertigt sind.

| 9  | Empfehlung                                                                                                                                                                                                                                      | 2025 | Empfehlungsgrad |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|-----------------|
| c) | Wir schlagen im Zusammenhang mit der Wachstumsgeschwindigkeit und kardiovaskulären Nebenwirkungen ein spätes Absetzen der Steroide vor.,                                                                                                        |      | 2 ↑             |
| d) | Wir schlagen vor, keine verstärkte Immunsuppression vor dem Absetzen von Steroiden einzusetzen.                                                                                                                                                 |      | 2 ↑             |
| e) | Beim Umstellen der Immunsuppression sollten Kontraindikationen sowie die Verträglichkeit der einzelnen Medikamente, einschließlich Calcineurin-Inhibitoren in Kombination mit Mycophenolatmefetil oder mTOR-Inhibitoren, berücksichtigt werden. |      | 2 ↑             |



Hocker B, Weber LT, Feneberg R, Drube J, John U, Fehrenbach H, et al. Improved growth and cardiovascular risk after late steroid withdrawal: 2-year results of a prospective, randomised trial in

Mortalität: niedrig

⊕⊕⊖⊖ Ein späteres Absetzen der Glukokortikoidtherapie könnte die

paediatric renal transplantation. Nephrol Dial Transplant. 2010;25(2):617-24.<sup>(83)</sup>

Benfield MR, Bartosh S, Ikle D, Warshaw B, Bridges N, Morrison Y, et al. A randomized double-blind, placebo controlled trial of steroid withdrawal after pediatric renal transplantation. Am J Transplant. 2010;10(1):81-8.<sup>(84)</sup>

McDonald RA, Smith JM, Ho M, Lindblad R, Ikle D, Grimm P, et al. Incidence of PTLD in pediatric renal transplant recipients receiving basiliximab, calcineurin inhibitor, sirolimus and steroids. Am J Transplant. 2008;8(5):984-9.<sup>(85)</sup>

Hocker B, Weber LT, Feneberg R, Drube J, John U, Fehrenbach H, et al. Prospective, randomized trial on late steroid withdrawal in pediatric renal transplant recipients under cyclosporine microemulsion and mycophenolate mofetil. Transplantation. 2009;87(6):934-41.<sup>(86)</sup>

Chakrabarti P, Wong HY, Scantlebury VP, Jordan ML, Vivas C, Ellis D, et al. Outcome after steroid withdrawal in pediatric renal transplant patients receiving tacrolimus-based immunosuppression. Transplantation. 2000;70(5):760-4.<sup>(87)</sup>

Ellis D. Growth and renal function after steroid-free tacrolimus-based immunosuppression in children with renal transplants. Pediatr Nephrol. 2000;14(7):689-94.<sup>(88)</sup>

Laube GF, Falger J, Kemper MJ, Zingg-Schenk A, Neuhaus TJ. Selective late steroid withdrawal after renal transplantation. Pediatr Nephrol. 2007;22(11):1947-52.<sup>(89)</sup>

Hocker B, John U, Plank C, Wuhl E, Weber LT, Misselwitz J, et al. Successful withdrawal of steroids in pediatric renal transplant recipients receiving cyclosporine A and mycophenolate mofetil treatment: results after four years. Transplantation. 2004;78(2):228-34.<sup>(90)</sup>

Mortalität im Vergleich zur Glukokortikoid-Erhaltungstherapie senken.

Transplantatverlust: sehr niedrig

⊕⊕⊕⊕ Die Evidenz hinsichtlich der Wirkung eines späten Absetzens der Glukokortikoidtherapie auf den Transplantatverlust im Vergleich zur Glukokortikoid-Erhaltungstherapie ist sehr unsicher.

Transplantatfunktion: sehr niedrig

⊕⊕⊕⊕ Die Evidenz hinsichtlich der Wirkung eines späten Absetzens der Glukokortikoidtherapie auf die Transplantatfunktion im Vergleich zur Glukokortikoidaufrechterhaltung ist sehr unsicher.

Inzidenz biotisch gesicherter akuter Abstoßung: niedrig

⊕⊕⊕⊕ Ein spätes Absetzen der Glukokortikoidtherapie kann die Inzidenz einer biotisch gesicherten akuten Abstoßung im Vergleich zur Glukokortikoid-Erhaltungstherapie verringern.

Inzidenz von Malignomen: moderat

⊕⊕⊕⊕ Ein spätes Absetzen der Glukokortikoidtherapie führt wahrscheinlich zu einer höheren Inzidenz von Malignomen im Vergleich zu einer Glukokortikoid-Erhaltungstherapie.

Inzidenz opportunistischer Infektionen: sehr niedrig

⊕⊕⊕⊕ Die Evidenz hinsichtlich der Wirkung eines späten Absetzens der Glukokortikoidtherapie auf die Inzidenz opportunistischer Infektionen im Vergleich zur Glukokortikoid-Erhaltungstherapie ist sehr unsicher.

Lebensqualität, Inzidenz schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, Inzidenz von Hospitalisierungen und Inzidenz von Infektionen insgesamt: Zu diesen Endpunkten wurde in der systematischen Evidenzrecherche keine Evidenz gefunden.

## Konsensusstärke

9a) 79,31 %

9b) 85,71 %

9c) 92,31 %

| 10 | Empfehlung                                                                                                                                                                                                                                                                               | 2025 | Empfehlungsgrad                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | Eine Empfehlung zur Umstellung von MMF auf Sirolimus bei pädiatrischen Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer IF/TA und CNI-Minimierung kann nicht gegeben werden (kein Konsens).                                                                                                 |      | <b>0</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|    | Blydt-Hansen TD, Gibson IW, Birk PE. Histological progression of chronic renal allograft injury comparing sirolimus and mycophenolate mofetil-based protocols. A single-centre, prospective, randomized, controlled study. Pediatric Transplantation. 2010;14(7):909-18. <sup>(91)</sup> |      | <p><b>Mortalität: sehr niedrig</b></p> <p>⊕⊕⊕⊕ Die Evidenz ist sehr unsicher hinsichtlich der Wirkung einer Umstellung auf Sirolimus auf die Mortalität im Vergleich zur Fortsetzung der MMF-Therapie.</p> <p><b>Transplantatverlust: sehr niedrig</b></p> <p>⊕⊕⊕⊕ Die Evidenz hinsichtlich der Wirkung einer Umstellung auf Sirolimus im Vergleich zur Fortsetzung der MMF-Therapie auf den Transplantatverlust ist sehr unsicher.</p> <p><b>Transplantatfunktion: sehr niedrig</b></p> <p>⊕⊕⊕⊕ Die Evidenz hinsichtlich der Wirkung einer Umstellung auf Sirolimus auf die Transplantatfunktion im Vergleich zur Fortsetzung der MMF-Behandlung ist sehr unsicher.</p> <p><b>Inzidenz bioptisch gesicherter akuter Abstoßung: sehr niedrig</b></p> <p>⊕⊕⊕⊕ Die Evidenz hinsichtlich der Wirkung einer Umstellung auf Sirolimus auf die Inzidenz einer bioptisch gesicherten akuten Abstoßung im Vergleich zur Fortsetzung der MMF-Therapie ist sehr unsicher.</p> <p><b>Lebensqualität, Inzidenz schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, Inzidenz von Malignomen, Inzidenz von Hospitalisierungen, Inzidenz von Infektionen (einschließlich opportunistischer Infektionen) und Inzidenz von opportunistischen Infektionen:</b> Zu diesen Endpunkten wurde in der systematischen Evidenzrecherche keine Evidenz gefunden.</p> |

**Konsensstärke**

38,46 %

| 11 | Empfehlung                                                                                                                                                                                                                                                                 | 2025 | Empfehlungsgrad                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | Es kann keine Empfehlung zum Absetzen von Mycophenolatmofetil bei pädiatrischen Patient:innen mit signifikanten Nebenwirkungen abgegeben werden.                                                                                                                           |      | <b>0</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|    | Moudgil A, Sgambat K, Benoit E, Seifert ME, Bharadwaj M, Jain A, et al. Prevalence of mycophenolate mofetil discontinuation and subsequent outcomes in pediatric kidney transplant recipients: a PNRC study. Pediatric Transplantation. 2024;28(1):e14628. <sup>(92)</sup> |      | <b>Transplantatfunktion: sehr niedrig</b><br><br>⊕⊖⊖⊖ Die Evidenz ist sehr unsicher hinsichtlich der Wirkung des Absetzens von Mycophenolatmofetil auf die Transplantatfunktion im Vergleich zur Fortsetzung der Behandlung mit Mycophenolatmofetil.<br><br><b>Inzidenz von Hospitalisierungen: sehr niedrig</b><br><br>⊕⊖⊖⊖ Die Evidenz ist sehr unsicher hinsichtlich der Wirkung des Absetzens von Mycophenolatmofetil auf die Inzidenz von Hospitalisierungen im Vergleich zur Fortsetzung der Behandlung mit Mycophenolatmofetil.<br><br><b>Mortalität, Transplantatverlust, Inzidenz biopsisch gesicherter akuter Abstoßungen, Lebensqualität, Inzidenz schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, Inzidenz von Malignomen, Inzidenz von Infektionen (einschließlich opportunistischer Infektionen) und Inzidenz von opportunistischen Infektionen:</b> In der systematischen Evidenzsuche wurden keine Evidenz gefunden. |

**Konsensstärke**

48%

| 12 | Empfehlung                                                                                                                                                                                                                                                                       | 2025 | Empfehlungsgrad |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|-----------------|
|    | Wir empfehlen nicht bei pädiatrischen Nierentransplantationsempfängern mit abnehmender Transplantatfunktion aufgrund einer durch Calcineurin-Inhibitoren (CNI) verursachten Nephrotoxizität die CNI abzusetzen und auf eine Sirolimus-basierte Therapie umzustellen; stattdessen |      | <b>1 ↓↓↓</b>    |

empfehlen wir eine Minimierung der CNI-Dosis.

Hocker B, Feneberg R, Kopf S, Weber LT, Waldherr R, Wuhl E, et al. SRL-based immunosuppression vs. CNI minimization in pediatric

Mortalität: sehr niedrig

renal transplant recipients with chronic CNl nephrotoxicity. Pediatric Transplantation. 2006;10(5):593-601.<sup>(93)</sup>

⊕⊕⊕⊕ Die Evidenz ist sehr unsicher hinsichtlich der Wirkung einer Umstellung auf Sirolimus auf die Mortalität im Vergleich zur Minimierung von CNl.

Transplantatverlust: sehr niedrig

⊕⊕⊕⊕ Die Evidenz ist sehr unsicher hinsichtlich der Wirkung einer Umstellung auf Sirolimus auf die Transplantatmortalität im Vergleich zur Minimierung von CNl.

Transplantatfunktion: sehr niedrig

⊕⊕⊕⊕ Die Evidenz hinsichtlich der Wirkung einer Umstellung auf Sirolimus auf die Transplantatfunktion im Vergleich zur Minimierung von CNl ist sehr unsicher.

Inzidenz bioptisch gesicherter akuter Abstoßung: sehr niedrig

⊕⊕⊕⊕ Die Evidenz hinsichtlich der Wirkung einer Umstellung auf Sirolimus auf die Inzidenz einer bioptisch gesicherten akuten Abstoßung im Vergleich zur Minimierung von CNl ist sehr unsicher.

Inzidenz von opportunistischen Infektionen: sehr niedrig

⊕⊕⊕⊕ Die Evidenz hinsichtlich der Wirkung einer Umstellung auf Sirolimus auf die Inzidenz von opportunistischen Infektionen im Vergleich zur Minimierung von CNl ist sehr unsicher.

Lebensqualität, Inzidenz schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, Inzidenz von Malignomen, Inzidenz von Hospitalisierungen und Inzidenz von Infektionen (einschließlich opportunistischer Infektionen): Zu diesen Endpunkten wurde in der systematischen Evidenzrecherche keine Evidenz gefunden.

### Konsensstärke

80,77 %

## Beschreibung der Evidenzbasis

Es wurden zwei RCTs<sup>(83-86)</sup> mit insgesamt 172 Teilnehmer:innen und vier Kohortenstudien<sup>(87-90)</sup> mit insgesamt 243 Teilnehmer:innen identifiziert, die ein spätes Absetzen der Glukokortikoidtherapie direkt mit der Glukokortikoid-Erhaltungstherapie verglichen. In einem

RCT bestanden einige Bedenken hinsichtlich des Biasrisikos<sup>(84,85)</sup> und bei dem anderen RCT wurde das Biasrisiko als hoch<sup>(83,86)</sup> bewertet. Das Biasrisiko einer Kohortenstudien wurde als moderat<sup>(90)</sup> und der drei anderen als kritisch<sup>(87-89)</sup> bewertet. Die RCT von Höcker et al., 2009, verwendete Cyclosporin A, MMF und Glukokortikoide als immunsuppressive Erhaltungstherapie mit einer langsamen Glukokortikoidreduktion 1 bis 2 Jahre nach der Transplantation in der Interventionsgruppe und einer Glukokortikoid-Erhaltungstherapie in der Kontrollgruppe. Der RCT von Benfield et al., 2010, verwendete eine intensive Erhaltungstherapie bestehend aus Sirolimus, einem Calcineurin-Inhibitor, und Glukokortikoiden mit einem geplanten Glukokortikoid-Entzug innerhalb von sechs Monaten nach der Transplantation in der Interventionsgruppe und einer Glukokortikoid-Erhaltungstherapie in der Kontrollgruppe. Basierend auf der besten verfügbaren Evidenz bei Kindern und Jugendlichen mit einer ersten Nierentransplantation könnte ein spätes Absetzen der Glukokortikoidtherapie im Vergleich zu einer Glukokortikoid-Erhaltungstherapie die Mortalität senken (nach 27 Monaten: keine Todesfälle in beiden Gruppen<sup>(83)</sup>; nach 3 Jahren: 1,4 % vs. 8,5 %; OR 0,15; 95 % KI 0,02 bis 1,32<sup>(84)</sup>; niedriges CoE) sowie die Inzidenz von bioptisch gesicherten akuten Abstoßungen reduzieren (nach 27 Monaten: 0 % vs. 11,8 %; OR 0,13; 95 % KI 0,01 bis 2,94<sup>(83)</sup>; 5,5 % vs. 15,3 %; OR 0,32; 95 % KI 0,09 bis 1,10<sup>(84)</sup>; niedriges CoE). Ein spätes Absetzen der Glukokortikoidtherapie führt im Vergleich zu einer Glukokortikoid-Erhaltungstherapie bei einer intensiven immunsuppressiven Erhaltungstherapie wahrscheinlich zu einer höheren Inzidenz von Malignomen (9,6% vs. 3,4%; OR 3,02; 95% KI 0,60 to 15,14<sup>(84)</sup>; moderates CoE). Das Vertrauen in die Evidenz für Transplantatverlust, Transplantatfunktion und Inzidenz opportunistischer Infektionen war sehr niedrig.

Hinsichtlich der Umstellung auf Sirolimus im Vergleich zur Fortsetzung der Behandlung mit Mycophenolatmofetil bei chronischer Nierentransplantatschädigung wurde ein RCT mit 20 Teilnehmer:innen identifiziert, in der die Umstellung auf Sirolimus direkt mit der Fortsetzung der MMF-Behandlung bei Kindern mit chronischer Nierentransplantatschädigung drei Monate nach der ersten Nierentransplantation verglichen wurde<sup>(91)</sup>. Das Biasrisiko der eingeschlossenen Studie wurde als hoch bewertet<sup>(91)</sup>. Das Vertrauen in die Evidenz für Mortalität, Transplantatverlust, Transplantatfunktion und bioptisch gesicherte akute Abstoßung war sehr niedrig.

Es wurde eine Kohortenstudie mit 288 Teilnehmer:innen identifiziert, in der ein Absetzen von MMF direkt mit der Fortsetzung der MMF-Behandlung verglichen wurde<sup>(92)</sup>. Das Biasrisiko wurde als kritisch eingestuft. Die Gründe für das Absetzen von MMF waren meist Infektionen, gastrointestinale Störungen oder andere Nebenwirkungen. Bei 85 Prozent der Kinder, bei denen MMF abgesetzt wurde, wurde MMF durch andere Immunsuppressiva, wie Azathioprin, enterisch beschichtetes Mycophenolat, Sirolimus oder Leflunomid, ersetzt. Das Vertrauen in die Evidenz für Transplantatfunktion und Inzidenz von Hospitalisierungen war sehr niedrig.

Eine Kohortenstudie mit 19 Teilnehmer:innen verglich direkt eine Umstellung auf Sirolimus mit einer Minimierung der CNI bei Patient:innen mit bioptisch gesicherter mittelschwerer bis schwerer CNI-induzierter Nephrotoxizität<sup>(93)</sup>. Das Biasrisiko der Studie wurde als kritisch eingestuft. Das Vertrauen in die Evidenz für Mortalität, Transplantatverlust,

Transplantatfunktion, Inzidenz opportunistischer Infektionen und Inzidenz von biopsisch gesicherten akuten Abstoßungen war sehr niedrig.

### Begründung des Grades der Empfehlung mit einer Beschreibung, wie die Vorteile gegenüber den Nachteilen der Intervention abgewogen wurden

Die Evidenz zu den wünschenswerten und unerwünschten Wirkungen einer späten Glukokortikoidentzugstherapie hinsichtlich der analysierten PICO-Endpunkte war von niedriger Sicherheit. Höcker et al. berichtete keine Unterschiede hinsichtlich der Mortalität oder Transplantatversagen bei Patient:innen nach Glukokortikoidentzug im Vergleich zur Erhaltungstherapie<sup>(83,86)</sup>. Bemerkenswert ist, dass die Studienkohorte aus Patient:innen mit geringem immunologischem Risiko unter einer Standard-Immunsuppressionstherapie bestand. In der von Benfield<sup>(84)</sup> und McDonald<sup>(85)</sup> (n = 274) berichteten Kohorte traten zehn Fälle von PTLD in der Phase vor der Randomisierung auf und wurden auf die intensive immunsuppressive Therapie in den ersten sechs Monaten nach der Transplantation zurückgeführt, die zur Erleichterung des prospektiven Glukokortikoidentzugs angewendet wurde. Daher sollten diese Malignome nicht als Folge des Glukokortikoidentzugs betrachtet werden. Die Schlussfolgerung dieser Studie lautet daher, dass bei Patient:innen, bei denen ein später Glukokortikoid-Entzug zu erwarten ist, die anfängliche immunsuppressive Therapie nicht intensiviert werden sollte. Darüber hinaus wurde in der Literatur für Erwachsene kein Anstieg der Malignitätsinzidenz nach Glukokortikoidentzug beobachtet<sup>(94)</sup>.

Aus klinischer Erfahrung kam das Expertengremium zu dem Schluss, dass ein später Glukokortikoid-Entzug in der Regel von den Patient:innen gut akzeptiert und sogar gewünscht wird. Ein später Glukokortikoid-Entzug kann insbesondere bei präpubertären Patient:innen im Hinblick auf die Wachstumsgeschwindigkeit von Vorteil sein.

In Bezug auf den Wechsel von CNi zu Sirolimus bei Patient:innen mit IF/TA wurde kein Vorteil hinsichtlich der kurzfristigen Allotransplantatüberlebensrate und der Erhaltung der GFR berichtet, jedoch bestand ein höheres Risiko für Abstoßungsreaktionen und eine geringere Verträglichkeit dieser Therapie mit Proteinurie und Mundgeschwüren. Einige Mitglieder des Gremiums berichteten jedoch von positiven Erfahrungen mit dieser Umstellung trotz fehlender Belege. Das Expertengremium konnte keinen Konsens erzielen, daher kann keine Empfehlung ausgesprochen werden. Darüber hinaus liegen keine Belege für oder gegen das Absetzen von Mycophenolatmofetil bei pädiatrischen Patient:innen mit signifikanten Nebenwirkungen vor. Darüber hinaus gab es keine Evidenz, die eine immunsuppressive Behandlung bei Patient:innen mit signifikanten Nebenwirkungen von MMF hätte leiten können. Wir haben keine pädiatrischen Studien identifiziert, in denen MMF direkt mit enterisch beschichtetem Mycophenolsäure verglichen wurde. In der Praxis können Ärzte andere Einflussfaktoren berücksichtigen und andere Medikamente anpassen. Bei Bedarf kann die Dosis von Mycophenolatmofetil reduziert oder auf drei Tagesdosen aufgeteilt werden, bevor es vollständig abgesetzt wird. Zwei wichtige Indikationen für das Absetzen von Mycophenolatmofetil sind 1) Bronchiektasie und 2) schwere gastrointestinale Symptome, die ohne andere Ursachen zu Gewichtsverlust führen. Einige Experten hatten in diesen Fällen



positive Erfahrungen mit der Reduzierung bzw. dem Absetzen von MMF gemacht, doch mangels eindeutiger Belege konnte kein Konsens erzielt werden.

## Begründung und Rechtfertigung für den Grad der Empfehlung für die Empfehlungen 10-12

Es lagen nur ausreichende (wenn auch niedrige) Evidenz vor, um eine Empfehlung zur Frage des späten Glukokortikoidentzugs abzugeben. Es gibt keine ausreichende pädiatrische Evidenz, um eine Empfehlung zur Umstellung von MMF auf Sirolimus bei schwerer IF/TA sowie zum Absetzen von MMF bei signifikanten Nebenwirkungen abzugeben, und das Expertengremium konnte auch in diesen Fragen keinen Konsens erzielen. Daher kann keine Empfehlung abgegeben werden. Ebenso waren die Evidenz für den Absetzen von CNI und die Umstellung auf Sirolimus im Vergleich zur CNI-Minimierung bei abnehmender Transplantatfunktion aufgrund von CNI-induzierter Nephrotoxizität sehr begrenzt. Der Expertenkonsens empfahl jedoch keine Umstellung auf Sirolimus.

## 2.5 Steuerung der Immunsuppression

### Einleitung

Nach einer Nierentransplantation (NTx) bei Kindern ist eine immunsuppressive Therapie erforderlich, um Organabstoßungen zu verhindern. Diese Behandlung erhöht jedoch auch das Risiko von Nebenwirkungen wie Toxizität, Infektionen und Malignomen. Es ist von entscheidender Bedeutung, ein individuelles Gleichgewicht zwischen Über- und Unterimmunsuppression zu finden und dadurch eine unnötige Exposition gegenüber Immunsuppressiva zu vermeiden, um das Risiko von Nebenwirkungen zu senken und die Behandlungskosten zu reduzieren. Die pharmakokinetische Überwachung der Talspiegel der Immunsuppressiva und feste Dosierungsschemata, die in der Routineversorgung eingesetzt werden, reichen nicht aus, um die individuelle Intensität der Immunsuppression abzuschätzen. Daher besteht ein dringender Bedarf an Methoden zur Verbesserung der Steuerung der Immunsuppression. Pharmakodynamische Ansätze hingegen konzentrieren sich auf die direkte Wirkung von Immunsuppressiva und können die Immunsuppressionslast möglicherweise individueller widerspiegeln. Neuere Methoden berücksichtigen die antivirale Immunität und die spenderspezifische Immunität, um die Verabreichung der immunsuppressiven Therapie zu steuern. Die Literaturrecherche zeigte nur eine randomisierte kontrollierte Studie zur pädiatrischen Nierentransplantation, die sich mit diesem Thema befasst<sup>(95)</sup>.

| 13 | Empfehlung | 2025 | Empfehlungsgrad |
|----|------------|------|-----------------|
|----|------------|------|-----------------|

Wir schlagen die Überwachung virusspezifischer T-Zellen (Tvis) zusätzlich zur Überwachung der Immunsuppressiva-Talspiegel vor, um eine Überimmunsuppression zu vermeiden und eine pharmakodynamische Steuerung der

**2 ↑**

Immunsuppression bei Kindern nach Nierentransplantation zu ermöglichen.

Ahlenstiel-Grunow T, Liu X, Schild R, Oh J, Taylan C, Weber LT, et al. Steering transplant immunosuppression by measuring virus-specific T cell levels: the randomized, controlled IVIST trial. Journal of the American Society of Nephrology. 2021;32(2):502-16.<sup>(95)</sup>

#### Mortalität: niedrig

⊕⊕⊕⊖ Die Tvis-Überwachung zusätzlich zur Überwachung der Immunsuppressiva-Talspiegel könnte im Vergleich zur alleinigen Überwachung der Talspiegel zu einem geringen bis keinen Unterschied in der Mortalität führen.

#### Transplantatverlust: niedrig

⊕⊕⊕⊖ Die Tvis-Überwachung zusätzlich zur Überwachung der Immunsuppressiva-Talspiegel könnte im Vergleich zur alleinigen Überwachung der Talspiegel zu geringen bis keinen Unterschieden beim Transplantatverlust führen.

#### Transplantatfunktion: niedrig

⊕⊕⊕⊖ Die Tvis-Überwachung zusätzlich zur Überwachung der Immunsuppressiva-Talspiegel könnte im Vergleich zur alleinigen Überwachung der Talspiegel zu geringen bis keinen Unterschieden in der Transplantatfunktion führen.

#### Inzidenz von bioptisch gesicherten akuten Abstoßungen: moderat

⊕⊕⊕⊖ Die Tvis-Überwachung zusätzlich zur Überwachung der Immunsuppressiva-Talspiegel senkt im Vergleich zur alleinigen Talspiegel-Überwachung wahrscheinlich die Inzidenz von bioptisch gesicherten akuten Abstoßungen leicht.

#### Inzidenz schwerwiegender unerwünschter Ereignisse: niedrig

⊕⊕⊕⊖ Die Tvis-Überwachung in Kombination mit einer Talspiegel-Steuerung könnte im Vergleich zur alleinigen Talspiegel-Steuerung zu einem geringen bis keinen Unterschied in der Inzidenz schwerwiegender unerwünschter Ereignisse führen.

#### Inzidenz von Infektionen (einschließlich opportunistischer Infektionen): moderat

⊕⊕⊕⊖ Die Tvis-Überwachung in Kombination mit einer Talspiegel-Steuerung führt im Vergleich zur alleinigen Talspiegel-Steuerung wahrscheinlich zu einem geringen bis

|                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|---------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                 | <p>keinen Unterschied in der Inzidenz von Infektionen (einschließlich opportunistischer Infektionen).</p> <p>Lebensqualität, Inzidenz von Malignomen, Inzidenz von Hospitalisierungen und Inzidenz von opportunistischen Infektionen: Zu diesen Endpunkten wurde in der systematischen Evidenzrecherche keine Evidenz gefunden.</p> |
| <b>Konsensstärke</b><br>76,92 % |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

### Beschreibung der Evidenzbasis

Es wurde eine RCT mit 64 pädiatrischen Teilnehmer:innen identifiziert, in der zwei Strategien zur Steuerung der Immunsuppression verglichen wurden: eine kombinierte Steuerung durch die Überwachung virusspezifische T-Zellen (Tvis) und Talspiegel mit einer alleinigen Talspiegel-Steuerung<sup>(95)</sup>. Das Biasrisiko wurde als etwas bedenklich eingestuft. Das immunsuppressive Schema in der Studie bestand aus einer Induktionstherapie mit Basiliximab und einer Erhaltungstherapie mit Everolimus (Beginn vier Wochen nach der Transplantation), Cyclosporin A und Glukokortikoiden mit der Option, die Glukokortikoide nach 6 Monaten abzusetzen, falls keine akute Abstoßung auftrat. Die Studie zeigte, dass zusätzliches Monitoring von Tvis bei Kindern und Adoleszenten nach 2 Jahren zu geringem bis keinem Unterschied in der Mortalität (0% vs. 3.0%; OR 0.34; 95% KI 0.01 to 8.76<sup>(95)</sup>; niedrige CoE), zu geringem bis keinem Unterschied beim Transplantatverlust (3.2% vs. 0%; OR 3.30; 95% KI 0.13 to 83.97<sup>(95)</sup>; niedrige CoE), zu geringem oder keinem Unterschied der Transplantatfunktion (61.8 ml/min/1.73m<sup>2</sup> vs. 60.1 ml/min/1.73m<sup>2</sup>; MD 1.7 higher; 95% KI 10.2 lower to 13.6 higher<sup>(95)</sup>; niedrige CoE) und zu geringem oder keinem Unterschied der Inzidenz von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (80.6% vs. 84.8%; OR 0.74; 95% KI 0.20 to 2.74<sup>(95)</sup>; niedrige CoE) führen könnte, sowie wahrscheinlich zu einem geringen oder keinen Unterschied der Inzidenz von Infektionen (64.5% vs. 51.5%; OR 1.71; 95% KI 0.63 to 4.67<sup>(95)</sup>; moderates CoE) und wahrscheinlich zu einer Reduktion der Inzidenz von bioptisch gesicherten akuten Abstoßungen (29.0% vs. 48.5%; OR 0.43; 95% KI 0.15 to 1.22<sup>(95)</sup>; moderates CoE) führt.

### Begründung der Empfehlungsstufe mit einer Beschreibung, wie die Vorteile gegenüber den Nachteilen der Intervention abgewogen wurden

Angeichts des moderaten Vertrauens in die Evidenz eines RCT und nach einer gründlichen Abwägung von Nutzen und Schaden, die im Folgenden erläutert wird, hat die Gruppe sich für eine bedingte Empfehlung entschieden, was bedeutet, dass es bei einem erheblichen Teil der Patient:innen Gründe für eine Abweichung geben könnte.

Es gibt keine negativen Auswirkungen der Tvis-basierten Immunüberwachung in Bezug auf Mortalität, Transplantatverlust, GFR und die Inzidenz von SAEs und Infektionen. Es konnten

einige positive Auswirkungen einer Tvis-gesteuerten immunsuppressiven Therapie nachgewiesen werden: Eine zusätzliche Tvis-basierte Immunüberwachung senkt die Exposition gegenüber Immunsuppressiva, ohne das Risiko akuter Abstoßungsreaktionen zu erhöhen (oder es sogar zu senken). Die Daten deuten darauf hin, dass durch die Tvis-basierte Überwachung diejenigen Patient:innen identifiziert werden konnten, die eine übermäßige Immunsuppression erhielten und mehr Immunsuppressiva einnahmen, als zur Verhinderung von Abstoßungsreaktionen erforderlich war. Daher spricht die Bilanz wahrscheinlich für die Intervention: Eine zusätzliche Tvis-gesteuerte Immunüberwachung ist sicher, mit ähnlicher GFR, Mortalität, Transplantatverlust und Inzidenz von SAEs und Gesamtfektionen und mit wahrscheinlich verringertem (oder zumindest nicht erhöhtem) Risiko für bioptisch gesicherte akute Abstoßungen trotz geringerer Exposition gegenüber Immunsuppressiva.

Nach einer Nierentransplantation bei Kindern scheinen Adenovirus-spezifische CD4+ T-Zellen aufgrund ihrer Stabilität und hohen Prävalenz auch bei Kindern am besten für die Tvis-basierte Immunüberwachung geeignet zu sein. In der oben genannten RCT (IVIST-Studie) wurden Tvis mittels intrazellulärer Zytokin-Färbung und anschließender Durchflusszytometrie analysiert. Derzeit wird die Analyse virusspezifischer CD4+ T-Zellen mittels Zytokin-Durchflusszytometrie (insbesondere gegen Adenoviren) nur in Forschungslabors durchgeführt. Wenn die Tvis-Überwachung für den Routineeinsatz empfohlen wird, kann der Tvis-Test in lokalen Routinediagnostiklabors etabliert werden, wodurch die Kosten für die Tvis-Analyse und den Versand von Blutproben erheblich gesenkt werden können.

Daraus ergeben sich folgende Forschungsschwerpunkte:

1. Die Tvis-basierte Steuerung der immunsuppressiven Therapie sollte in weiteren randomisierten kontrollierten Studien untersucht werden, um die Cut-off-Werte unter verschiedenen immunsuppressiven Therapien, z. B. mit Tacrolimus und Mycophenolatmofetil, zu validieren.
2. Der potenzielle Nutzen einer kombinierten Immunüberwachung von virusspezifischen T-Zellen und anderen Biomarkern (z. B. TTV, zellfreie DNA) sollte in randomisierten kontrollierten Studien untersucht werden.

Aufgrund der vorliegenden Literatur<sup>(96)</sup> können wir keine weiteren Empfehlungen zur immunsuppressiven Therapie bei Kindern nach ihrer ersten Nierentransplantation geben. Es gab eine prospektive randomisierte Studie, die auch pädiatrische Patient:innen einschloss, um eine Fixdosis mit einer interventionellen konzentrationskontrollierten Therapie mit Mycophenolatmofetil bei Nierentransplantationsempfänger:innen zu vergleichen<sup>(96)</sup>. Es zeigte sich kein Unterschied in der Häufigkeit von Therapieversagen zwischen den beiden Gruppen. Daher sprechen diese Ergebnisse nicht für die Intervention. Es gibt jedoch Hinweise aus anderen Studien und Beobachtungsstudien, die diese Aussage in Frage stellen. Weitere Informationen zum therapeutischen Drug Monitoring finden Sie daher im ergänzenden Anhang dieser Leitlinie.

Tabelle 2 gibt einen Überblick über weitere Möglichkeiten zur Steuerung der immunsuppressiven Therapie.

Tabelle 2: Tabellarische Zusammenfassung der Empfehlungen und Expertenmeinungen zu Biomarkern für das Management der immunsuppressiven Therapie bei Kindern nach Nierentransplantation

| Parameter                                         | Empfehlung<br>Arbeitsgruppe                                                                                                                                                       | der | Grad und Qualität<br>der Belege                                           | Praktische Hinweise und weitere Informationen                                                                                                                                                                                                                                                                     | Referenzen  |
|---------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|---------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| <b>Therapeutisches Drug Monitoring</b>            |                                                                                                                                                                                   |     |                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |             |
|                                                   | Das TDM von Immunsuppressiva kann zur Optimierung der Behandlung beitragen, indem es eine Unter- oder Überdosierung verhindert.                                                   |     | Offene Empfehlung der Arbeitsgruppe (Expertenmeinung)                     | Indiziert zur Erreichung und Kontrolle der Zielkonzentrationen bei einer Änderung der Medikation oder des Patientenstatus, die sich auf die Blutspiegel auswirken kann bei einer Abnahme der Nierenfunktion bei Verdacht auf arzneimittelbedingte Toxizität bei (vermuteter) Wechselwirkung zwischen Medikamenten |             |
| <b>Pharmakokinetische Arzneimittelüberwachung</b> |                                                                                                                                                                                   |     |                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |             |
| <b>Calcineurin-Inhibitoren</b>                    | Messung der CNI-Blutspiegel.                                                                                                                                                      |     | ++ Starke Empfehlung der Arbeitsgruppe (Expertenmeinung)                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |             |
| <b>Cyclosporin A</b>                              | Überwachung von CsA entweder anhand des 12-Stunden-Talspiegels (C0), 2 Stunden nach der Dosis (C2) oder anhand einer verkürzten Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC). |     | + Empfehlung der Arbeitsgruppe (Expertenmeinung gestützt durch Literatur) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 4, 97-105   |
| <b>Tacrolimus</b>                                 | Überwachung von Tacrolimus anhand des 12-Stunden-Talspiegels (C0).                                                                                                                |     | + Empfehlung der Arbeitsgruppe (Expertenmeinung gestützt durch Literatur) | Die Überwachung von Tacrolimus anhand der verkürzten AUC kann bei Patient:innen sinnvoll sein, bei denen mit einer relativ hohen, auf das Körpergewicht basierenden Dosis keine Talspiegel im Zielbereich erreicht werden können.                                                                                 | 4, 103-112  |
| <b>Mycophenol-säure</b>                           | TDM von MPA zur Vermeidung einer MPA-Unterdosierung und zur Optimierung der Wirksamkeit bei pädiatrischen                                                                         |     | + Empfehlung der Arbeitsgruppe (Expertenmeinung)                          | Die MPA-Plasmaspiegel vor der Dosis sind ein eher ungenauer Marker für die MPA-Exposition. Zur Abschätzung der MPA-Exposition sind verkürzte AUCs vorzuziehen. Bei der Verwendung unterschiedlicher Algorithmen muss die Kohorte                                                                                  | 96, 113-214 |

| Parameter                                           | Empfehlung<br>Arbeitsgruppe                                                                     | der | Grad und Qualität<br>der Belege                                             | Praktische Hinweise und weitere Informationen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Referenzen |
|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
|                                                     | Patient:innen nach Nierentransplantation. Wir empfehlen eine verkürzte AUC-Überwachung für MPA. |     | gestützt durch Literatur)                                                   | berücksichtigt werden, in der sie generiert und validiert wurden (mit besonderem Schwerpunkt auf Begleitmedikationen). Die TDM von freiem MPA kann in besonderen Situationen nützlich sein, z. B. bei MPA-bedingter Toxizität trotz MPA-Konzentrationen innerhalb des angenommenen therapeutischen Fensters. Der obere Schwellenwert für MPA-AUC ist nicht genau definiert, kann jedoch ein nützlicher Parameter sein, um die Entscheidung zur Dosisreduktion zu erleichtern, wenn der Patient potenzielle MPA-bedingte Nebenwirkungen aufweist.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |            |
| <b>mTOR-Inhibitoren</b>                             | Überwachung der mTORi-Spiegel anhand des 12-Stunden-Talspiegels (C0).                           |     | + Empfehlung der Arbeitsgruppe (Expertenmeinung gestützt durch Literatur)   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 108, 215   |
| <b>Pharmakodynamische Arzneimittel-Überwachung*</b> |                                                                                                 |     |                                                                             | Die pharmakodynamische Überwachung von Immunsuppressiva ist ein wertvolles Forschungsinstrument, das jedoch noch nicht Teil der klinischen Routine zur Therapieoptimierung ist.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |            |
| <b>Spender-abgeleitete zellfreie DNA</b>            | Überwachung von dd-cfDNA zur Früherkennung von Transplantatschäden. (nicht bewertet)            |     | +/- Empfehlung der Arbeitsgruppe (Expertenmeinung gestützt durch Literatur) | dd-cfDNA ist ein wertvoller Biomarker, der kurz vor der klinischen Anwendung in der Nierentransplantation in der Routine steht.<br><br>Ihre Verwendung liefert Informationen über den Allotransplantatstatus und ermöglicht die frühzeitige Erkennung von Transplantatschäden, insbesondere bei subklinischer ABMR, sowohl mit als auch ohne DSA; gleichzeitig ist es weniger wahrscheinlich, dass TCMR identifiziert wird. Ein Anstieg der dd-cfDNA wurde auch in Fällen von Pyelonephritis, BKPyV-Virämie und Virurie beobachtet.<br><br>Sowohl die relative als auch die absolute dd-cfDNA kann gemessen werden, wobei Veränderungen der cfDNA des Empfängers (z. B. durch Infektion) die Ergebnisse der fraktionierten Bestimmung der dd-cfDNA beeinflussen können. Diese Einschränkung kann durch die absolute Quantifizierung der dd-cfDNA überwunden werden. Sehr vorläufige Daten deuten darauf hin, dass absolute Werte bei der Erkennung | 216-222    |

| Parameter                             | Empfehlung<br>Arbeitsgruppe                                                                                                                                                                                                                                                   | der<br>Grad und Qualität<br>der Belege                                    | Praktische Hinweise und weitere Informationen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Referenzen |
|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
|                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                           | <p>einer frühen Allotransplantatschädigung oder -abstoßung sensitiver sein können, während die relative Quantifizierung für die Langzeitüberwachung möglicherweise besser geeignet ist. Für eine aussagekräftige Interpretation der Ergebnisse wird die Kombination aus fraktionierter und absoluter Bestimmung einschließlich der Gesamt-cfDNA empfohlen.</p> <p>Obwohl die Daten bei Kindern im Vergleich zu Erwachsenen begrenzt sind, zeigen die Ergebnisse die gleiche Tendenz.</p> <p>Faktoren wie eine Größeninkongruenz zwischen Spender und Empfänger können die dd-cfDNA-Spiegel beeinflussen, und es sind weitere Studien erforderlich, um Werte für dd-cfDNA zu bestimmen, die eine frühzeitige Erkennung von Transplantatdysfunktion und subklinischer Abstoßung bei pädiatrischen Empfängern ermöglichen.</p> |            |
| <b>Spender-spezifische Antikörper</b> | Messung von spenderspezifischen Antikörpern zur Beurteilung des Risikos einer ABMR                                                                                                                                                                                            | + Empfehlung der Arbeitsgruppe (Expertenmeinung gestützt durch Literatur) | Die Bildung von De-novo-DSA (dnDSA) ist prädiktiv für die Entwicklung einer ABMR und führt zu einer schlechteren Transplantatüberlebensrate. Eine unzureichende Exposition gegenüber Immunsuppressiva ist ein wichtiger Faktor, der zur Bildung von dnDSA führt. Daher kann eine serielle Überwachung der DSA bei Patient:innen mit verminderter Exposition gegenüber Immunsuppressiva eine Rolle spielen. Sobald dnDSA nachgewiesen ist, kann eine frühzeitige Intervention mit Optimierung der Immunsuppression in Betracht gezogen werden, muss jedoch in interventionellen Studien nachgewiesen werden.                                                                                                                                                                                                                 | 223-227    |
| <b>Virusspezifische T-Zellen</b>      | Wir empfehlen zusätzlich zur pharmakokinetischen TDM (Tal-/Predosis-Spiegel) die Überwachung virusspezifischer T-Zellen, um eine Überimmunsuppression zu vermeiden und eine „wirkungsbezogene Arzneimittelüberwachung“ bei Kindern nach Nierentransplantation zu ermöglichen. | B (siehe Text oben)                                                       | Nach einer Nierentransplantation bei Kindern scheinen Adenovirus-spezifische CD4+ T-Zellen aufgrund ihrer Stabilität und hohen Prävalenz selbst bei Kindern am besten für die T-Zell-basierte Immunüberwachung geeignet zu sein. In der IVIST-Studie wurden die virusspezifischen T-Zellen mittels intrazellulärer Zytokin-Färbung und anschließender Durchflusszytometrie analysiert.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 95         |



| Parameter                            | Empfehlung<br>Arbeitsgruppe                                                                                                                                                 | der<br>Grad und Qualität<br>der Belege                                      | Praktische Hinweise und weitere Informationen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Referenzen |
|--------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>Torque Teno Virus</b>             | Wir empfehlen, zusätzlich zur pharmakokinetischen TDM die TTV-Plasmabelastung zu überwachen, um den Grad der individuellen Gesamtimmunosuppressionsbelastung zu beurteilen. | + Empfehlung der Arbeitsgruppe (Expertenmeinung gestützt durch Literatur)   | Die Bestimmung der TTV-Plasmabelastung für klinische Zwecke sollte nach dem dritten Monat nach der Transplantation (nach anfänglicher Stabilisierung dieses Biomarkers) begonnen werden. Der Biomarker TTV-Plasmabelastung zeigt vielversprechende Ergebnisse für die Beurteilung der individuellen Immunsuppressionstiefe bei CNI-basierten Therapien bei erwachsenen Nierentransplantationsempfänger:innen und für die Risikostratifizierung hinsichtlich Abstoßung und Infektion. Bei pädiatrischen Nierentransplantationen beschränken sich die Informationen auf wenige retrospektive Studien, die zeigen, dass TTV auch zur Beurteilung der individuellen Immunsuppressionstiefe verwendet werden kann.                                                                                                                                                                                   | 228-242    |
| <b>Pharmakogenetisches Screening</b> |                                                                                                                                                                             |                                                                             | Das pharmakogenetische Screening von Patient:innen ist ein vielversprechendes Forschungsthema und muss vor einer breiten klinischen Anwendung noch weiter klinisch validiert werden.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |            |
| <b>CYP3A5</b>                        | Pharmakogenetisches Screening von CYP3A5 zur Berechnung der Tacrolimus-Ausgangsdosierung auf der Grundlage eines Dosierungsalgorithmus.                                     | +/- Empfehlung der Arbeitsgruppe (Expertenmeinung gestützt durch Literatur) | Die Anfangsdosis von Tacrolimus basiert ausschließlich auf dem Körpergewicht, und die nachfolgenden Dosen werden mittels TDM angepasst. Bei dieser Strategie kann es bis zu drei Wochen dauern, bis die Zielkonzentrationen erreicht sind. Es ist erwiesen, dass nicht nur das Körpergewicht, sondern auch andere Kovariablen die Anfangsdosis von Tacrolimus beeinflussen, wie z. B. Begleitmedikation, CYP3A5-Genotyp, Hämatokrit, ethnische Zugehörigkeit und Alter. Durch die Verwendung eines Dosierungsalgorithmus, der den CYP3A5-Genotyp berücksichtigt, wird nachgewiesen, dass die Tacrolimus-Zielkonzentrationen früher erreicht werden.<br><br>Bei Immunsuppressionstherapien, bei denen innerhalb der ersten Woche eine ausreichende Tacrolimus-Exposition erforderlich ist, kann ein CYP3A5-Genotyp-Screening und die Verwendung eines Dosierungsalgorithmus durchgeführt werden. | 243-244    |

\*Zusätzlich zur pharmakokinetischen Arzneimittelüberwachung.

## Forschungsvorschläge

1. Torque Teno Virus: Prospektive, randomisierte (beobachtende) klinische Studien zur Bewertung der TTV-DNA als Biomarker für die Überwachung der individuellen Intensität der Immunsuppression und der potenziellen Risikostratifizierung für klinisch manifeste und subklinische Abstoßungsreaktionen sowie Infektionen und Virusreaktivierungen bei pädiatrischen Nierentransplantationsempfänger:innen unter Verwendung standardisierter PCR-Methoden.
2. DSA: Prospektive randomisierte Interventionsstudie zur Bewertung des Einsatzes von dnDSA zur Intensivierung der Immunsuppression hinsichtlich der Endpunkte Nierenfunktion, Transplantatüberleben und Abstoßungsreaktionen.
3. CYP3A5: Prospektive beobachtende klinische Studie zur Bewertung der Verwendung von CYP3A5-haltigen Dosierungsalgorithmen auf den angestrebten Tacrolimus-C0-Spiegel am Tag 3 und die AUC am Tag 14 nach der Transplantation.

## 2.6 Protokollbiopsien

### Einleitung

Dieses Kapitel befasst sich mit der Frage, ob Protokollbiopsien im Vergleich zu keinen Biopsien oder nur indikationsbedingten Biopsien die Ergebnisse bei Kindern nach einer ersten Nierentransplantation verbessern. Die wichtigsten untersuchten Endpunkte waren das Überleben von Patient:innen und Transplantaten, die Transplantatfunktion, die biopsisch gesicherte akute Abstoßung (BPAR), die Inzidenz schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, Infektionen (einschließlich opportunistischer Infektionen), Malignome, Krankenhausaufenthalte und die Lebensqualität.

Protokollbiopsien (PB) werden zu vordefinierten Zeitpunkten nach der Transplantation durchgeführt, unabhängig von klinischen Symptomen oder Veränderungen der Laborparameter. Der Grund für PB ist die frühzeitige Erkennung subklinischer Pathologien wie akuter Abstoßung, Rezidiv der Primärerkrankung oder Calcineurin-Inhibitor-Toxizität, die andernfalls bis zum Auftreten einer klinischen Verschlechterung unbemerkt bleiben würden. In der Transplantationsmedizin bei Erwachsenen sind PB seit langem Teil der routinemäßigen Überwachungsprotokolle. In der pädiatrischen Nierentransplantation ist die Umsetzung jedoch unterschiedlich und die Evidenzlage spärlich.

Eine single-center pädiatrische Studie hat gezeigt, dass PB-basierte Anpassungen der immunsuppressiven Therapie die Transplantatfunktion stabilisieren können<sup>(80)</sup>. Zwei pädiatrische Studien berichteten über Komplikationsraten von 9 % bzw. 16 %, wobei Makrohämaturie die häufigste unerwünschte Nebenwirkung war<sup>(245,246)</sup>. Es wurde von keinen Transplantatverlusten oder Transplantatnephrektomien aufgrund von biopsiebedingten Komplikationen berichtet. Während die allgemeine Sicherheit in Zentren mit entsprechender Infrastruktur akzeptabel erscheint, könnte der Bedarf an stationärer Überwachung und Anästhesieressourcen eine breitere Umsetzung einschränken.

Daten aus der Erwachsenenmedizin stützen den diagnostischen Nutzen und den klinischen Vorteil der PB, insbesondere bei der Erkennung subklinischer Abstoßungsreaktionen und frühzeitiger Rezidive einer Glomerulonephritis, aber diese Ergebnisse lassen sich nicht direkt auf pädiatrische Patient:innen übertragen. Die Evidenzbasis bei Kindern ist sehr niedrig, und die meisten wünschenswerten und unerwünschten Wirkungen bleiben unklar. Dennoch kann die PB bei ausgewählten pädiatrischen Hochrisikopatient:innen und in Einrichtungen mit entsprechender Fachkompetenz und Ressourcen in Betracht gezogen werden.

Die folgenden Empfehlungen spiegeln die begrenzte Evidenz wider und stützen sich teilweise auf einen Expertenkonsens.

| 14                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Empfehlung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 2025                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Empfehlungsgrad |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| n)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Wir schlagen vor, bei Kindern und Jugendlichen nach einer ersten Nierentransplantation in ausgewählten Fällen, z. B. bei Patient:innen mit hohem immunologischem Risiko oder mit einer Grunderkrankung, die zu Rezidiven neigt, eine Protokollbiopsie in Betracht zu ziehen, sofern die lokalen Ressourcen und Fachkenntnisse eine sichere Durchführung ermöglichen. |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <b>2 ↑</b>      |
| o)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Wir schlagen vor, keine routinemäßige Durchführung von Protokollbiopsien bei allen pädiatrischen Nierentransplantationsempfänger:innen aufgrund der sehr niedrigen Qualität der Evidenz und des unklaren Verhältnisses zwischen Nutzen und Schaden durchzuführen.                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <b>2 ↓</b>      |
| <p>Kanzelmeyer NK, Ahlenstiel T, Drube J, Froede K, Kreuzer M, Broecker V, et al. Protocol biopsy-driven interventions after pediatric renal transplantation. <i>Pediatric Transplantation</i>. 2010;14(8):1012-8.<sup>(80)</sup></p> <p>Birk PE, Blydt-Hansen TD, Dart AB, Kaita LM, Proulx C, Taylor G. Low incidence of adverse events in outpatient pediatric renal allograft biopsies. <i>Pediatric Transplantation</i>. 2007;11(2):196-200.<sup>(245)</sup></p> <p>Vidhun J, Masciandro J, Varich L, Salvatierra O, Jr., Sarwal M. Safety and risk stratification of percutaneous biopsies of adult-sized renal allografts in infant and older pediatric recipients. <i>Transplantation</i>. 2003;76(3):552-7.<sup>(246)</sup></p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <p><b>Mortalität: sehr niedrig</b></p> <p>⊕⊕⊕⊕ Die Evidenz hinsichtlich der Auswirkungen von Protokollbiopsien auf die Mortalität ist sehr unsicher.</p> <p><b>Transplantatverlust: sehr niedrig</b></p> <p>⊕⊕⊕⊕ Die Evidenz hinsichtlich der Auswirkungen von Protokollbiopsien auf den Transplantatverlust ist sehr unsicher.</p> <p><b>Transplantatfunktion: sehr niedrig</b></p> <p>⊕⊕⊕⊕ Die Evidenz hinsichtlich der Auswirkungen von Protokollbiopsien auf die Transplantatfunktion ist sehr unsicher.</p> |                 |

|                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                          | <p>Inzidenz schwerwiegender unerwünschter Ereignisse: sehr niedrig</p> <p>⊕⊕⊕⊕ Die Evidenz hinsichtlich der Wirkung von Protokollbiopsien auf die Inzidenz schwerwiegender unerwünschter Ereignisse ist sehr unsicher.</p> <p>Lebensqualität, Inzidenz bioptisch gesicherter akuter Abstoßungen, Inzidenz von Malignomen, Inzidenz von Hospitalisierungen, Inzidenz von Infektionen (einschließlich opportunistischer Infektionen und Inzidenz von opportunistischen Infektionen: Zu diesen Endpunkten wurde in der systematischen Evidenzrecherche keine Evidenz gefunden.</p> |
| <p><b>Konsensstärke</b></p> <p>100 %</p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

## Hintergrund

Dieses Kapitel befasst sich mit der Frage, ob planmäßige (protokollierte) Biopsien im Vergleich zu keinen Biopsien oder nur indizierten Biopsien die Ergebnisse bei Kindern nach einer ersten Nierentransplantation verbessern. Die wichtigsten untersuchten Endpunkte waren das Überleben von Patient:innen und Transplantaten, die Transplantatfunktion, die bioptisch gesicherte akute Abstoßung (BPAR), die Inzidenz schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, Infektionen (einschließlich opportunistischer Infektionen), Malignome, Krankenhausaufenthalte und die Lebensqualität.

Protokollbiopsien werden zu vordefinierten Zeitpunkten nach der Transplantation durchgeführt, unabhängig von klinischen Symptomen oder Laborauffälligkeiten. Das zugrunde liegende Konzept besteht darin, subklinische pathologische Veränderungen, wie akute Abstoßung, Rezidiv der Primärerkrankung oder Calcineurin-Inhibitor-Toxizität, in einem Stadium zu erkennen, in dem sie noch nicht klinisch manifest sind. In der Transplantationsmedizin bei Erwachsenen sind solche Biopsien in die routinemäßige Nachsorge nach einer Transplantation integriert. Im Gegensatz dazu variiert die Umsetzung bei Nierentransplantationen bei Kindern erheblich, und die verfügbaren Erkenntnisse in dieser Population sind begrenzt.

In pädiatrischen Einzelstudien wurden das diagnostische Potenzial und die Sicherheit von Protokollbiopsien untersucht. Eine Studie berichtete über Zusammenhänge zwischen Biopsiebefunden und Änderungen der immunsuppressiven Therapie sowie über die Stabilität der Transplantatfunktion im Zeitverlauf<sup>(80)</sup>. Die berichteten Komplikationsraten lagen zwischen 9 % und 16 %, wobei Makrohämaturie die häufigste unerwünschte Nebenwirkung war. Es wurden keine Fälle von Transplantatverlust oder Nephrektomie gemeldet, die in direktem Zusammenhang mit biopsiebedingten Komplikationen standen<sup>(245,246)</sup>. In Einrichtungen, die über

eine geeignete Infrastruktur verfügen, ist die allgemeine Sicherheit als adäquat zu bewerten. Die Notwendigkeit einer Sedierung oder Vollnarkose sowie einer stationären Überwachung kann jedoch die Durchführbarkeit und Umsetzung in verschiedenen Gesundheitsversorgungssystemen beeinflussen.

Bei erwachsenen Empfängern haben Daten gezeigt, dass Protokollbiopsien subklinische Abstoßungen und rezidivierende glomeruläre Erkrankungen erkennen können. Diese Ergebnisse stammen jedoch aus Populationen mit unterschiedlichen immunologischen Risiken und Begleiterkrankungen. Inwieweit solche Ergebnisse auf pädiatrische Transplantatempfänger übertragen werden können, bleibt unklar. Insgesamt ist die Evidenz bei Kindern sehr niedrig, und sowohl der potenzielle Nutzen als auch die potenziellen Schäden sind noch unzureichend charakterisiert.

### Beschreibung der Evidenzbasis

Es wurden drei Kohortenstudien mit insgesamt 567 Teilnehmer:innen identifiziert, in denen Protokollbiopsien direkt mit keinen Protokollbiopsien oder klinisch indizierten Biopsien verglichen wurden<sup>(80,245,246)</sup>. Alle drei Kohortenstudien wurden als kritisch hinsichtlich des Biasrisikos bewertet. Das Vertrauen in die Evidenz für die Mortalität, den Transplantatverlust, die Transplantatfunktion und die Inzidenz schwerwiegender unerwünschter Ereignisse war sehr niedrig.

### Begründung der Empfehlungsstufe mit einer Beschreibung, wie der Nutzen gegen die Risiken der Intervention abgewogen wurde

Angesichts der sehr geringen Aussagekraft der vorliegenden Evidenz und der potenziellen Risiken im Zusammenhang mit Biopsiekomplikationen sprach sich die Gruppe gegen die routinemäßige Durchführung von Protokollbiopsien bei allen pädiatrischen Nierentransplantationsempfängern aus. Der potenzielle Nutzen einer Identifizierung subklinischer Pathologien muss gegen die Risiken des Eingriffs und die Belastung für den Patient:innen und seine Familie abgewogen werden.

In ausgewählten Fällen – beispielsweise bei Patient:innen mit C3-Glomerulopathie, atypischem hämolytisch-urämischem Syndrom oder hoher HLA-Sensibilisierung – können Protokollbiopsien die Optimierung der immunsuppressiven Therapie unterstützen und zur Verhinderung einer klinischen Verschlechterung beitragen, da Pathologien bei Biopsien frühzeitig diagnostiziert werden können, bevor sich die Nierenfunktion zu verschlechtern beginnt. Ihre Durchführbarkeit hängt von der lokalen Infrastruktur ab, einschließlich pädiatrischer Anästhesie, nephrologischer Fachkompetenz und stationärer Versorgung.

Es liegen keine eindeutigen KDIGO-Empfehlungen für Protokollbiopsien bei Erwachsenen vor.

Protokollbiopsien können bei pädiatrischen Nierentransplantationsempfänger:innen mit hohem immunologischem oder krankheitsspezifischem Risiko selektiv in Betracht gezogen werden, sofern die Patientensicherheit und die institutionellen Ressourcen dies zulassen.

Wir empfehlen keine universellen Protokollbiopsieprogramme bei pädiatrischen

Nierentransplantationsempfänger:innen außerhalb von Forschungsumgebungen.

## Forschungsschwerpunkte

1. RCTs zum Vergleich von Protokoll- und Indikationsbiopsie-Strategien bei pädiatrischen Populationen mit Langzeitergebnissen.
2. Sicherheitsstudien zur Bewertung der Inzidenz unerwünschter Ereignisse in verschiedenen pädiatrischen Settings.
3. Bewertung neuer Instrumente (z. B. molekulare Diagnostik, KI-basierte Histologie-Interpretation) zur Steigerung der diagnostischen Ausbeute und Reproduzierbarkeit.

## 2.7 dnDSAs

### Einleitung

Dieses Kapitel soll die Frage beantworten, welche Interventionen bei Kindern und Jugendlichen nach einer Nierentransplantation, die de novo Spender-spezifische Anti-HLA-Antikörper (dn-HLA-DSAs) entwickelt haben, wirksam und sicher sind. Die wichtigsten Endpunkte für diese Frage waren das Überleben der Patienten, das Überleben des Transplantats, die Transplantatfunktion, die Entwicklung von biopsisch gesicherten akuten Abstoßungsreaktionen (BPAR), Infektionen und die Lebensqualität.

Die Entwicklung von dn-HLA-DSAs nach einer Nierentransplantation bei Kindern ist mit einem erhöhten Risiko für eine antikörpervermittelte Abstoßung (ABMR) und Transplantatverlust verbunden<sup>(2)</sup>. Insgesamt wird geschätzt, dass 2 % bis 35 % der Patient:innen nach einer Nierentransplantation dn-HLA-DSAs entwickeln<sup>(247)</sup>. Daten aus dem CERTAIN-Register (n = 337) zeigten, dass bei Kindern die kumulative Inzidenz von de novo HLA-DSAs (dn-HLA-DSAs) 5 Jahre nach der Transplantation bei etwa 30 % liegt und diese hauptsächlich aus HLA-Klasse II (DQ, DR, DP) stammen<sup>(2)</sup>. Das Auftreten von dn-HLA-DSAs hängt von der Sensibilisierung vor der Transplantation, der HLA-Kompatibilität, immunsuppressiven Medikamenten und deren Blutspiegeln, der Einhaltung der Behandlung und den Grenzwerten der mittleren Fluoreszenzintensität (MFI) zur Definition von DSAs ab. Dn-HLA-DSAs treten im Durchschnitt 2–4 Jahre nach der Nierentransplantation auf<sup>(247)</sup>.

Die kumulative Inzidenz von akuter ABMR und chronisch aktiver ABMR bei Kindern 5 Jahre nach der Transplantation liegt bei etwa 10 % bzw. 6 %<sup>(2)</sup>. Faktoren, die zu einem erhöhten Risiko für ABMR beitragen sind höheres Alter, Re-Transplantation, eine höhere Anzahl von HLA-DR-Inkompatibilitäten, vorgebildete HLA-DSAs, CMV-negativer Serostatus des Empfängers und CMV-positiver Serostatus des Spenders, Klasse-II- oder Klasse-I+II-dn-HLA-DSAs, jedoch nicht Klasse-I-DSAs, sowie höhere MFI-DSA-Werte<sup>(2)</sup>. Aufgrund der unterschiedlichen Grenzwerte für HLA-DSA-Positivität in Transplantationszentren ist ein Vergleich der Studien schwierig.

Routinemäßige Screenings auf HLA-DSAs und Protokollbiopsien sind nicht gängige Praxis. Eine höhere Inzidenz (bis zu 40 %) von subklinischer ABMR wird festgestellt, wenn

Protokollbiopsien bei Patient:innen mit vorbestehenden HLA-DSAs oder dn-HLA-DSAs im ersten Jahr nach einer Nierentransplantation durchgeführt worden<sup>(248)</sup>. Im Gegensatz zu bereits bestehenden HLA-DSAs verschwinden dn-HLA-DSAs meist nicht spontan. Faktoren, die die Pathogenität von HLA-DSAs bestimmen, stehen vermutlich im Zusammenhang mit dem MFI-Titer, der Komplementbindungsfähigkeit in vitro (C1q, C3d), dem HLA-Klassenlocus und der HLA-IgG-Subklasse<sup>(248)</sup>. Weniger invasive Tests wie Tests zum Gehalt an spenderstammender zellfreier DNA und Genexpressionsprofilierungskits könnten in Zukunft eine Rolle in der klinischen Behandlung von Patient:innen mit dn-HLA-DSAs spielen, jedoch sind diese Tests kostspielig und ihre genaue Nützlichkeit muss noch ermittelt werden<sup>(249)</sup>.

Die Bedeutung von dn-HLA-DSAs ohne ABMR ist unklar, und es gibt keine anerkannten Interventionen zur Entfernung von dn-HLA-DSAs. Bei immunisierten Patient:innen vor der Transplantation und bei Patienten, die nach der Transplantation eine ABMR entwickeln, wurde jedoch eine erfolgreiche Behandlung mit intravenösem Immunglobulin (IVIG), Plasmapherese und Rituximab durchgeführt. Weitere therapeutische Optionen für die Behandlung von dn-HLA-DNA mit/ohne ABMR sind Proteasom-Inhibitoren wie Bortezomib oder Carfilzomib, die Behandlung mit monoklonalen Anti-CD38-Antikörpern (Daratumumab) oder die terminale Komplementhemmung (Eculizumab).

Die folgenden evidenzbasierten Empfehlungen basieren auf der Wirksamkeit und Sicherheit von Interventionen bei Patienten, die nach einer Nierentransplantation dn-HLA-DSAs entwickeln. Bei fehlender Evidenz wurden Expertenempfehlungen abgegeben. Im Allgemeinen werden Expertenempfehlungen zur Überwachung (dn-HLA-DSAs, Nierenbiopsie und MFI-Grenzwerte) abgegeben.

| 15 | Empfehlung                                                                                                                                                                                                                                                          | 2025 | Empfehlungsgrad |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|-----------------|
|    | Wir schlagen vor, den C1q-Komplementbindungsstatus in Kombination mit einem Anti-HLA-DNA-Screening und einer Alлотransplantatbiopsie zur Stratifizierung individueller therapeutischer Interventionen bei ABMR bei Kindern nach Nierentransplantation zu verwenden. |      | 2 ↑             |

Sigurjonsdottir VK, Purington N, Chaudhuri A, Zhang BM, Fernandez-Vina M, Palsson R, et al. Complement-binding donor-specific anti-HLA antibodies: biomarker for immunologic risk stratification in pediatric kidney transplantation recipients. *Transplant International*. 2022;35:10158.<sup>(250)</sup>

Transplantatverlust: sehr niedrig

⊕⊖⊖⊖ Die Evidenz ist sehr unsicher hinsichtlich der Wirkung der Verwendung von C1q-dnDSAs zur Risikostratifizierung des Transplantatverlusts bei Kindern mit Nierentransplantation und Vorliegen von dnDSAs.

Mortalität, Transplantatfunktion, Inzidenz von bioptisch gesicherten akuten Abstoßungen, Lebensqualität, Inzidenz schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, Inzidenz von Malignomen, Inzidenz von Hospitalisierungen, Inzidenz von Infektionen (einschließlich opportunistischer Infektionen) und



Inzidenz opportunistischer Infektionen:  
In der systematischen Evidenz wurden  
keine Belege gefunden.

### Konsensstärke

90 %

## Hintergrund

De-novo-HLA-DSAs treten nach einer Nierentransplantation auf und sind mit einem erhöhten Risiko für ABMR und einer geringeren Transplantatüberlebensrate verbunden. Einige Patient:innen mit dn-HLA-DSAs entgehen jedoch einer Abstoßung, einer Transplantatdysfunktion oder einem Transplantatversagen. Es ist schwierig, klinisch relevante dn-HLA-DSAs zu identifizieren. C1q ist ein Bestandteil des klassischen Komplementwegs und bindet an die FC-Region von IgG- und IgM-Antikörpern. Die C1q-Bindungsfähigkeit von dn-HLA-DSAs ist die Brücke zur Komplementaktivierung. Die Prävalenz von C1q-bindenden dn-HLA-DSAs bei DSA-positiven Patient:innen liegt zwischen 14 % und 64 %<sup>(251)</sup>. Patient:innen mit C1q-bindenden dn-HLA-DSAs gelten als anfälliger für die Entwicklung einer ABMR und eines Transplantatversagens als Patient:innen mit nicht-C1q-bindenden dn-HLA-DSAs.

Die folgende Empfehlung basiert auf der Nützlichkeit der Risikostratifizierung anhand des C1q-bindenden Status von dn-HLA-DSAs und der Wirkung einer intensiven immunsuppressiven Behandlung, IVIG, Rituximab, Plasmapherese und/oder Bortezomib.

## Beschreibung der Evidenzbasis

Es wurde eine Kohortenstudie mit 233 Teilnehmer:innen identifiziert, in der Kinder auf dn-HLA-DSAs und C1q-DSAs untersucht wurden<sup>(250)</sup>. Das Biasrisiko wurde als ernst eingestuft. In der Studie wurden ausschließlich Kinder mit Standard-dn-HLA-DSAs und C1q-DSAs wurden mit einer verstärkten immunsuppressiven Erhaltungstherapie, IVIG, Rituximab und in einigen Fällen mit Plasmapherese und/oder Bortezomib behandelt. Die C1q-dnDSAs blieben bei 21 der 52 behandelten Patient:innen auch nach der Behandlung bestehen. Bei 118 Kindern mit dn-HLA-DSAs kam es zu 14 Transplantatverlusten, wobei alle 14 Fälle in der Gruppe der Kinder mit Persistenz von Standard- und C1q-dnDSAs nach der Behandlung auftraten. Jedoch ist das Vertrauen in die Evidenz hinsichtlich der Verwendung von C1q-dnDSAs zur Risikostratifizierung in Bezug auf den Transplantatverlust bei Kindern mit Nierentransplantation und Vorliegen von dn-HLA-DSAs sehr unsicher.

## Begründung des Grades der Empfehlung mit einer Beschreibung, wie die Vorteile gegenüber den Nachteilen der Intervention abgewogen wurden

Der klassische Aktivierungsweg des Komplementsystems beinhaltet die Bindung von Komplement C1q an ein Antigen. Die C1q-Bindungskapazität ist ein Marker für die potenzielle Zytotoxizität von DSAs. Die C1q-Bindungsfähigkeit war mit dem dn-HLA-DSA-MFI-Wert assoziiert, aber der MFI-Wert allein kann möglicherweise nicht als Ersatzindikator für die

Bestimmung der Komplementaktivierungskapazität von dn-HLA-DSAs verwendet werden. Die Gruppe hat die verfügbare Evidenz zur Verwendung der C1q-dn-HLA-DSA-Stratifizierung für die individuelle Behandlung von ABMR überprüft und festgestellt, dass die Evidenz für die Wirksamkeit sehr niedrig ist. In der ausgewählten Studie wurde das Vorhandensein von C1q-dn-HLA-DSAs mit dem C1qScreen-Assay (One Lambda Inc.) bestimmt<sup>(250)</sup>. Die Patient:innen mit C1q-dn-HLA-DSAs wurden nicht in zwei (Behandlungs-)Gruppen aufgeteilt, sondern alle erhielten eine schrittweise Intensivierung der immunsuppressiven Behandlung (Erhöhung der Ziel-Talspiegel von CNI, MMF oder IVIG, Rituximab, Plasmapherese, Bortezomib). Daher ist der Nachweis des Nutzens einer C1q-HLA-DSA-Stratifizierung schwierig. Allerdings verloren 14/21 Patient:innen mit persistierenden C1q-HLA-DSAs nach der Behandlung ihr Transplantat, verglichen mit 0/31 Patient:innen mit C1q-HLA-DSAs, das nach der Behandlung verschwanden, und 0/66 Patient:innen mit Nicht-C1q-HLA-DSAs, die nicht behandelt wurden, was darauf hindeutet, dass die Untersuchung und Stratifizierung des C1q-Bindungsstatus von dn-HLA-DSAs tatsächlich einen Nutzen hat.

| 16 | Empfehlung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 2025                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Empfehlungsgrad |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
|    | Bei Nierentransplantationsempfänger:innen mit dn-HLA-DSAs, aber ohne Nierenfunktionsverschlechterung oder ABMR, wird eine präventive Behandlung mit (hochdosiertem) IVIG allein oder in Kombination mit Rituximab nicht vorgeschlagen.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 2 ↓             |
|    | <p>Kim HW, Lee J, Heo SJ, Kim BS, Huh KH, Yang J. Comparison of high-dose IVIG and rituximab versus rituximab as a preemptive therapy for de novo donor-specific antibodies in kidney transplant patients. <i>Sci.</i> 2023;13(1):7682.<sup>(252)</sup></p> <p>Knight RJ, Loucks-Devos J, Khan NA, Nguyen DT, Graviss EA, Eagar TN, et al. Long-Term Follow-Up of Renal Transplant Recipients Treated With IVIG for De Novo Donor-Specific Antibodies. <i>Transplant Proc.</i> 2021;53(6):1865-71.<sup>(253)</sup></p> <p>Matignon M, Pilon C, Commereuc M, Grondin C, Leibler C, Kofman T, et al. Intravenous immunoglobulin therapy in kidney transplant recipients with de novo DSA: Results of an observational study. <i>PLoS ONE.</i> 2017;12(6):e0178572.<sup>(254)</sup></p> | <p>IVIG+Rituximab vs. Rituximab allein:</p> <p>Transplantatfunktion: sehr niedrig</p> <p>⊕⊕⊕⊕ Die Evidenz hinsichtlich der Wirkung von IVIG plus Rituximab auf die Transplantatfunktion im Vergleich zu alleinigem Rituximab ist sehr unsicher.</p> <p>Inzidenz schwerwiegender unerwünschter Ereignisse: sehr niedrig</p> <p>⊕⊕⊕⊕ Die Evidenz hinsichtlich der Wirkung von IVIG plus Rituximab auf die Inzidenz schwerwiegender unerwünschter Ereignisse im Vergleich zu alleinigem Rituximab ist sehr unsicher.</p> <p>Inzidenz biopsisch gesicherter akuter Abstoßungen: sehr niedrig</p> <p>⊕⊕⊕⊕ Die Evidenz hinsichtlich der Wirkung von IVIG plus Rituximab auf die Inzidenz biopsisch gesicherter akuter Abstoßungen im Vergleich zu alleinigem Rituximab ist sehr unsicher.</p> |                 |

|                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                           | <p>Mortalität, Transplantatverlust, Lebensqualität, Inzidenz von Malignomen, Inzidenz von Hospitalisierungen, Inzidenz von Infektionen (einschließlich opportunistischer Infektionen) und Inzidenz von opportunistischen Infektionen: In der systematischen Evidenz wurden keine Belege gefunden.</p> <p>IVIG vs. kein IVIG:</p> <p>Mortalität: sehr niedrig</p> <p>⊕⊕⊕⊕ Die Evidenz hinsichtlich der Wirkung von IVIG auf die Mortalität im Vergleich zu keinem IVIG ist sehr unsicher.</p> <p>Transplantatverlust: sehr niedrig</p> <p>⊕⊕⊕⊕ Die Evidenz ist sehr unsicher hinsichtlich der Wirkung von IVIG auf den Transplantatverlust im Vergleich zu keinem IVIG.</p> <p>Transplantatfunktion: sehr niedrig</p> <p>⊕⊕⊕⊕ Die Evidenz hinsichtlich der Wirkung von IVIG auf die Transplantatfunktion im Vergleich zu keinem IVIG ist sehr unsicher.</p> <p>Inzidenz einer bioptisch gesicherten akuten Abstoßung: sehr niedrig</p> <p>⊕⊕⊕⊕ Die Evidenz hinsichtlich der Wirkung von IVIG auf die Inzidenz einer bioptisch gesicherten akuten Abstoßung im Vergleich zu keinem IVIG ist sehr unsicher.</p> <p>Lebensqualität, Inzidenz schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, Inzidenz von Malignomen, Inzidenz von Hospitalisierungen, Inzidenz von Infektionen (einschließlich opportunistischer Infektionen) und Inzidenz von opportunistischen Infektionen: In der systematischen Evidenz wurden keine Belege gefunden.</p> |
| <p><b>Konsensusstärke</b></p> <p>93 %</p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

## Hintergrund

Patienten, die dn-HLA-DSAs entwickeln, haben ein höheres Risiko für ABMR und Transplantatdysfunktion. Die Behandlung von dn-HLA-DsA mit ABMR besteht hauptsächlich aus IVIG, Plasmaaustausch und/oder Rituximab. Die Behandlung von Patient:innen mit

subklinischer ABMR und dn-HLA-DSA mit Plasmaaustausch, IVIG und Rituximab führt zu einer besseren Transplantatüberlebensrate als bei unbehandelten Patient:innen mit subklinischer ABMR oder behandelten Patient:innen mit klinischer ABMR<sup>(255)</sup>. Diese Ergebnisse unterstreichen die Bedeutung einer frühzeitigen Diagnose und Behandlung.

Die folgende Empfehlung basiert auf der Wirksamkeit einer präemptiven Behandlung mit IVIG allein oder einer Kombination aus IVIG, Plasmaaustausch und Rituximab bei Patient:innen mit dn-HLA-DSAs, aber ohne Transplantatdysfunktion oder -abstoßung.

### Beschreibung der Evidenzbasis

Es wurden keine Studien bei Kindern, jedoch ein RCT mit 50 erwachsenen Teilnehmer:innen gefunden<sup>(252)</sup>. In der Studie wurde eine hochdosierte IVIG- und Rituximab-Therapie mit einer alleinigen Rituximab-Therapie bei erwachsenen Patient:innen nach einer Nierentransplantation mit dn-HLA-DSAs, aber ohne akuten Funktionsverlust des Transplantats oder Abstoßung, verglichen. Der RCT wies einige Bedenken hinsichtlich des Biasrisikos auf. Das Vertrauen in die Evidenz für die Transplantatfunktion, die Inzidenz schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und die Inzidenz einer bioptisch gesicherten akuten Abstoßung war sehr niedrig.

Es wurden keine Studien bei Kindern, jedoch eine Kohortenstudie mit 36 erwachsenen Patient:innen nach einer Nierentransplantation mit dn-HLA-DSAs ohne Anzeichen einer bioptisch gesicherten Abstoßung gefunden, in denen eine IVIG-Therapie direkt mit keiner IVIG-Therapie verglichen wurde<sup>(253)</sup>. Zusätzlich wurde eine Kohortenstudie mit einer historischen Kontrollgruppe mit 20 erwachsenen Patient:innen nach einer Nierentransplantation mit dn-HLA-DSAs und normaler Allotransplantatbiopsie identifiziert<sup>(254)</sup>. Das Biasrisiko beider Studien wurde als kritisch bewertet. Das Vertrauen in die Evidenz für Mortalität, Transplantatverlust, Transplantatfunktion und Inzidenz bioptisch gesicherter akuter Abstoßung war sehr niedrig.

### Begründung der Empfehlungsstufe mit einer Beschreibung, wie der Nutzen gegen die Risiken der Intervention abgewogen wurde

Intravenöses Immunglobulin (IVIG) ist ein Poolpräparat aus normalem humanem IgG, das aus dem Plasma gesunder Spender gereinigt wird. Es ist eine der am häufigsten angeforderten Therapien bei Autoimmun- und Entzündungskrankheiten sowie bei ABMR bei Nierentransplantationsempfänger:innen. Die genaue immunmodulatorische Wirkung von IVIG ist nicht bekannt, aber Fc- und Fab-vermittelte Mechanismen, die Regulation des Komplementsystems, die modulierende Wirkung auf Zytokine und die Neutralisierung pathogener (Auto-)Antikörper werden IVIG zugeschrieben<sup>(256)</sup>. IVIG wird im Allgemeinen gut vertragen, kann jedoch Infusionsreaktionen wie Kopfschmerzen, Fieber, Schüttelfrost, Hautrötungen, Hautausschlag, Bluthochdruck oder Blutdruckabfall, Muskelschmerzen und Übelkeit verursachen. Schwerwiegendere Nebenwirkungen sind: allergische (anaphylaktische) Reaktionen, transfusionsbedingte akute Lungenverletzung (sehr selten), thrombotische Ereignisse und hämolytische Anämie. Die Gruppe hat die verfügbare Evidenz

zu einer Behandlung mit IVIG und/oder Rituximab bei Patienten, die dn-HLA-DSAs entwickelten, aber keine Anzeichen einer Abnahme der Nierenfunktion oder einer ABMR aufwiesen, überprüft und festgestellt, dass die Evidenz für die Wirksamkeit sehr niedrig ist. Die Gruppe stellte fest, dass die Studien zu widersprüchlichen Ergebnissen kamen. Eine Studie zeigte einen signifikanten Rückgang der dn-HLA-DNA-Titer 12 Monate nach der Behandlung mit Rituximab + IVIG, aber auch mit Rituximab allein<sup>(252)</sup>. ABMR wurde in beiden Gruppen nicht beobachtet. Daher kann keine Schlussfolgerung darüber gezogen werden, ob die Behandlung mit Rituximab +/- IVIG das Auftreten von ABMR verhindert. Eine weitere Studie zeigte, dass hochdosiertes IVIG allein akute ABMR nicht verhindern konnte<sup>(254)</sup>, während die Studie von Knight et al. einen grenzwertig signifikanten Unterschied in der akuten Abstoßung zwischen der IVIG+ (8 %) und der IVIG- (42 %) Gruppe zeigte ( $p=0,06$ )<sup>(253)</sup>. Die Gruppe kommt zu dem Schluss, dass weitere randomisierte Studien mit größeren Fallzahlen erforderlich sind, um zu beurteilen, ob eine präventive Behandlung mit Rituximab und/oder IVIG bei Kindern mit dn-HLA-DSAs ohne Transplantatdysfunktion oder ABMR das Risiko einer ABMR verringert.

| 17 | Empfehlung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 2025                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Empfehlungsgrad |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
|    | Wir schlagen eine Kombinationstherapie aus IVIG und Rituximab mit oder ohne Plasmapherese für pädiatrische Nierentransplantatempfänger mit dn-HLA-DSAs und ABMR vor, um das Transplantatüberleben zu verlängern.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <b>2 ↑</b>      |
|    | <p>Cioni M, Nocera A, Tagliamacco A, Basso S, Innocente A, Fontana I, et al. Failure to remove de novo donor-specific HLA antibodies is influenced by antibody properties and identifies kidney recipients with late antibody-mediated rejection destined to graft loss - a retrospective study. <i>Transplant International</i>. 2019;32(1):38-48.<sup>(257)</sup></p> <p>Billing H, Rieger S, Susal C, Waldherr R, Opelz G, Wuhl E, et al. IVIG and rituximab for treatment of chronic antibody-mediated rejection: a prospective study in paediatric renal transplantation with a 2-year follow-up. <i>Transplant International</i>. 2012;25(11):1165-73.<sup>(258)</sup></p> | <p>Plasmapherese, niedrig dosiertes IVIG und Rituximab im Vergleich zu hoch dosiertem IVIG und Rituximab allein:</p> <p>Transplantatverlust: sehr niedrig</p> <p>⊕⊕⊕⊕ Die Evidenz ist sehr unsicher hinsichtlich der Wirkung von Plasmapherese und niedrig dosiertem IVIG und Rituximab auf Transplantatverlust im Vergleich zu hoch dosiertem IVIG und Rituximab.</p> <p>Mortalität, Transplantatfunktion, Inzidenz von biopsisch gesicherten akuten Abstoßungen, Lebensqualität, Inzidenz schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, Inzidenz von Malignomen, Inzidenz von Hospitalisierungen, Inzidenz von Infektionen (einschließlich opportunistischer Infektionen) und Inzidenz opportunistischer Infektionen: In der systematischen Evidenz wurden keine Belege gefunden.</p> <p>Unmodifizierte immunsuppressive Therapie in Kombination mit antihumoraler Therapie im Vergleich zu CNI-Umstellung mit oder ohne hochdosierte Glukokortikoide in</p> |                 |

|                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                         | <p>Kombination mit antihumoraler Therapie:</p> <p>Transplantatfunktion: sehr niedrig</p> <p>⊕⊖⊖⊖ Die Evidenz ist sehr unsicher hinsichtlich der Wirkung einer unmodifizierten immunsuppressiven Therapie in Kombination mit einer antihumoralen Therapie auf Transplantatfunktion im Vergleich zur Umstellung auf CNi mit oder ohne hochdosierte Glukokortikoide in Kombination mit einer antihumoralen Therapie.</p> <p>Mortalität, Transplantatverlust, Inzidenz von bioptisch gesicherten akuten Abstoßungen, Lebensqualität, Inzidenz schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, Inzidenz von Malignomen, Inzidenz von Hospitalisierungen, Inzidenz von Infektionen (einschließlich opportunistischer Infektionen) und Inzidenz opportunistischer Infektionen: In den systematischen Evidenzen wurden keine Belege gefunden.</p> |
| <p><b>Konsensstärke</b></p> <p>80 %</p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

## Hintergrund

Das Auftreten einer antikörpervermittelten Abstoßung (ABMR) nach einer Nierentransplantation bei Kindern ist die wichtigste Ursache für das Versagen des Transplantats. Eine evidenzbasierte Behandlung der ABMR fehlt aufgrund unterschiedlicher Definitionen der ABMR, nicht randomisierter Studien, geringer Fallzahlen und ethischer Bedenken gegen placebokontrollierte Studien. Die meisten pädiatrischen Protokolle wurden aus Studien und Empfehlungen für Erwachsene adaptiert. Die Rolle von dn-HLA-DSAs bei der ABMR und dem frühen Transplantatverlust ist etabliert.

Derzeit laufen zwei Studien zur Behandlung der akuten oder chronischen ABMR bei pädiatrischen Nierentransplantationen: 1) Zugabe von Rituximab zu intravenösem Methylprednisolon, IVIG und/oder Plasmaaustausch, 2) Vergleich von Bortezomib mit Rituximab, zusätzlich zu Plasmapherese und IVIG. Der Expertenkonsens der Transplantation Society Working Group aus dem Jahr 2019 empfahl: 1) Optimierung der Basisimmunsuppression (z. B. Zugabe von Steroiden bei einer steroidfreien Immunsuppression oder Umstellung auf eine Dreifachtherapie), 2) Plasmapherese und IVIG (Grad 3C) und 3) Rituximab (Grad 3C) für Patient:innen mit dn-HLA-DSAs und aktiver oder chronischer ABMR.

Die folgende Empfehlung basiert auf der Wirksamkeit der Behandlung mit Plasmaaustausch, IVIG und/oder Rituximab bei Kindern mit dn-HLA-DSAs + ABMR. Es ist zu betonen, dass diese

Empfehlung nicht auf der Behandlung von ABMR allein basiert, sondern in erster Linie auf dem Vorliegen von dn-HLA-DSAs in Koexistenz mit ABMR.

### Beschreibung der Evidenzbasis

Wir identifizierten eine Kohortenstudie mit 24 Teilnehmer:innen und kritischem Biasrisiko, die über pädiatrische Patient:innen nach Nierentransplantation mit dn-HLA-DSAs und später ABMR berichtet. Dabei wurden IVIG und Rituximab mit oder ohne Plasmapherese verglichen<sup>(257)</sup>. Das Vertrauen in die Evidenz hinsichtlich der Wirkung einer Therapie mit Plasmapherese, niedrig dosiertem IVIG und Rituximab auf den Transplantatverlust im Vergleich zu einer Therapie mit hoch dosiertem IVIG und Rituximab ohne Plasmapherese ist sehr niedrig.

Eine weitere Kohortenstudie mit 20 Teilnehmer:innen und kritischem Biasrisiko, in der eine unveränderte immunsuppressive Therapie in Kombination mit einer antihumoralen Therapie mit CNI-Umstellung (Cyclosporin A auf Tacrolimus) mit oder ohne hochdosiertes Methylprednisolon in Kombination mit einer antihumoralen Therapie bei pädiatrischen Nierentransplantationsempfänger:innen mit dn-HLA-DSAs und chronischer ABMR verglichen wurde, wurde identifiziert<sup>(258)</sup>. Das Vertrauen in die Evidenz für die Transplantatfunktion war sehr niedrig.

### Begründung der Empfehlungsstufe mit einer Beschreibung, wie die Vorteile gegenüber den Nachteilen der Intervention abgewogen wurden

Die Plasmaaustauschtherapie ist relativ invasiv, da ein zentraler Venenkatheter gelegt werden muss. Andererseits handelt es sich bei der Plasmaaustauschtherapie nicht um eine immunsuppressive Behandlung, die zu einem erhöhten Risiko für Infektionen oder Malignome führt. IVIG ist ein Produkt von Blutspendern, gilt jedoch im Allgemeinen als sichere Behandlung. Die Begründung für den Einsatz von Plasmaaustauschtherapie und IVIG liegt in der Kombination der Entfernung von dn-HLA-DSAs durch die Plasmaaustauschtherapie mit den immunmodulatorischen Wirkungen von IVIG. Rituximab kann durch die Blockierung von CD20+-B-Zellen das Infektionsrisiko erhöhen. Die Entfernung von dn-HLA-DSA durch Plasmaaustausch war ein signifikanter Faktor für die Verringerung des Transplantatverlusts (HR 0,11, 95 % KI 0,02–0,46, P = 0,003)<sup>(259)</sup>. Diese Ergebnisse bestätigen zusammen mit der Konsensus-Empfehlungsrichtlinie der TTS aus dem Jahr 2019<sup>(260)</sup>, dass Plasmaaustausch und IVIG trotz der schwachen Evidenz als Standardtherapie für die Behandlung von ABMR angesehen werden können. Da Plasmaaustausch, IVIG und Rituximab bei Patient:innen mit dn-HLA-DSAs und ABMR gleichzeitig angewendet werden, ist es schwierig, die Evidenz für jede Behandlung separat zu belegen. Die Gruppe empfiehlt daher, eine Behandlung mit IVIG, Rituximab mit/ohne Plasmaaustausch zur Entfernung von dn-HLA-DSAs und zur Behandlung von ABMR in Betracht zu ziehen, um einen frühen Transplantatverlust zu verhindern/zu verzögern.



Geben Sie gegebenenfalls die Personengruppe an, für die die Empfehlung nicht gilt, bzw. Alternativen

Diese Empfehlung gilt speziell für Patient:innen mit dn-HLA-DSAs und ABMR, bezieht sich jedoch nicht ausschließlich auf die Behandlung von ABMR.

| 18 | Empfehlung                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 2025 | Empfehlungsgrad                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | Es kann keine Empfehlung zur Verwendung von Daratumumab (Anti-CD38-mAb) zur Behandlung von schwierigen Fällen von/resistenter cABMR abgegeben werden (kein Konsens).                                                                                                                                      |      | <b>0</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|    | Zhu L, Guo Z, Zhao D, Sa R, Zhao G, Guo H, et al. Case report: daratumumab for treatment of refractory late or chronic active antibody-mediated rejection in renal allograft recipients with high levels of de novo donor-specific antibodies. <i>Frontiers in Immunology</i> . 2023;13. <sup>(261)</sup> |      | <p><b>Mortalität: sehr niedrig</b></p> <p>⊕⊕⊕⊕ Die Evidenz hinsichtlich der Wirkung von Plasmapherese, IVIG und Daratumumab auf die Mortalität bei Kindern mit Nierentransplantation und dnDSAs ist sehr unsicher.</p> <p><b>Transplantatverlust: sehr niedrig</b></p> <p>⊕⊕⊕⊕ Die Evidenz ist sehr unsicher hinsichtlich der Wirkung von Plasmapherese, IVIG und Daratumumab auf den Transplantatverlust bei Kindern mit Nierentransplantation und dnDSAs.</p> <p><b>Transplantatfunktion: sehr niedrig</b></p> <p>⊕⊕⊕⊕ Die Evidenz hinsichtlich der Wirkung von Plasmapherese, IVIG und Daratumumab auf die Transplantatfunktion bei Kindern mit Nierentransplantation und dnDSAs ist sehr unsicher.</p> <p><b>Inzidenz bioptisch gesicherter akuter Abstoßung: sehr niedrig</b></p> <p>⊕⊕⊕⊕ Die Evidenz hinsichtlich der Wirkung von Plasmapherese, IVIG und Daratumumab auf die Inzidenz bioptisch gesicherter akuter Abstoßung bei Kindern mit Nierentransplantation und dnDSAs ist sehr unsicher.</p> <p><b>Lebensqualität, Inzidenz schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, Inzidenz von Malignomen, Inzidenz von Hospitalisierungen, Inzidenz von Infektionen (einschließlich opportunistischer Infektionen) und Inzidenz opportunistischer Infektionen:</b> In der systematischen Evidenz wurden keine Belege gefunden.</p> |



Konsensstärke  
37 %

## Hintergrund

CD38 ist ein transmembranes Glykoprotein, das von Immun- und hämatopoetischen Zellen, insbesondere Plasmazellen und natürlichen Killerzellen, exprimiert wird. Anti-CD38-mAb wurde für die Behandlung von Patient:innen mit multiplem Myelom zugelassen<sup>(262)</sup>. Daratumumab induziert komplementabhängige Zytotoxizität und apoptotische Signale in CD38-exprimierenden Zellen<sup>(263)</sup>. Die Therapie mit Anti-CD38-mAb wird derzeit bei Patient:innen mit Lupusnephritis, IgA-Nephropathie und membranöser Nephropathie untersucht<sup>(264)</sup>. Die Behandlung mit Anti-CD38-mAb könnte eine vielversprechende Therapie für ABMR sein, da sie die Plasmazellen, die dn-HLA-DSAs produzieren, dezimiert und mikrovaskuläre Entzündungen reduziert<sup>(265)</sup>. Es gibt nur wenige Fallberichte über die Verwendung von Daratumumab zur Behandlung von ABMR oder zur Desensibilisierung vor einer Transplantation. Experimentelle Studien an nicht-humanen Primatenmodellen haben gezeigt, dass Daratumumab in Kombination mit dem CXCR4-Antagonisten Plerixafor die DSAs reduziert<sup>(266)</sup>. Daratumumab (humanisiertes IgG1k), Isatuximab (chimäres IgG1k), Felzartamab (humanisiertes IgG1l) und Mezagituamab (humanisiertes IgG1) sind allesamt Anti-CD38-gerichtete Medikamente.

Die folgende Empfehlung basiert auf der Wirksamkeit von Daratumumab bei der Behandlung von dn-HLA-DSAs (in Kombination mit ABMR).

## Beschreibung der Evidenzbasis.

Es wurde ein Fallbericht über einen 15-jährigen Nierentransplantationsempfänger mit dn-HLA-DSAs und erhöhtem Serumkreatinin identifiziert, der mit einer Kombination aus Rituximab, Plasmapherese, Milzbestrahlung und Daratumumab behandelt wurde. Das Vertrauen in die Evidenz für Mortalität, Transplantatverlust, Transplantatfunktion und Inzidenz einer biotisch gesicherten akuten Abstoßung war sehr niedrig.

## Begründung des Grades der Empfehlung mit einer Beschreibung, wie der Nutzen gegen den Schaden der Intervention abgewogen wurde

Die Studie zeigte, dass bei Patient:innen mit dn-HLA-DSAs und ABMR, bei denen die Therapie mit Plasmaaustausch, IVIG und Rituximab versagt hatte, die zusätzliche Therapie mit Daratumumab die DSA-Spiegel deutlich senkte und die Nierenfunktion stabilisierte. Daher kann Daratumumab für die Therapie von Patient:innen mit dn-HLA-DSAs und ABMR vorbehalten werden, die auf die Standardtherapie mit PF/IVIG/Rituximab nicht ansprechen. Die Verwendung von Daratumumab zur Verringerung der Bildung von dn-HLA-DSA und zur Vorbeugung des Auftretens von ABMR wurde nicht dokumentiert/nachgewiesen. Allerdings wurde über eine Monotherapie mit Daratumumab bei CABMR nach Nierentransplantation berichtet<sup>(267)</sup>. Es wurden nur wenige weitere Fallberichte über die positive Wirkung von

Daratumumab zur Behandlung/Prävention von ABMR bei Empfängern solider Organtransplantate veröffentlicht<sup>(268,269)</sup>. Die Gruppe empfiehlt, die Behandlung mit Daratumumab bei Patient:innen mit dn-HLA-DSAs + ABMR, die auf eine Therapie mit Plasmaaustausch, IVIG und Rituximab nicht ansprechen, vorzubehalten. Es ist zu berücksichtigen, dass die Sicherheit von Daratumumab bei pädiatrischen Nierentransplantationsempfängern nicht belegt ist. Aus diesem Grund entschieden sich einige Mitglieder der Leitliniengruppe gegen eine Empfehlung auf der Grundlage von Daten aus Studien mit Erwachsenen und es konnte kein Konsens erzielt werden.

| 19 | Empfehlung                                                                                                                                                                                                                                                          | 2025 | Empfehlungsgrad |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|-----------------|
| p) | Bei pädiatrischen Nierentransplantationsempfänger:innen wird die Verwendung von Carfilzomib (Proteasom-Inhibitor) zur Behandlung von ABMR oder dn-HLA-DSAs aufgrund der damit verbundenen Nephrotoxizität nicht vorgeschlagen und muss sorgfältig abgewogen werden. |      | <b>2 ↓</b>      |
| q) | Wir schlagen keine Eculizumab-Therapie für Nierentransplantationsempfänger mit dn-HLA-DSAs und cABMR vor.                                                                                                                                                           |      | <b>2 ↓</b>      |

Cody EM, Varnell C, Jr., Lazear D, VandenHeuvel K, Flores FX, Woodle ES, et al. Carfilzomib-based antibody mediated rejection therapy in pediatric kidney transplant recipients. *Pediatric Transplantation*. 2023;27(7):e14534.<sup>(270)</sup>

Kulkarni S, Kirkiles-Smith NC, Deng YH, Formica RN, Moeckel G, Broecker V, et al. Eculizumab Therapy for Chronic Antibody-Mediated Injury in Kidney Transplant Recipients: A Pilot Randomized Controlled Trial. *Am J Transplant*. 2017;17(3):682-91.<sup>(271)</sup>

Carfilzomib:

Mortalität: sehr niedrig

⊕⊕⊕⊕ Die Evidenz hinsichtlich der Wirkung einer Carfilzomib-basierte Therapie auf die Mortalität ist sehr unsicher.

Transplantatverlust: sehr niedrig

⊕⊕⊕⊕ Die Evidenz ist sehr unsicher hinsichtlich der Wirkung einer Carfilzomib-basierte Therapie auf den Transplantatverlust.

Transplantatfunktion: sehr niedrig

⊕⊕⊕⊕ Die Evidenz hinsichtlich der Wirkung einer Carfilzomib-basierte Therapie auf die Transplantatfunktion ist sehr unsicher.

Lebensqualität, Inzidenz von bioptisch gesicherten akuten Abstoßungen, Inzidenz schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, Inzidenz von Malignomen, Inzidenz von Hospitalisierungen, Inzidenz von Infektionen (einschließlich opportunistischer Infektionen) und Inzidenz opportunistischer Infektionen: In der systematischen Evidenz wurden keine Belege gefunden.

|                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                         | <p>Eculizumab:</p> <p>Mortalität: sehr niedrig</p> <p>⊕⊕⊕⊕ Die Evidenz hinsichtlich der Wirkung von Eculizumab auf die Mortalität ist sehr unsicher.</p> <p>Transplantatverlust: sehr niedrig</p> <p>⊕⊕⊕⊕ Die Evidenz hinsichtlich der Wirkung von Eculizumab auf den Transplantatverlust ist sehr unsicher.</p> <p>Transplantatfunktion: sehr niedrig</p> <p>⊕⊕⊕⊕ Die Evidenz hinsichtlich der Wirkung von Eculizumab auf die Transplantatfunktion ist sehr unsicher.</p> <p>Inzidenz von Hospitalisierungen: sehr niedrig</p> <p>⊕⊕⊕⊕ Die Evidenz hinsichtlich der Wirkung von Eculizumab auf die Inzidenz von Hospitalisierungen ist sehr unsicher.</p> <p>Inzidenz einer bioptisch gesicherten akuten Abstoßung: sehr niedrig</p> <p>⊕⊕⊕⊕ Die Evidenz hinsichtlich der Wirkung von Eculizumab auf die Inzidenz von bioptisch gesicherten akuten Abstoßungen ist sehr unsicher.</p> <p>Lebensqualität, Inzidenz schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, Inzidenz von Malignomen, Inzidenz von Infektionen (einschließlich opportunistischer Infektionen) und Inzidenz von opportunistischen Infektionen: In der systematischen Evidenz wurden keine Belege gefunden.</p> |
| <p><b>Konsensstärke</b></p> <p>76 %</p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

## Hintergrund

Das Proteasom ist ein intrazellulärer Proteinkomplex, der fehlgefaltete Proteine zerstört. Proteasom-Inhibitoren führen zum apoptotischen Zelltod. Plasmazellen sind besonders anfällig für Proteasom-Hemmung. Der Proteasom-Inhibitor Bortezomib wurde zusammen mit Rituximab, Plasmaaustausch und IVIG zur Behandlung von ABMR eingesetzt, hat jedoch potenziell schwerwiegende Nebenwirkungen wie periphere Neuropathie, gastrointestinale Symptome, Anämie, Leukopenie und Thrombozytopenie<sup>(272)</sup>. Carfilzomib ist ein irreversibler

Proteasom-Inhibitor der zweiten Generation mit geringerer Neurotoxizität und ist für die Behandlung des multiplen Myeloms zugelassen. Carfilzomib wird derzeit zur Desensibilisierung bei Nierentransplantationskandidaten untersucht<sup>(273)</sup>. Es stellt sich die Frage, ob die Kombination von Carfilzomib mit Belatacept dn-HLA-DSAs verhindern und gleichzeitig bestehende Alloantikörper unterdrücken kann, die von langlebigen Plasmazellen produziert werden (<https://clinicaltrials.gov/study/NCT05017545>).

Die Rolle des Komplementsystems bei ABMR wurde untersucht<sup>(274)</sup>. Das Vorhandensein von C1q-bindenden DSAs ist mit ABMR und einer schlechteren Transplantatüberlebensrate assoziiert. Daher scheinen Komplementinhibitoren eine therapeutische Option zur Prävention und Behandlung von ABMR zu sein. Eculizumab ist ein terminaler Komplementinhibitor (Anti-C5-Ab) und wird hauptsächlich zur Behandlung von komplementvermittelten Erkrankungen wie atypischem HUS eingesetzt. Es wurde gezeigt, dass Eculizumab die Inzidenz einer frühen ABMR bei Patient:innen mit einem positiven Kreuzprobe-Ergebnis bei der Transplantation reduzierte<sup>(275,276)</sup>, jedoch keinen Einfluss auf das Langzeitergebnis hatte, was darauf hindeutet, dass eine Komplementblockade allein möglicherweise nicht als Behandlung der ABMR ausreicht. Die meisten Studien zu Eculizumab bei ABMR sind Fallberichte.

Die folgende Empfehlung basiert auf der Wirksamkeit von Carfilzomib oder Eculizumab zur Behandlung von dn-HLA-DSAs (in Kombination mit ABMR).

### Beschreibung der Evidenzbasis

Eine Fallserie mit zwei pädiatrischen Nierentransplantationsempfängerinnen mit dn-HLA-DSAs und ABMR, die eine Carfilzomib-basierte Therapie erhielten, wurde identifiziert<sup>(270)</sup>. Die Patientinnen wurden nach Auftreten dosislimitierender Bortezomib-Toxizitäten mit einem Carfilzomib-basierten Schema behandelt. Das Vertrauen in die Evidenz für die Patientenergebnisse hinsichtlich Mortalität, Transplantatverlust und Transplantatfunktion war sehr niedrig.

Ein offener RCT, in der eine Eculizumab-Therapie mit keiner Eculizumab-Therapie bei 15 erwachsenen Nierentransplantationsempfänger:innen mit dn-HLA-DSAs verglichen wurde, wurde identifiziert<sup>(271)</sup>. Bei der Studie bestanden einige Bedenken hinsichtlich des Biasrisikos. Das Vertrauen in die Evidenz für die Mortalität, den Transplantatverlust, die Transplantatfunktion, die Hospitalisierungsrate und die Rate der bioptisch gesicherten akuten Abstoßung war sehr niedrig.

### Begründung des Grades der Empfehlung mit einer Beschreibung, wie der Nutzen gegen die Risiken der Intervention abgewogen wurde

Carfilzomib kann zwar zu einer Eliminierung oder Verringerung der DSA führen, ist jedoch auch mit Nephrotoxizität und thrombotischer Mikroangiopathie assoziiert<sup>(277)</sup>. Die beiden Fallberichte zeigten beide erhöhte Serumkreatininwerte, die bei einem der beiden Patient:innen wieder auf die Ausgangswerte zurückgingen. Der Mechanismus der Nephrotoxizität von Carfilzomib ist nicht bekannt und wurde auch bei Patient:innen mit

multiplem Myelom nachgewiesen<sup>(278)</sup>. Aufgrund der nephrotoxischen Nebenwirkungen ist der Nutzen von Carfilzomib bei Kindern mit dn-HLA-DSAs mit/ohne ABMR begrenzt. Die mit Eculizumab behandelten Patient:innen zeigten im Vergleich zum allmählichen Rückgang in der Kontrollgruppe eine Stabilisierung der Nierenfunktion, jedoch wurde die akute humorale Schädigung nicht reduziert. Daher scheint Eculizumab für die Behandlung von dn-HLA-DsA und ABMR nicht wirksam zu sein. Die Gruppe empfiehlt, Carfilzomib oder Eculizumab bei Patient:innen mit dn-HLA-DSAs und ABMR nicht zu verabreichen.

| 20 | Empfehlung                                                                                                                                                                                                          | 2025 | Empfehlungsgrad |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|-----------------|
|    | Eine Optimierung der Immunsuppression (Förderung der Therapietreue, maßgeschneiderte Optimierung der immunsuppressiven Therapie) bei Patient:innen mit persistierenden dn-HLA-DSAs kann in Betracht gezogen werden. |      | <b>0</b>        |

Stringer D, Gardner L, Shaw O, Clarke B, Briggs D, Worthington J, et al. Optimized immunosuppression to prevent graft failure in renal transplant recipients with HLA antibodies (OuTSMART): a randomised controlled trial. *EClinicalMedicine*. 2023;56:101819.<sup>(279)</sup>

Stringer D, Gardner L, Shaw O, Clarke B, Briggs D, Worthington J, et al. Preventing kidney transplant failure by screening for antibodies against human leucocyte antigens followed by optimised immunosuppression: OuTSMART RCT. *National Institute for Health and Care Research*. 2023;09:09.<sup>(280)</sup>

**Mortalität: sehr niedrig**

⊕⊕⊕⊕ Die Evidenz hinsichtlich der Wirkung einer dn-HLA-DQA-basierten Behandlungsoptimierung auf die Mortalität ist sehr unsicher.

**Transplantatverlust: sehr niedrig**

⊕⊕⊕⊕ Die Evidenz ist sehr unsicher hinsichtlich der Wirkung einer dn-HLA-DQA-basierten Behandlungsoptimierung auf den Transplantatverlust.

**Transplantatfunktion: sehr niedrig**

⊕⊕⊕⊕ Die Evidenz hinsichtlich der Wirkung einer dn-HLA-DQA-basierten Behandlungsoptimierung auf die Transplantatfunktion ist sehr unsicher.

**Inzidenz von Malignomen: sehr niedrig**

⊕⊕⊕⊕ Die Evidenz hinsichtlich der Wirkung einer dn-HLA-DQA-basierten Behandlungsoptimierung auf die Inzidenz von Malignomen ist sehr unsicher.

**Inzidenz von Infektionen (einschließlich opportunistischer Infektionen): sehr niedrig**

⊕⊕⊕⊕ Die Evidenz hinsichtlich der Wirkung einer dn-HLA-DQA-basierten Behandlungsoptimierung auf die Inzidenz von Infektionen (einschließlich opportunistischer Infektionen) ist sehr unsicher.

**Inzidenz biopsisch gesicherter akuter Abstoßungsreaktionen: sehr niedrig**

|                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                         | <p>⊕⊕⊕⊕ Die Evidenz hinsichtlich der Wirkung einer dn-HLA-DNA-basierten Behandlungsoptimierung auf die Inzidenz biopsisch gesicherter akuter Abstoßungsreaktionen ist sehr unsicher.</p> <p>Lebensqualität, Inzidenz schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, Inzidenz von Hospitalisierungen und Inzidenz von opportunistischen Infektionen: In der systematischen Evidenz wurden keine Belege gefunden.</p> |
| <p><b>Konsensstärke</b></p> <p>90 %</p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

## Hintergrund

Die Entwicklung von dn-HLA-DSAs nach einer Nierentransplantation erhöht das Risiko für ABMR und Transplantatversagen. Dn-HLA-DSAs und ABMR treten im Zusammenhang mit einer unzureichenden Immunsuppression auf, die mit einer mangelnden Therapietreue der Patienten, schwankenden CNI- und/oder MMF-Blutspiegeln oder einer vom Arzt veranlassten Verringerung der Immunsuppression einhergeht. Kinder bilden in den ersten zwei Jahren nach einer Nierentransplantation häufiger dn-HLA-DSAs als Erwachsene<sup>(281)</sup>. Die Prävention der Entwicklung von dn-HLA-DSAs und ABMR bei Kindern ist von entscheidender Bedeutung. Eine gute Organabstimmung, eine adäquate Immunsuppression und eine gute Therapietreue sind wichtige Faktoren bei der Nierentransplantation bei Kindern. Die frühzeitige Erkennung von dn-HLA-DSAs und einer ABMR ist für die Prävention eines vorzeitigen Transplantatverlusts von entscheidender Bedeutung. Die tatsächliche Bedeutung von isolierten dn-HLA-DSAs ohne ABMR ist jedoch unbekannt.

Die folgende Empfehlung basiert auf der Wirksamkeit der Optimierung der Immunsuppression, wenn dn-HLA-DSAs nach dem Screening auftreten.

## Beschreibung der Evidenzbasis

Es wurden keine Studien bei Kindern identifiziert. Eine RCT mit 198 Teilnehmer:innen in einer dn-HLA-DNA-positiven Untergruppe, in der ein auf dn-HLA-DNA-Spiegeln basierendes Optimierungsschema für die Immunsuppression mit der Standardversorgung verglichen wurde (die Betreuer:innen der Kontrollgruppe waren hinsichtlich der dn-HLA-DNA-Spiegel verblindet), wurde identifiziert<sup>(279,280)</sup>. Alle Teilnehmer:innen waren erwachsene Nierentransplantationsempfänger mit positiven dn-HLA-DSAs nach Screening ohne akute Abstoßung innerhalb der letzten 6 Monate. Das Biasrisiko wurde als hoch bewertet. Das Vertrauen in die Evidenz für Mortalität, Transplantatverlust, Transplantatfunktion, Inzidenz von Malignomen, Inzidenz von Gesamtsinfektionen und Inzidenz von biopsisch gesicherter akuter Abstoßung war sehr niedrig.



## Begründung der Empfehlungsstufe mit einer Beschreibung, wie der Nutzen gegen den Schaden der Intervention abgewogen wurde

Die Ergebnisse der OuTSMART-Studie zeigen, dass die Überwachung der Entwicklung von dn-HLA-DSA prognostischen Wert hat, aber es gibt keine Belege für die Hypothese, dass eine Optimierung der oralen Immunsuppression das Transplantatversagen verhindern kann. Ein evidenzbasiertes Expertenpapier empfahl, die DSA-Überwachung entsprechend dem immunologischen Risiko des Patient:innen für DSAs und Abstoßung durchzuführen<sup>(247)</sup>. Das Gremium empfiehlt bei allen Patient:innen mindestens eine DSA-Bestimmung zwischen 3 und 12 Monaten nach der Nierentransplantation. Eine regelmäßige Überwachung wird bei Patient:innen empfohlen, bei denen die immunsuppressive Behandlung geändert wird, bei denen erhebliche Schwankungen der CNI-Blutspiegel auftreten, bei denen die Therapietreue schlecht ist oder bei denen eine Transplantatdysfunktion vorliegt. Die Gruppe empfiehlt eine Optimierung (auch ohne Verringerung der Immunsuppression) der oralen Immunsuppression bei Patienten, die dn-HLA-DSAs entwickeln und ein Risiko für die Entwicklung einer ABMR haben (siehe nächste Empfehlungen zur Durchführung einer Nierenbiopsie und zur routinemäßigen Überwachung von dn-HLA-DSAs).

| 21                                                                                                                                  | Empfehlung | 2025 | Empfehlungsgrad        |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|------|------------------------|
| Wir empfehlen eine regelmäßige und periodische Überwachung auf dn-HLA-DSAs bei pädiatrischen Nierentransplantationsempfänger:innen. |            |      | <b>Expertenkonsens</b> |
| <b>Konsensstärke</b><br>87 %                                                                                                        |            |      |                        |

| 22                                                                                                                                                                                       | Empfehlung | 2025 | Empfehlungsgrad        |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|------|------------------------|
| Wir empfehlen die Durchführung einer Nierenbiopsie, wenn bei pädiatrischen Nierentransplantations-empfänger:innen ohne Nierenfunktionsstörung dauerhaft dn-HLA-DSAs festgestellt werden. |            |      | <b>Expertenkonsens</b> |
| <b>Konsensstärke</b><br>87 %                                                                                                                                                             |            |      |                        |

## Hintergrund

Bei der kurzfristigen Transplantatüberlebensrate bei Nierentransplantationen bei Kindern wurden erhebliche Fortschritte erzielt. Die langfristigen Ergebnisse werden jedoch durch subklinische Abstoßungsreaktionen beeinträchtigt<sup>(282)</sup>. T-Zell-vermittelte Abstoßungsreaktionen (TCMR), ABMR, gemischte TCMR-ABMR und „grenzwertige“

Veränderungen sind Befunde subklinischer Abstoßungsreaktionen. De-novo-HLA-DSAs gelten als Risikofaktor für chronische ABMR und Transplantatversagen. Es ist wichtig, das Auftreten einer akuten ABMR zu verhindern oder sie in einem frühen Stadium zu behandeln, bevor irreversible Schäden auftreten. Für die Diagnose einer ABMR ist eine Nierenbiopsie erforderlich. Protokollbiopsien nach einer Nierentransplantation sind nicht üblich. Meistens ist eine Transplantatdysfunktion der Indikator für die Durchführung einer Biopsie. Auch routinemäßige Screenings auf die Entwicklung von dn-HLA-DSAs sind in pädiatrischen Transplantationszentren nicht üblich. Gemäß der Banff-Klassifikation wird die am weitesten verbreitete Definition von ABMR durch eine Kombination aus histologischen Befunden von ABMR und dem Vorliegen von DSAs gebildet. dn-HLA-DSAs können ohne klinische Anzeichen einer Transplantatdysfunktion auftreten<sup>(283)</sup>. Eine subklinische Abstoßung wird durch Überwachungsbiopsien der Niere bei Patient:innen mit normaler oder stabiler Nierenfunktion diagnostiziert. Es wurde nachgewiesen, dass eine subklinische Abstoßung im ersten Jahr nach einer Nierentransplantation bei 20 % bis 40 % der Kinder auftritt<sup>(284)</sup>. Ohne ein Überwachungsbiopsieprotokoll wurden diese Abstoßungen nicht oder erst später diagnostiziert, wenn eine Transplantatdysfunktion auftrat. Subklinische Abstoßungen sind mit einer langfristig verminderten Nierenfunktion und einer erhöhten interstitiellen Fibrose und tubulären Atrophie (IF/TA) sowie dem Auftreten von dn-HLA-DSAs verbunden<sup>(285-287)</sup>. Überwachungsbiopsien können praktische Schwierigkeiten mit sich bringen, daher werden derzeit weniger invasive Methoden zur Identifizierung subklinischer Abstoßungen mittels Biomarkern entwickelt. Derzeit ist die serielle Überwachung von dn-HLA-DSAs der am häufigsten verwendete Biomarker<sup>(288)</sup>.

Die folgende Expertenempfehlung basiert auf der Nützlichkeit einer Nierenbiopsie, die nach positivem Screening für dn-HLA-DSAs durchgeführt wurde.

### Beschreibung der Evidenzbasis

Die Überwachung auf dn-HLA-DSAs war nicht Teil der systematischen Evidenzrecherche.

### Begründung des Grades der Empfehlung mit einer Beschreibung, wie der Nutzen gegen den Schaden der Intervention abgewogen wurde

Im Allgemeinen liegt das Risiko einer subklinischen Abstoßung im ersten Jahr nach einer Nierentransplantation bei 20 % bis 40 %<sup>(284)</sup>. Yamamoto et al. haben gezeigt, dass 40 % der (meist erwachsenen) Patient:innen (18/43) eine bioptisch gesicherte subklinische Abstoßung entwickelten, wenn dn-HLA-DSAs nachgewiesen wurden<sup>(283)</sup>. Es wird davon ausgegangen, dass eine frühzeitige Behandlung der Abstoßung zu besseren Ergebnissen hinsichtlich der Transplantatfunktion und des Transplantatversagens führt als eine späte Behandlung. Die Gruppe empfiehlt bei Patienten, die dn-HLA-DSAs entwickeln, eine Nierenbiopsie durchzuführen. Dies kann bei der Stratifizierung für eine zusätzliche immunsuppressive Therapie hilfreich sein.

| 23 | Empfehlung                                                                                                                                                               | 2025 | Empfehlungsgrad        |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|------------------------|
|    | Wir empfehlen die Vereinheitlichung der verwendeten MFI-Assays und der Cut-off-Werte für die Definition positiver dn-HLA-DSAs bei Nierentransplantationsempfänger:innen. |      | <b>Expertenkonsens</b> |
|    | <b>Konsensstärke</b><br>87 %                                                                                                                                             |      |                        |

## Hintergrund

Die Bildung von zirkulierenden HLA-Antikörpern gegen den Spender (HLA-DSAs) kann eine ABMR auslösen, die zu einer Transplantatdysfunktion und möglicherweise zum Transplantatverlust führt. HLA-DSAs schädigen das Organ durch: Komplementaktivierung, antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität (ADCC), NK-Zellen und/oder direkte Opsonisierung<sup>(289)</sup>. Es gibt verschiedene Assays zum Nachweis von HLA-Antikörpern. Luminex-Assays sind die am häufigsten verwendeten Tests zum Nachweis von HLA-Antikörpern. Diese Assays erkennen IgG-, jedoch keine IgM-HLA-Antikörper gegen HLA-Klasse I oder HLA-Klasse II. Die Ergebnisse dieses Assays werden als mittlere Fluoreszenzintensität (MFI) angegeben. Der Test ist semiquantitativ. Der Luminex Single Antigen Bead (LSAB)-Assay hat die Sensitivität und Spezifität der Identifizierung von HLA-Antikörpern erhöht. Hersteller von LSAB sind: Lifecodes LSA, Immunocor (IM), USA und One Lambda (OL) Labscreen LSAB). Das LSAB-Screening kann anhand der MFI von dnDSAs durchgeführt werden. Je höher die MFI, desto höher ist das Risiko einer ABMR<sup>(290)</sup>. Die Ergebnisse von Lifecodes Immucor können nicht mit den üblichen Kriterien von OL Labscreen interpretiert werden. OL Labscreen erkennt HLA-DSAs mit niedriger Intensität besser, hat jedoch eine geringere Spezifität<sup>(291,292)</sup>. Die Literatur zu HLA-Antikörpern, HLA-DSA-Nachweis und Intensitätsgrenzwerten basiert überwiegend auf dem OL-Test.

## Beschreibung der Evidenzbasis

Die Überwachung auf dn-HLA-DSAs war nicht Teil der systematischen Evidenzrecherche.

## Begründung des Empfehlungsgrades mit einer Beschreibung, wie der Nutzen gegen den Schaden der Intervention abgewogen wurde

Die Durchführung einer Nierenbiopsie bei Patient:innen mit positiven dn-DSAs ohne Transplantatdysfunktion ist nicht in allen Transplantationszentren Standard. Studien haben jedoch gezeigt, dass bei einer erheblichen Anzahl dieser Patient:innen eine ABMR festgestellt wird. Es ist wichtig, Patient:innen mit ABMR frühzeitig zu diagnostizieren, um einen frühen Transplantatverlust zu verhindern. Daher ist die Untersuchung auf dn-HLA-DSAs von Vorteil. Der verwendete Assay und der MFI-Cut-off sind wichtige Faktoren für die Vorhersage einer ABMR. Die Einheitlichkeit der verwendeten Assays und MFI-Cut-offs ist für die klinische Praxis

und Entscheidungsprotokolle erforderlich. Die Gruppe empfiehlt, die verwendeten Assays und MFI-Cut-offs für die Definition einer positiven dn-HLA-DSA bei Kindern nach Nierentransplantation zu vereinheitlichen.

## 3 ZUSAMMENSETZUNG DER LEITLINIENGRUPPE

### 3.1 Leitlinienkoordinator/Ansprechpartner

#### Leiter der Leitlinie:

Prof. Dr. med. Lars Pape, Universitätsklinikum Essen, Abteilung für Pädiatrie II, lars.pape@uk-essen.de

#### Leitliniensekretariat:

Dr. Stefanie Jeruschke, Universitätsklinikum Essen, Abteilung für Kinderheilkunde II, stefanie.jeruschke@uk-essen.de

### 3.2 Beteiligte medizinische Fachgesellschaften/Organisationen

**Tabelle3: Mitglieder der Leitliniengruppe**

| Vertreter                         | Fachgesellschaft/Organisation                     | Zeitraum              |
|-----------------------------------|---------------------------------------------------|-----------------------|
| Prof. Lutz Weber                  | GPN                                               | 01.01.2024-31.12.2025 |
| PD Dr. Christian Patry            | GPN                                               | 01.01.2024-31.12.2025 |
| PD Dr. med. Nele Kanzelmeyer      | GPN                                               | 01.01.2024-31.12.2025 |
| Prof. Mario Schiffer              | DGfN                                              | 01.01.2024-31.12.2025 |
| Prof. Jun Oh                      | GPN                                               | 01.01.2024-31.12.2025 |
| Dr. Raphael Schild                | GPN                                               | 01.01.2024-31.12.2025 |
| Prof. Mario Schiffer              | DTG                                               | 01.01.2024-31.12.2025 |
| Prof. Thurid-Ahlenstiel-Grunow    | DTG                                               | 01.01.2024-31.12.2025 |
| Prof. Dr. med. Burkhard Toenshoff | DTG                                               | 01.01.2024-31.12.2025 |
| Weitere Teilnehmer                | Funktion & medizinische Gesellschaft/Organisation | Zeitraum              |
| Dr. Jan Dudley                    | ESPN                                              | 01.01.2024-31.12.2025 |
| Prof. Bora Gulhan                 | ESPN                                              | 01.01.2024-31.12.2025 |
| Svitlana Fomina                   | Pädiatrische Nephrologin                          | 01.01.2024-31.12.2025 |
| Mercedes Loez Gonzalez            | Kinder-Nephrologin                                | 01.01.2024-31.12.2025 |
| Evgenia Preka                     | IPTA                                              | 01.01.2024-31.12.2025 |

| Vertreter                  | Fachgesellschaft/Organisation | Zeitraum              |
|----------------------------|-------------------------------|-----------------------|
| Stephen Marks              | IPTA                          | 01.01.2024-31.12.2025 |
| Marlies Cornelissen        | ESPN                          | 01.01.2024-31.12.2025 |
| Andreea-Liana Bot Rachisan | Pädiatrische Nephrologin      | 01.01.2024-31.12.2025 |
| Britta Höcker              | Kinder-Nephrologin            | 01.01.2024-31.12.2025 |
| Anette Melk                | Kinder- und Jugendnephrologin | 01.01.2024-31.12.2025 |
| Agnieszka Prytula          | ESPN                          | 01.01.2024-31.12.2025 |
| Lukasz Obrycki             | Kinder- und Jugendnephrologin | 01.01.2024-31.12.2025 |
| Diletta Torres             | Kinder- und Jugendnephrologin | 01.01.2024-31.12.2025 |
| Julien Hogan               | IPTA                          | 01.01.2024-31.12.2025 |
| Carl Grabitz               | Pädiatrischer Nephrologe      | 01.01.2024-31.12.2025 |
| Fabian Eibensteiner        | Kinder- und Jugendnephrologe  | 01.01.2024-31.12.2025 |
| Zainab Arslan              | Kinder- und Jugendnephrologin | 01.01.2024-31.12.2025 |
| Susanne Rieger             | Kinder- und Jugendnephrologin | 01.01.2024-31.12.2025 |
| Tomas Seeman               | Kinder- und Jugendnephrologe  | 01.01.2024-31.12.2025 |
| Sara Testa                 | Kinder- und Jugendnephrologin | 01.01.2024-31.12.2025 |
| Nina Battelino             | Kinder- und Jugendnephrologin | 01.01.2024-31.12.2025 |
| Marco Busutti              | Kinder- und Jugendnephrologe  | 01.01.2024-31.12.2025 |
| Antonia Bouts              | Kinder- und Jugendnephrologin | 01.01.2024-31.12.2025 |
| Elisabeth Cornelissen      | Kinder- und Jugendnephrologin | 01.01.2024-31.12.2025 |
| Huib De Jong               | Kinder- und Jugendnephrologe  | 01.01.2024-31.12.2025 |
| Gregor Novljan             | Kinder- und Jugendnephrologe  | 01.01.2024-31.12.2025 |
| Raffaella Labbadia         | Kinder- und Jugendnephrologin | 01.01.2024-31.12.2025 |

Die Einbindung der DGKJ wurde mit der Präsidentin Frau Prof. Felderhoff-Müser im Vorfeld besprochen. Aufgrund der sehr speziellen Leitlinie sah sie eine direkte Einbindung der DGKJ als nicht notwendig an und hat vorgeschlagen, die Aufgaben durch die DGKJ Konventgesellschaft GPN vornehmen zu lassen.

### 3.3 Einbeziehung von Patienten/Öffentlichkeit

Die Leitlinie wurde unter direkter Beteiligung von Patientenvertretern entwickelt. Herr Uwe Kort (Bundesverband Niere) hatte Stimmrecht und war vom 01.01.2024 bis zum 31.12.2025 an der Erstellung der Leitlinie beteiligt.

### 3.4 Methodische Unterstützung

Die AWMF-Leitlinienberaterin leistete während der Leitlinienentwicklung methodische Unterstützung. Das Department für Evidenzbasierte Medizin und Evaluation der Universität für Weiterbildung Krems, Österreich, führte die Evidenzrecherche durch und leistete während des gesamten Leitlinienentwicklungsprozesses bis zur Formulierung der Empfehlungen methodische Unterstützung.

**Table 4: Methodological support**

| Vertreter                            | Funktion / Organisation                                           | Zeitraum              |
|--------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Dr. Monika Nothacker                 | Methodischer Unterstützung, AWMF                                  | 01.01.2024-31.12.2025 |
| Dr. Isabel Moser                     | Expertin für Evidenzsynthese, Universität für Weiterbildung Krems | 01.01.2024-31.12.2025 |
| Assoz. Prof. Mag. Isolde Sommer, PhD | Expertin für Evidenzsynthese, Universität für Weiterbildung Krems | 01.01.2024-31.12.2025 |
| Dr. Andreea Dobrescu, PhD            | Expertin für Evidenzsynthese, Universität für Weiterbildung Krems | 01.01.2024-31.12.2025 |
| Dr. Brigitte Piso                    | Expertin für Evidenzsynthese, Universität für Weiterbildung Krems | 01.01.2024-31.12.2025 |
| Anna Gruber                          | Evidenzrecherche, Ärztin UK Essen                                 | 01.01.2024-31.12.2025 |

## 4 INFORMATIONEN ZU DIESER LEITLINIE

### 4.1 Methodische Grundlagen

Die methodischen Grundlagen für die Erstellung dieser Leitlinie sind im Leitfaden der AWMF (Version 1.1 vom 27. Februar 2013) enthalten<sup>(293)</sup>.

Die Entwicklung der Leitlinie erfolgte in folgenden Schritten:

1. Einrichtung der Leitliniengruppe, bestehend aus Vertreter:innenn der relevanten medizinischen Fachgesellschaften, medizinischen Expert:innen und Vertreter:innen von Patient:innen .
2. Entwicklung von Forschungsfragen nach dem PICO (Population, Intervention, Comparison, Outcome) -Schema für evidenzbasierte Empfehlungen.
3. Erstellung eines Reviewprotokolls, systematische Literaturrecherche, Studienauswahl, Datenextraktion, kritische Bewertung relevanter Studien und Evidenzsynthese.
4. Bewertung des Vertrauens in die Evidenz und Erstellung von EtD (Evidence-to-Decision)-Tabellen zur Unterstützung der strukturierten und transparenten Entscheidungsfindung.
5. Formulierung der Empfehlungen.
6. Konsensfindung und Graduierung der Empfehlungen durch die Leitliniengruppe.

## 4.2 Systematische Suche und Auswahl der Evidenz

Wir führten einen systematischen Überprüfungsprozess durch, um die folgenden PICO-Fragen zu beantworten:

### 1. Initiale immunsuppressive Therapie

KQ1: Wie wirksam und sicher sind verschiedene initiale immunsuppressive Therapieschemata bei Kindern zum Zeitpunkt der ersten Nierentransplantation im Vergleich zueinander?

KQ1a: Gibt es Unterschiede in Abhängigkeit vom Alter oder immunologischen Risiko?

### 2. Änderung des immunsuppressiven Schemas

KQ2: Wie wirksam und sicher ist die Änderung des immunsuppressiven Therapieschemas bei Kindern nach dem dritten Monat nach der ersten Nierentransplantation im Vergleich zu keiner Änderung der immunsuppressiven Therapie?

KQ2a: Gibt es Unterschiede hinsichtlich des Alters oder des immunologischen Risikos?

### 3. Steuerung/Dosierung der Immunsuppression

KQ3: Wie wirksam und sicher ist die Steuerung der Immunsuppression mithilfe neuerer Methoden (z.B. AUC-Monitoring, Biomarker) im Vergleich zur herkömmlichen Steuerung der Immunsuppression (d. h. fixe Dosierung, Talspiegel-Monitoring) bei Kindern nach einer ersten Nierentransplantation?

KQ3a: Gibt es Unterschiede hinsichtlich des Alters oder des immunologischen Risikos?

### 4. Protokollbiopsien

KQ4: Wie wirksam und sicher sind Protokollbiopsien bei Kindern nach einer ersten Nierentransplantation im Vergleich zu keinen Protokollbiopsien oder indizierten Biopsien?

KQ4a: Gibt es Unterschiede hinsichtlich des Alters oder des immunologischen Risikos?

### 5. Interventionen auf der Grundlage des Nachweises von de-novo-donor-spezifischen HLA-Antikörpern (HLA-DSAs)

KQ5: Wie wirksam und sicher sind Interventionen, die auf dem Nachweis von de-novo-HLA-DsA (mit oder ohne eingeschränkter Nierenfunktion) basieren, im Vergleich zu anderen Vorgehensweisen?

KQ5a: Gibt es Unterschiede in Abhängigkeit vom Alter oder immunologischen Risiko?

Wir erstellten ein Reviewprotokoll zur Beantwortung der PICO-Fragen und registrierten es vorab auf der PROSPERO Plattform

(<https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/view/CRD42024536807>).



Wir führten die systematische Übersichtsarbeit gemäß der Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)<sup>(294)</sup> und dem Cochrane-Handbuch für systematische Reviews<sup>(295)</sup> durch.

Für jede PICO-Frage haben wir vorab Ein- und Ausschlusskriterien festgelegt. Eine Informationsspezialistin führte am 16. April 2024 eine systematische Literaturrecherche in den folgenden Datenbanken durch:

- Ovid MEDLINE,
- Embase.com (Elsevier),
- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) über die Cochrane Library,
- EuropePMC,
- Preprint Citation Index.

Wir kontaktierten medizinische Experten aus dem Fachgebiet und durchsuchten Referenzlisten von Übersichtsarbeiten und relevanten Studien manuell, um weitere Studien zu identifizieren.

Zwei unabhängige Teammitglieder führten die Studienausswahl anhand der vorab festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien durch, zunächst anhand der Abstracts und anschließend anhand der Volltexte. Wir schlossen Studien aus, wenn beide Teammitglieder der Meinung waren, dass sie die Einschlusskriterien nicht erfüllten. Konflikte wurden durch Diskussion gelöst oder ein drittes Teammitglied wurde hinzugezogen. Die Literatursuche erfolgte mithilfe der systematischen Übersichtssoftware DistillerSR<sup>(296)</sup>. Alle Suchergebnisse wurden in einer EndNote®-Datenbank<sup>(297)</sup> erfasst.

Wir verwendeten einen stufenweisen Ansatz für die Einbeziehung verschiedener Studiendesigns, um die besten verfügbaren Evidenzen zu ermitteln. Wir berücksichtigten sowohl RCTs als auch nicht-randomisierte kontrollierte Studien und kontrollierte Kohortenstudien während des Auswahlprozesses. Wenn zu einer Intervention mindestens ein RCT unsere priorisierten Endpunkte berichtete, wurden andere Studientypen – wie etwa Kohortenstudien – bei der Bewertung des Vertrauens der Evidenz für diesen Vergleich nicht weiter berücksichtigt. Wenn wir keine RCTs identifizierten, priorisierten wir Kohortenstudien mit zeitgenössischen Kontrollkohorten gegenüber Kohortenstudien mit historischen Kontrollkohorten.

Aufgrund der sehr niedrigen Evidenz für KQ5 (Interventionen basierend auf dem Nachweis von de-novo HLA-DSAs) haben wir für diese Forschungsfrage zusätzlich unkontrollierte Studiendesigns (einschließlich Fallstudien und Fallserien) einbezogen und am 22. Januar 2025 eine zusätzliche Suche durchgeführt, um Studien bei Erwachsenen (indirekte Evidenz) zu identifizieren. Diese zusätzliche Suche erfolgte unter Verwendung derselben Datenbanken wie oben beschrieben.

Wir haben die relevanten Daten aus allen Studien, die in den Studienausswahlprozess einbezogen wurden, in Evidenztabelle zusammengefasst. Ein Teammitglied extrahierte Studien- und Patient:innencharakteristika sowie Daten zu den priorisierten Endpunkten und ein zweites Teammitglied führte eine Qualitätskontrolle der Daten durch, um die Genauigkeit

und Vollständigkeit zu prüfen. Konflikte wurden durch Diskussion oder Rücksprache mit einem dritten Teammitglied gelöst. Relevante Daten beinhalteten Studiendesign, Sponsoring, Studienpopulation (Land, Alter, Geschlecht, immunologisches Basisrisiko), Interventionen, Kontrollgruppen und relevante Endpunkte (Definition der Ergebnisse, Rohdaten, absolute und relative Effektmaße, wie sie in den Studien berichtet wurden).

Wir bewerteten das Biasrisiko der eingeschlossenen Studien mit dem Cochrane Risk of Bias Tool für RCTs (RoB 2.0)<sup>(298)</sup> und dem Risk Of Bias In Non-randomized Studies of Interventions (ROBINS-I)<sup>(299)</sup> Tool für Kohortenstudien. Wir bewerteten Fallstudien und Fallserien mit den JBI Critical Appraisal Checklists for Case Reports und Case Series<sup>(300)</sup>. Zwei unabhängige Teammitglieder führten die Bewertung des Biasrisikos für jede eingeschlossene Studie durch. Konflikte wurden durch Diskussion oder durch Rücksprache mit einem dritten Teammitglied gelöst.

Wir stellten die extrahierten Daten narrativ in zwei Tabellen dar, in denen die Studienmerkmale und Studienergebnisse detailliert aufgeführt sind. Für jede Forschungsfrage haben wir die Ergebnisse nach Vergleichen sortiert. Das Überleben der Patient:innen und das Transplantatüberleben berichteten wir mittels Hazard Ratios (HR) und deren 95% Konfidenzintervalle (KI). Wenn in den eingeschlossenen Studien keine HR angegeben wurden, schätzten wir die HR und ihren Standardfehler anhand der berichteten Daten (Log-Rank-Test und Anzahl der Patient:innen mit Ereignissen in der Interventions- und Kontrollgruppe). Wenn keine Ergebnisse aus einem Log-Rank-Test angegeben wurden und für andere binäre Endpunkte, berichteten wir die Daten als Odds Ratio (OR) und 95 %- Konfidenzintervall (KI) basierend auf der Anzahl der Ereignisse und der Anzahl der Studienteilnehmer unter Verwendung der von den Studien bereitgestellten Rohdaten im Sinne eines Intention-to-treat (ITT)-Ansatzes. Die Transplantatfunktion wurde als Mittelwert, Standardabweichung und mittlere Differenz mit 95 % KI zwischen den Gruppen angegeben. Wenn in den Studien keine Effektmaße berichtet wurden, führten wir die entsprechenden Berechnungen mit der Statistiksoftware R durch<sup>(301)</sup>.

Eine detaillierte Beschreibung der Ein- und Ausschlusskriterien, der Literaturrecherche, der Studienauswahl, der Bewertung des Biasrisikos und der Datenextraktion finden Sie im Leitlinienreport dieser Leitlinie.

### 4.3 Kritische Bewertung der Evidenz

Wir bewerteten das Vertrauen in die Evidenz (Certainty of Evidence – CoE) für jeden Endpunkt entsprechend den Leitlinien der GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) Working Group<sup>(302)</sup>. Für die Forschungsfragen reihte die Leitliniengruppe die Endpunkte nach ihrer Wichtigkeit auf einer Skala von 1 bis 9 (1 am unwichtigsten für die Entscheidungsfindung – 9 am wichtigsten für die Entscheidungsfindung). Wir führten diese Reihung mittels dem Online-Umfrage-Tool Limesurvey<sup>(303)</sup> in einem zweistufigen Delphi-Prozess durch. Die folgenden Endpunkte wurden als am wichtigsten für die klinische Entscheidungsfindung eingestuft und in die Bewertung der Evidenzsicherheit einbezogen:

- Mortalität,
- Transplantatverlust,
- Funktion der transplantierten Niere/Transplantatfunktion (GFR),
- Inzidenz schwerwiegender unerwünschter Ereignisse,
- Inzidenz von Malignomen,
- Inzidenz von Hospitalisierungen,
- Inzidenz von Infektionen (gesamte Zahl, einschließlich opportunistischer Infektionen),
- Inzidenz von opportunistischen Infektionen,
- Inzidenz von biopsisch gesicherten akuten Abstoßungen,
- Lebensqualität.

Gemäß dem GRADE-Ansatz basiert das Vertrauen in die Evidenz auf fünf Bereichen: Biasrisiko, Ungenauigkeit, Inkonsistenz, Indirektheit und Publikationsbias. Zur Beurteilung der Ungenauigkeit wurde der Konfidenzintervallansatz (CI) verwendet<sup>(304)</sup>. Grenzwerte für relevanten Nutzen bzw. Schaden für Unterschiede zwischen den Gruppen wurden a priori festgelegt und mit der Leitliniengruppe diskutiert. Es wurden folgende Grenzwerte für relevanten Nutzen bzw. Schaden vereinbart:

**Tabelle 5: Grenzwerte für relevanten Nutzen bzw. Schaden**

| Outcome                                                            | Schwellenwert |
|--------------------------------------------------------------------|---------------|
| Mortalität                                                         | 1% pro Jahr   |
| Transplantatverlust                                                | 1% pro Jahr   |
| Transplantatfunktion (GFR)                                         | 5% pro Jahr   |
| Inzidenz von schweren unerwünschten Ereignissen                    | 2.5% pro Jahr |
| Inzidenz von Hospitalisierungen                                    | 5% pro Jahr   |
| Inzidenz von Malignomen                                            | 0.5% pro Jahr |
| Inzidenz von Infektionen (inklusive opportunistischen Infektionen) | 10% pro Jahr  |
| Inzidenz von opportunistischen Infektionen                         | 5% pro Jahr   |
| Inzidenz von biopsisch gesicherten akuten Abstoßungen              | 5% pro Jahr   |

Ein Teammitglied bewertete jede Domäne hinsichtlich der priorisierten Endpunkte, und eine zweite Person kontrollierte alle Entscheidungen auf Nachvollziehbarkeit, Konsistenz und Vollständigkeit. Konflikte lösten wir durch Diskussion oder durch Rücksprache mit einem dritten Teammitglied. Wir verwendeten das Online-Tool GRADEpro<sup>(305)</sup>, um unsere Ergebnisse in Form von Evidenztabelle (Summary of Findings Tabellen – SoF Tabellen) für jeden Vergleich innerhalb der Forschungsfragen darzustellen. Wir legten die SoF Tabellen der Leitliniengruppe vor und integrierten sie in Evidenz-zur-Entscheidungs-Tabellen (Evidence-to-Decision – EtD Tabellen), um einen strukturierten und transparenten Entscheidungsprozess

zu unterstützen. Die SoF Tabellen sind im Anhang des Evidenzreports dieser Leitlinie enthalten.

## 4.4 Strukturierte Konsensfindung

Die strukturierte Konsensfindung erfolgt im Rahmen eines Nominalgruppenverfahrens und einer strukturierten Konsensuskonferenz unter Leitung einer unabhängigen Moderatorin (Monika Nothacker von der AWMF). Eine detaillierte Beschreibung des strukturierten Konsensfindungsprozesses finden Sie im Leitlinienbericht dieser Leitlinie.

## 4.5 Einstufung der Empfehlungen und Festlegung der Konsensstärke

### Festlegung der Empfehlungsstufe

Die Tabelle 6 zeigt die verwendete Einstufung der Empfehlungen. Allein die Empfehlungen 9c und 20 wurden gemäß Tabelle 7 klassifiziert.

**Tabelle 6: Zweistufiges Schema zur Einstufung von Empfehlungen gemäß GRADE**

| Empfehlungsgrad | Beschreibung      | Formulierung                                        | Symbol (optional) |
|-----------------|-------------------|-----------------------------------------------------|-------------------|
| 1               | Starke Empfehlung | Wir empfehlen/wir empfehlen nicht                   | ↑↑ / ↓↓           |
| 2               | Empfehlung        | Wir schlagen vor / wir schlagen vor, dass ... nicht | ↑ / ↓             |

**Tabelle 7: Dreistufiges Schema für die Einstufung von Empfehlungen**

| Empfehlungsgrad | Beschreibung        | Formulierung                                  | Symbol (optional) |
|-----------------|---------------------|-----------------------------------------------|-------------------|
| A               | Starke Empfehlung   | Soll/ soll nicht                              | ↑↑ / ↓↓           |
| B               | Schwache Empfehlung | Sollte / sollte nicht                         | ↑ / ↓             |
| 0               | Empfehlung offen    | Kann berücksichtigt werden/weggelassen werden | ↔                 |

### Feststellung der Stärke des Konsenses

Die Stärke des Konsenses wurde gemäß Tabelle 8 klassifiziert.

**Tabelle 8: Feststellung der Stärke des Konsenses**

| Einstufung der Stärke des Konsenses |                                          |
|-------------------------------------|------------------------------------------|
| Starker Konsens                     | > 95 % der stimmberechtigten Mitglieder  |
| Konsens                             | 75–95 % der stimmberechtigten Mitglieder |
| Mehrheitsbeschluss                  | 50–75 % der stimmberechtigten Mitglieder |
| Kein Beschluss                      | < 50 % der stimmberechtigten Mitglieder  |

## 5 REDAKTIONELLE UNABHÄNGIGKEIT

### 5.1 Leitlinie zur Finanzierung

Diese Leitlinie wurde vom Bundesausschuss der Bundesrepublik Deutschland, Fördernummer 01VSF23007, finanziert.

### 5.2 Beschreibung der Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten

Die Angaben zu den Interessen wurden auf dem durch die AWMF eingerichteten Portal Interessenerklärung Online erhoben und von Prof. Lars Pape auf einen thematischen Bezug zur Leitlinie bewertet. Die Interessen von Prof. Pape wurden von Frau Dr. Monika Nothacker bewertet. Kategorisierung der Interessenkonflikte: Ein geringer Interessenkonflikt bestand bei einzelnen Vorträgen, die von der pharmazeutischen Industrie finanziert wurden, die Immunsuppressiva herstellt. Ein geringer Interessenskonflikt führte zur Übernahme der Leitungsfunktion mit Zustimmung der Leitliniengruppe. Ein moderater Interessenkonflikt bestand in der Tätigkeit als Experte in von der Industrie finanzierten Beiräten, der Verantwortung für von der Industrie finanzierte Studien oder der Beteiligung an einzelnen Unternehmen, die in der Leitlinie verwendete Immunsuppressiva herstellen. Ein hoher Interessenkonflikt wurde durch Eigentumsanteile, eine Beschäftigung in der Industrie und eine bedeutende Beteiligung definiert. Infolgedessen führte ein moderater Interessenkonflikt zu einer Stimmenthaltung. Ein hoher Interessenkonflikt hätte theoretisch zum Ausschluss von der Beratung und Abstimmung über das betreffende Thema geführt (wurde jedoch nicht festgestellt).

Zu den Schutzfaktoren, die zur Vermeidung von Verzerrungen durch Interessenkonflikte eingesetzt wurden, gehörten die pluralistische Zusammensetzung der Leitliniengruppe, die strukturierte Konsensfindung unter Leitung eines neutralen Moderators der AWMF, die Diskussion über Interessen und den Umgang mit Interessenkonflikten zu Beginn der Konsensuskonferenz sowie eine öffentliche Konsultationsfassung.

## 6 VERBREITUNG UND IMPLEMENTIERUNG

### 6.1 Konzept zur Verbreitung und Implementierung

Die erarbeiteten Dokumente [Langversion (deutsch und englisch), Kurzversion und Patientenleitlinie] werden über die große Anzahl an teilnehmenden Fachgesellschaften verbreitet. Zur internationalen Implementierung der Leitlinie wird eine Publikation für eine englischsprachige Fachzeitschrift erstellt. Zudem wird die Leitlinie über fachspezifische Verbünde, wie z.B. ERKNet (European Reference Network für seltene Nierenerkrankungen), IPTA (International Pediatric Transplant Association), ESPN (European Society for Paediatric

Nephrology) bekannt gemacht und durch deren Mitglieder umgesetzt. Die Leitlinie wird auf nationalen und internationalen Kongressen (GPN 2026, ESPN 2026; PITA 2027) vorgestellt. Dies erfolgt ebenfalls über die nationalen und internationalen Patientenverbände.

Die patientenorientierte Fassung wird über die beteiligten Patientenverbände verfügbar gemacht und ist auf den Seiten der AWMF unter der Registernummer 166/007 verfügbar (<https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/166-007>).

## 6.2 Unterstützende Materialien für die Anwendung der Leitlinie

Neben der Langversion in Englisch und Deutsch werden die Empfehlungen für einen schnellen Überblick in einer Kurzversion dargestellt. Außerdem wird eine spezielle Patientenversion bereitgestellt, um die Teilhabe zu fördern.

## 6.3 Diskussion möglicher förderlicher und hinderlicher Faktoren für die Anwendung der Leitlinie

Förderliche Faktoren:

1. Engagement von Spezialisten: Da bei der Erstellung der Leitlinie bereits eine große Zahl an nationalen und internationalen Spezialisten und Expertengruppen beteiligt waren, die mit der pädiatrischen Nierentransplantation vertraut sind, ist die Leitlinie den Experten einerseits bekannt, sie können diese selbst verbreiten.
2. Fokus auf Patientenbedürfnisse: Durch die Patientenbeteiligung und die Berücksichtigung der Bedürfnisse der Patienten bei der Erstellung der Leitlinie wird die Akzeptanz und Anwendung gefördert.
3. Unterstützung durch Fachgesellschaften: Durch die Unterstützung zahlreicher nationaler oder internationaler Fachgesellschaften wird das Vertrauen in die Leitlinie gestärkt und ihre Verbreitung gefördert.
4. Zugang zu spezialisierten Netzwerken: Die Implementierung wird erleichtert, indem die bestehenden Netzwerke, Fachgesellschaften und Zentren für seltene Erkrankungen (wie z.B. IPTA, ESPN, ERKNet), als Plattformen für Schulungen und Informationsaustausch genutzt werden.
5. Kooperationen: Durch die hohe Anzahl an internationalen Experten haben sich neue Kooperationen sowohl international als auch national ergeben. Auch konnten Kollegen, die bisher noch nicht mit allen Aspekten nach NTx vertraut waren, sensibilisiert werden.

Hinderliche Faktoren:

1. Mangel an Bewusstsein: Die Seltenheit der päd. NTx führt zu einem geringen Bewusstsein bezüglich des Kenntnisstands der Erkrankung und somit des Wissens unter den Ärzten, was die Implementierung erschwert.
2. Nationale Leitlinien: In einigen Ländern werden nationale Leitlinien vermutlich nicht durch diese LL ersetzt.

## 6.4 Messkriterien für die Bewertung der Prozess - und / oder Ergebnisqualität der Leitlinie: Qualitätsziele, Qualitätsindikatoren, Bewertung der Prozessqualität

1. Langsamere Verlust der Transplantatfunktion. Ziel: langsamerer Abfall der GFR. Indikator: jährliches Delta GFR.
2. Reduzierte Anzahl an akuten, biopsiebestätigten Abstoßungen. Ziel: Weniger Abstoßungen, Indikator: Anzahl der Abstoßungen pro Jahr.
3. Reduzierter Transplantatverlust. Ziel: Weniger Transplantatverluste. Indikator: Transplantatverluste pro Jahr.
4. Reduktion der Nebenwirkungen / Infektionen / Tumoren nach NTx. Ziel: Reduktion dieser Ereignisse. Indikator: Anzahl der Ereignisse pro Jahr.
5. Reduktion des Auftretens von deNovo DSAs. Ziel: Reduktion des Auftretens von deNovo DSAs. Indikator: Anzahl der Patienten mit deNovo DSAs pro Jahr.

## 7 GÜLTIGKEITSDAUER UND AKTUALISIERUNGSPROZESSE

Die Leitlinie ist im Anschluss an das Publikationsjahr 2026 bis zur nächsten Aktualisierung in 5 Jahren gültig, d. h. bis 31. Dezember 2030. Sofern schon früher neue wissenschaftliche Erkenntnisse bekannt werden, die wichtige Änderungen in einzelnen Empfehlungen zur Folge haben würden, kann auch schon vorzeitig ein partielles Aktualisierungsverfahren eingeleitet bzw. ein Addendum erstellt werden. Kommentare und Hinweise für den Aktualisierungsprozess sind ausdrücklich erwünscht und können an das Leitliniensekretariat gesendet werden.

Datum der letzten Überarbeitung der Leitlinie: **01.12.2025**

Die Leitlinie gilt vom **01.12.2025** bis zum **30.11.2030**.

Die nächste Aktualisierung wird voraussichtlich am **01.12.2030** veröffentlicht.

**Leitliniensekretariat:**

Dr. Stefanie Jeruschke, Universitätsklinikum Essen, Klinik für Kinderheilkunde II,  
stefanie.jeruschke@uk-essen.de

## 8 VERWENDETE ABKÜRZUNGEN

| Abkürzung | Bedeutung                                                                        |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------|
| ABMR      | Antikörper-vermittelte Abstoßung                                                 |
| ADCC      | antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität                                |
| ARD       | absolute Risikodifferenz                                                         |
| AUC       | Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve                                       |
| AWMF      | Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. |
| AZA       | Azathioprin                                                                      |
| BKVyV     | BK Polyomavirus                                                                  |
| BPAR      | bioptisch gesicherte akute Abstoßungsreaktion                                    |
| CABMR     | chronische antikörpervermittelte Abstoßung                                       |
| CERTAIN   | Cooperative European Paediatric Renal Transplant Initiative                      |
| cf        | zellfrei                                                                         |
| CMV       | Cytomegalievirus                                                                 |
| CNI       | Calcineurin-Inhibitor                                                            |
| CO        | 12-Stunden-Talspiegel                                                            |
| CoE       | Vertrauen in die Evidenz                                                         |
| CsA       | Cyclosporin A                                                                    |
| dd        | Spender-abgeleitet                                                               |
| dd-cfDNA  | Spender-abgeleitete zellfreie DNA                                                |
| dn        | de novo                                                                          |
| DNA       | Desoxyribonukleinsäure                                                           |
| DSA       | spenderspezifische Antikörper                                                    |
| EBV       | Epstein-Barr-Virus                                                               |
| EtD       | Evidence-to-Decision                                                             |
| EVR       | Everolimus                                                                       |
| GDG       | Guideline Development Group                                                      |
| GFR       | Glomeruläre Filtrationsrate                                                      |
| GRADE     | Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation                |
| HLA       | humane Leukozyten-Antigene                                                       |
| HLA-DSA   | HLA-Antikörper                                                                   |
| HR        | Hazard Ratio                                                                     |
| IF/TA     | interstitielle Fibrose und tubuläre Atrophie                                     |
| IgG       | Immunglobulin G                                                                  |
| IgM       | Immunglobulin M                                                                  |
| IL2RAB    | Interleukin-2-Rezeptor-Antikörper                                                |



|       |                                  |
|-------|----------------------------------|
| IL2RA | Interleukin-2-Rezeptorantagonist |
|-------|----------------------------------|

| Abkürzung  | Bedeutung                                          |
|------------|----------------------------------------------------|
| ITT        | Intention-to-treat                                 |
| IVIG       | intravenöses Immunglobulin                         |
| KDIGO      | Kidney Disease Improving Global Outcomes           |
| KI         | Konfidenzintervall                                 |
| KI         | Künstliche Intelligenz                             |
| KQ         | Konsensus Frage                                    |
| LSAB-Assay | Luminex Single Antigen Bead-Assay                  |
| MD         | mittlere Differenz                                 |
| MFI        | mittlere Fluoreszenzintensität                     |
| MMF        | Mycophenolatmofetil                                |
| MPA        | Mycophenolsäure                                    |
| mTOR       | Mammaliensches Zielmolekül von Rapamycin           |
| mTORi      | Inhibitoren des mTOR Signalwegs                    |
| NTx        | Nierentransplantation                              |
| OR         | Odds Ratio                                         |
| PB         | Protokollbiopsien                                  |
| PF         | Plasmapherese                                      |
| PRA        | Panel-reaktive Antikörper                          |
| PTLD       | posttransplantative lymphoproliferative Erkrankung |
| rATG       | Kaninchen-Thymocyten-Globulin                      |
| RCT        | randomisierte kontrollierte Studie                 |
| RR         | relatives Risiko                                   |
| SAE        | schwerwiegende unerwünschte Ereignisse             |
| SoF        | Zusammenfassungstabelle                            |
| SRL        | Sirolimus                                          |
| TAC        | Tacrolimus                                         |
| TCMR       | T-Zell-vermittelte Abstoßung                       |
| TDM        | therapeutisches Drug Monitoring                    |
| TTS        | Transplantation Society                            |
| TTV        | Torque Teno Virus                                  |
| Tvis       | virusspezifische T-Zellen                          |

## 9 LITERATURVERZEICHNIS

1. Baghai Arassi M, Feißt M, Krupka K, Awan A, Benetti E, Düzova A, Guzzo I, Kim JJ, Kranz B, Litwin M, Oh J, Büscher A, Pape L, Peruzzi L, Shenoy M, Testa S, Weber LT, Zieg J, Höcker B, Fichtner A, Tönshoff B; Cooperative European Pediatric Renal Transplant Initiative Research Network. Age-Related Differences in Rejection Rates, Infections, and Tacrolimus Exposure in Pediatric Kidney Transplant Recipients in the CERTAIN Registry. *Kidney Int Rep.* 2024 Sep 2;9(11):3265-3277. doi: 10.1016/j.ekir.2024.08.025. PMID: 39534206; PMCID: PMC11551099.
2. Fichtner A, Gauché L, Süsal C, Tran TH, Waldherr R, Krupka K, Guzzo I, Carraro A, Oh J, Zirngibl M, Weitz M, König J, Büscher A, Berta L, Simon T, Awan A, Rusai K, Topaloglu R, Peruzzi L, Printza N, Kim JJ, Weber LT, Melk A, Pape L, Rieger S, Patry C, Höcker B, Tönshoff B; CERTAIN study group. Incidence, risk factors, management strategies, and outcomes of antibody-mediated rejection in pediatric kidney transplant recipients-a multicenter analysis of the Cooperative European Paediatric Renal Transplant Initiative (CERTAIN). *Pediatr Nephrol.* 2025 Feb;40(2):491-503. doi: 10.1007/s00467-024-06487-2. Epub 2024 Sep 16. PMID: 39283519; PMCID: PMC11666708.
3. Webster AC, Ruster LP, McGee R, Matheson SL, Higgins GY, Willis NS, Chapman JR, Craig JC. Interleukin 2 receptor antagonists for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Jan 20;2010(1):CD003897. doi: 10.1002/14651858.CD003897.pub3. PMID: 20091551; PMCID: PMC7154335.
4. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2009 Nov;9 Suppl 3:S1-155. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02834.x. PMID: 19845597.
5. Hellemans R, Bosmans JL, Abramowicz D. Induction Therapy for Kidney Transplant Recipients: Do We Still Need Anti-IL2 Receptor Monoclonal Antibodies? *Am J Transplant.* 2017 Jan;17(1):22-27. doi: 10.1111/ajt.13884. Epub 2016 Jul 5. PMID: 27223882; PMCID: PMC5215533.
6. Höcker B, Kovarik JM, Daniel V, Opelz G, Fehrenbach H, Holder M, Hoppe B, Hoyer P, Jungraithmayr TC, Köpf-Shakib S, Laube GF, Müller-Wiefel DE, Offner G, Plank C, Schröder M, Weber LT, Zimmerhackl LB, Tönshoff B. Pharmacokinetics and immunodynamics of basiliximab in pediatric renal transplant recipients on mycophenolate mofetil comedication. *Transplantation.* 2008 Nov 15;86(9):1234-40. doi: 10.1097/TP.0b013e318188ae18. PMID: 19005405.
7. Grenda R, Watson A, Trompeter R, Tönshoff B, Jaray J, Fitzpatrick M, Murer L, Vondrak K, Maxwell H, Van Damme-Lombaerts R, Loirat C, Mor E, Cochat P, Milford DV, Brown M, Webb NJA. A randomized trial to assess the impact of early steroid withdrawal on growth in pediatric renal transplantation: the TWIST study. *Am J Transplant.* 2010 Apr;10(4):828-836. doi: 10.1111/j.1600-6143.2010.03047.x. PMID: 20420639.
8. Offner G, Tönshoff B, Höcker B, Krauss M, Bulla M, Cochat P, Fehrenbach H, Fischer W, Foulard M, Hoppe B, Hoyer PF, Jungraithmayr TC, Klaus G, Latta K, Leichter H, Mihatsch MJ, Misselwitz J, Montoya C, Müller-Wiefel DE, Neuhaus TJ, Pape L, Querfeld U, Plank C, Schwarke D, Wygoda S, Zimmerhackl LB. Efficacy and safety of basiliximab in pediatric renal transplant patients receiving cyclosporine, mycophenolate mofetil, and steroids. *Transplantation.* 2008 Nov 15;86(9):1241-8. doi: 10.1097/TP.0b013e318188af15. PMID: 19005406.
9. Webb NJ, Prokurat S, Vondrak K, Watson AR, Hughes DA, Marks SD, Moghal NE, Fitzpatrick MM, Milford DV, Saleem MA, Jones CA, Friman S, Van Damme-Lombaerts R, Janssen F, Hamer C, Rhodes S. Multicentre prospective randomised trial of tacrolimus, azathioprine and

- prednisolone with or without basiliximab: two-year follow-up data. *Pediatr Nephrol.* 2009 Jan;24(1):177-82. doi: 10.1007/s00467-008-0931-x. Epub 2008 Aug 8. PMID: 18688657.
10. Shemshadi M, Hoseini R, Zareh R, Otukesh H. Use of Basiliximab with the Standard Immunosuppressive Protocol in Pediatric Renal Transplantation: A Double-Blind Randomized Clinical Trial. *Int J Organ Transplant Med.* 2020;11(1):8-14. PMID: 33324473; PMCID: PMC7724772.
  11. Duzova A, Buyan N, Bakkaloglu M, Dalgic A, Soylemezoglu O, Besbas N, Bakkaloglu A. Triple immunosuppression with or without basiliximab in pediatric renal transplantation: acute rejection rates at one year. *Transplant Proc.* 2003 Dec;35(8):2878-80. doi: 10.1016/j.transproceed.2003.10.087. PMID: 14697926.
  12. Michael M, Minard CG, Kale AS, Brewer ED. Outcomes of two-drug maintenance immunosuppression for pediatric renal transplantation: 10-yr follow-up in a single center. *Pediatr Transplant.* 2016 Feb;20(1):49-58. doi: 10.1111/petr.12627. Epub 2015 Nov 2. PMID: 26916966.
  13. Baron PW, Ojogho ON, Yorgin P, Sahney S, Cutler D, Ben-Youssef R, Baqai W, Weissman J, Franco E, Zuppan C, Concepcion W. Comparison of outcomes with low-dose anti-thymocyte globulin, basiliximab or no induction therapy in pediatric kidney transplant recipients: a retrospective study. *Pediatr Transplant.* 2008 Feb;12(1):32-9. doi: 10.1111/j.1399-3046.2007.00764.x. PMID: 18186886.
  14. Ojogho O, Sahney S, Cutler D, Baron PW, Abdelhalim FM, James S, Zuppan C, Franco E, Concepcion W. Mycophenolate mofetil in pediatric renal transplantation: non-induction vs. induction with basiliximab. *Pediatr Transplant.* 2005 Feb;9(1):80-3. doi: 10.1111/j.1399-3046.2005.00267.x. PMID: 15667617.
  15. Mincham CM, Wong G, Teixeira-Pinto A, Kennedy S, Alexander S, Larkins N, Lim WH. Induction Therapy, Rejection, and Graft Outcomes in Pediatric and Adolescent Kidney Transplant Recipients. *Transplantation.* 2017 Sep;101(9):2146-2151. doi: 10.1097/TP.0000000000001577. PMID: 28832451.
  16. Sharifian M, Arad B, Simfroosh N, Basiri A, Otukesh H, Esfandiar N. Effects of interleukin 2 receptor blockers on patient and graft survival in renal-transplanted children. *Nephrourol Mon.* 2014 Jul 5;6(4):e18641. doi: 10.5812/numonthly.18641. PMID: 25695021; PMCID: PMC4317716.
  17. Brunkhorst LC, Fichtner A, Höcker B, Burmeister G, Ahlenstiel-Grunow T, Krupka K, Bald M, Zapf A, Tönshoff B, Pape L. Efficacy and Safety of an Everolimus- vs. a Mycophenolate Mofetil-Based Regimen in Pediatric Renal Transplant Recipients. *PLoS One.* 2015 Sep 25;10(9):e0135439. doi: 10.1371/journal.pone.0135439. PMID: 26407177; PMCID: PMC4583261.
  18. Grenda R, Watson A, Vondrak K, Webb NJ, Beattie J, Fitzpatrick M, Saleem MA, Trompeter R, Milford DV, Moghal NE, Hughes D, Perner F, Friman S, Van Damme-Lombaerts R, Janssen F. A prospective, randomized, multicenter trial of tacrolimus-based therapy with or without basiliximab in pediatric renal transplantation. *Am J Transplant.* 2006 Jul;6(7):1666-72. doi: 10.1111/j.1600-6143.2006.01367.x. PMID: 16827869.
  19. Sampaio MS, Poommipanit N, Kuo HT, Reddy PN, Cho YW, Shah T, Bunnapradist S. Induction therapy in pediatric kidney transplant recipients discharged with a triple drug immunosuppressive regimen. *Pediatr Transplant.* 2010 Sep 1;14(6):770-8. doi: 10.1111/j.1399-3046.2010.01335.x. Epub 2010 May 3. PMID: 20477974.
  20. Billing H, Burmeister G, Plotnicki L, Ahlenstiel T, Fichtner A, Sander A, Höcker B, Tönshoff B, Pape L. Longitudinal growth on an everolimus- versus an MMF-based steroid-free

- immunosuppressive regimen in paediatric renal transplant recipients. *Transpl Int*. 2013 Sep;26(9):903-9. doi: 10.1111/tri.12148. Epub 2013 Jul 19. PMID: 23865768.
21. Moudgil A, Martz K, Stablein DM, Puliya DP. Variables affecting estimated glomerular filtration rate after renal transplantation in children: a NAPRTCS data analysis. *Pediatr Transplant*. 2010 Mar;14(2):288-94. doi: 10.1111/j.1399-3046.2009.01222.x. Epub 2009 Aug 3. PMID: 19686443.
  22. Pape L, Strehlau J, Henne T, Latta K, Nashan B, Ehrich JH, Klempnauer J, Offner G. Single centre experience with basiliximab in paediatric renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2002 Feb;17(2):276-80. doi: 10.1093/ndt/17.2.276. PMID: 11812879.
  23. Martinez-Mier G, Enriquez-De Los Santos H, Méndez-López MT, Avila-Pardo SF, Budar-Fernandez LF, Gonzalez-Velazquez F. Rejection is a strong graft survival predictor in live donor pediatric renal transplantation using cyclosporine, mycophenolate mofetil, and steroids: 5-year outcomes in a single Mexican center. *Transplant Proc*. 2013 May;45(4):1442-4. doi: 10.1016/j.transproceed.2013.02.044. PMID: 23726592.
  24. Woodle ES, First MR, Pirsch J, Shihab F, Gaber AO, Van Veldhuisen P; Astellas Corticosteroid Withdrawal Study Group. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial comparing early (7 day) corticosteroid cessation versus long-term, low-dose corticosteroid therapy. *Ann Surg*. 2008 Oct;248(4):564-77. doi: 10.1097/SLA.0b013e318187d1da. PMID: 18936569.
  25. Brennan DC, Daller JA, Lake KD, Cibrik D, Del Castillo D; Thymoglobulin Induction Study Group. Rabbit antithymocyte globulin versus basiliximab in renal transplantation. *N Engl J Med*. 2006 Nov 9;355(19):1967-77. doi: 10.1056/NEJMoa060068. PMID: 17093248.
  26. Noël C, Abramowicz D, Durand D, Mourad G, Lang P, Kessler M, Charpentier B, Touchard G, Berthouix F, Merville P, Ouali N, Squifflet JP, Bayle F, Wissing KM, Hazzan M. Daclizumab versus antithymocyte globulin in high-immunological-risk renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol*. 2009 Jun;20(6):1385-92. doi: 10.1681/ASN.2008101037. Epub 2009 May 21. PMID: 19470677; PMCID: PMC2689909.
  27. Tian JH, Wang X, Yang KH, Liu AP, Luo XF, Zhang J. Induction with and without antithymocyte globulin combined with cyclosporine/tacrolimus-based immunosuppression in renal transplantation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Transplant Proc*. 2009 Nov;41(9):3671-6. doi: 10.1016/j.transproceed.2009.06.184. PMID: 19917365.
  28. Liu Y, Zhou P, Han M, Xue CB, Hu XP, Li C. Basiliximab or antithymocyte globulin for induction therapy in kidney transplantation: a meta-analysis. *Transplant Proc*. 2010 Jun;42(5):1667-70. doi: 10.1016/j.transproceed.2010.02.088. PMID: 20620496.
  29. Malvezzi P, Jouve T, Rostaing L. Induction by anti-thymocyte globulins in kidney transplantation: a review of the literature and current usage. *J Nephropathol*. 2015 Oct;4(4):110-5. doi: 10.12860/jnp.2015.21. Epub 2015 Oct 1. PMID: 26457257; PMCID: PMC4596294.
  30. Yin H, Xu Y, Zhang Q, Xue WR, Zhang ZJ, Zeng S, Hu XP. [Safety and efficacy of preoperative induction therapy using a single high dose ATG-F in renal transplantation: a meta-analysis of randomized controlled trials]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2016 Jun 14;96(22):1773-7. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.22.013. PMID: 27356647.
  31. Morgan RD, O'Callaghan JM, Knight SR, Morris PJ. Alemtuzumab induction therapy in kidney transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Transplantation*. 2012 Jun 27;93(12):1179-88. doi: 10.1097/TP.0b013e318257ad41. PMID: 22660659.
  32. Cherikh WS, Kauffman HM, McBride MA, Maghirang J, Swinnen LJ, Hanto DW. Association of the type of induction immunosuppression with posttransplant lymphoproliferative disorder, graft survival, and patient survival after primary kidney transplantation. *Transplantation*. 2003 Nov 15;76(9):1289-93. doi: 10.1097/01.TP.0000100826.58738.2B. PMID: 14627905.

33. Opelz G, Naujokat C, Daniel V, Terness P, Döhler B. Disassociation between risk of graft loss and risk of non-Hodgkin lymphoma with induction agents in renal transplant recipients. *Transplantation*. 2006 May 15;81(9):1227-33. doi: 10.1097/01.tp.0000219817.18049.36. PMID: 16699447.
34. Lim WH, Turner RM, Chapman JR, Ma MK, Webster AC, Craig JC, Wong G. Acute rejection, T-cell-depleting antibodies, and cancer after transplantation. *Transplantation*. 2014 Apr 27;97(8):817-25. doi: 10.1097/01.TP.0000442773.38510.32. PMID: 24521777.
35. Lentine KL, Schnitzler MA, Xiao H, Brennan DC. Long-term safety and efficacy of antithymocyte globulin induction: use of integrated national registry data to achieve ten-year follow-up of 10-10 Study participants. *Trials*. 2015 Aug 19;16:365. doi: 10.1186/s13063-015-0891-y. Erratum in: *Trials*. 2015 Sep 16;16:412. doi: 10.1186/s13063-015-0940-6. PMID: 26285695; PMCID: PMC4545548.
36. Hellemans R, Hazzan M, Durand D, Mourad G, Lang P, Kessler M, Charpentier B, Touchard G, Berthoux F, Merville P, Ouali N, Squifflet JP, Bayle F, Wissing KM, Noël C, Abramowicz D. Daclizumab Versus Rabbit Antithymocyte Globulin in High-Risk Renal Transplants: Five-Year Follow-up of a Randomized Study. *Am J Transplant*. 2015 Jul;15(7):1923-32. doi: 10.1111/ajt.13191. Epub 2015 Feb 23. PMID: 25707875.
37. Abou-Jaoude MM, Ghantous I, Almawi WY. Comparison of daclizumab, an interleukin 2 receptor antibody, to anti-thymocyte globulin-Fresenius induction therapy in kidney transplantation. *Mol Immunol*. 2003 Jul;39(17-18):1083-8. doi: 10.1016/s0161-5890(03)00072-5. PMID: 12835081.
38. Charpentier B, Rostaing L, Berthoux F, Lang P, Civati G, Touraine JL, Squifflet JP, Vialtel P, Abramowicz D, Mourad G, Wolf P, Cassuto E, Moulin B, Rifle G, Pruna A, Merville P, Mignon F, Legendre C, Le Pogamp P, Lebranchu Y, Toupance O, Hurault De Ligny B, Touchard G, Olmer M, Purgus R, Pouteil-Noble C, Glotz D, Bourbigot B, Leski M, Wauters JP, Kessler M. A three-arm study comparing immediate tacrolimus therapy with antithymocyte globulin induction therapy followed by tacrolimus or cyclosporine A in adult renal transplant recipients. *Transplantation*. 2003 Mar 27;75(6):844-51. doi: 10.1097/01.TP.0000056635.59888.EF. PMID: 12660513.
39. Cantarovich D, Rostaing L, Kamar N, Ducloux D, Saint-Hillier Y, Mourad G, Garrigue V, Wolf P, Ellero B, Cassuto E, Albano L, Völz A, Souillou JP; FRANCIA Study Trial Investigators Group. Early corticosteroid avoidance in kidney transplant recipients receiving ATG-F induction: 5-year actual results of a prospective and randomized study. *Am J Transplant*. 2014 Nov;14(11):2556-64. doi: 10.1111/ajt.12866. Epub 2014 Sep 19. PMID: 25243534.
40. Sureshkumar KK, Thai NL, Hussain SM, Ko TY, Marcus RJ. Influence of induction modality on the outcome of deceased donor kidney transplant recipients discharged on steroid-free maintenance immunosuppression. *Transplantation*. 2012 Apr 27;93(8):799-805. doi: 10.1097/TP.0b013e3182472898. PMID: 22290269.
41. Mota C, Martins L, Costa T, Dias L, Almeida M, Santos J, Faria MS, Henriques AC, Almeida R. Nineteen years of experience utilizing anti-T-Lymphocyte globulin induction in pediatric kidney transplantation. *Ann Transplant*. 2010 Oct-Dec;15(4):84-91. PMID: 21183882.
42. Puliyaanda DP, Stablein DM, Dharnidharka VR. Younger age and antibody induction increase the risk for infection in pediatric renal transplantation: a NAPRTCS report. *Am J Transplant*. 2007 Mar;7(3):662-6. doi: 10.1111/j.1600-6143.2006.01675.x. Epub 2007 Jan 22. PMID: 17250558.
43. Jones-Hughes T, Snowsill T, Haasova M, Coelho H, Crathorne L, Cooper C, Mujica-Mota R, Peters J, Varley-Campbell J, Huxley N, Moore J, Allwood M, Lowe J, Hyde C, Hoyle M, Bond M, Anderson R. Immunosuppressive therapy for kidney transplantation in adults: a systematic

- review and economic model. *Health Technol Assess*. 2016 Aug;20(62):1-594. doi: 10.3310/hta20620. PMID: 27578428; PMCID: PMC5018688.
44. Cransberg K, Marlies Cornelissen EA, Davin JC, Van Hoeck KJ, Lilien MR, Stijnen T, Nauta J. Improved outcome of pediatric kidney transplantations in the Netherlands -- effect of the introduction of mycophenolate mofetil? *Pediatr Transplant*. 2005 Feb;9(1):104-11. doi: 10.1111/j.1399-3046.2005.00271.x. PMID: 15667622.
  45. Almasi-Hashiani A, Rajaeefard A, Hassanzade J, Salahi H, Mehrabani D, Khedmati E. Graft survival rate in pediatric renal transplantation: a single center experience. *Pakistan Journal of Medical Sciences*. 2012;28(5):9.
  46. Jungraithmayr TC, Wiesmayr S, Staskewitz A, Kirste G, Bulla M, Fehrenbach H, Dippell J, Greiner C, Griebel M, Helmchen U, Klaus G, Leichter HE, Mihatsch MJ, Michalk DV, Misselwitz J, Plank C, Tönshoff B, Weber LT, Zimmerhackl LB; German Pediatric Renal Transplantation Study Group. Five-year outcome in pediatric patients with mycophenolate mofetil-based renal transplantation. *Transplantation*. 2007 Apr 15;83(7):900-5. doi: 10.1097/01.tp.0000258587.70166.87. PMID: 17460560.
  47. Ojogho ON, Sahney S, Cutler D, Baron PW, Abdelhalim FM, Hasan SM, Concepcion W. Mycophenolate mofetil without antibody induction in pediatric renal transplantation. *Transplant Proc*. 2002 Aug;34(5):1953-4. doi: 10.1016/s0041-1345(02)03135-4. PMID: 12176641.
  48. Velez C, Zuluaga G, Ocampo C, Aristizabal A, Serna LM, Serrano Gayubo AK, Florez JA, Zuleta JJ, Vanegas Ruiz JJ. Clinical description and evolution of renal transplant pediatric patients treated with alemtuzumab. *Transplant Proc*. 2011 Nov;43(9):3350-4. doi: 10.1016/j.transproceed.2011.09.101. PMID: 22099794.
  49. Garcia CD, Schneider L, Barros VR, Guimarães PC, Garcia VD. Pediatric renal transplantation under tacrolimus or cyclosporine immunosuppression and basiliximab induction. *Transplant Proc*. 2002 Nov;34(7):2533-4. doi: 10.1016/s0041-1345(02)03475-9. PMID: 12431513.
  50. Staskewitz A, Kirste G, Tönshoff B, Weber LT, Böswald M, Burghard R, Helmchen U, Brandis M, Zimmerhackl LB. Mycophenolate mofetil in pediatric renal transplantation without induction therapy: results after 12 months of treatment. German Pediatric Renal Transplantation Study Group. *Transplantation*. 2001 Mar 15;71(5):638-44. doi: 10.1097/00007890-200103150-00010. PMID: 11292293.
  51. Jungraithmayr T, Staskewitz A, Kirste G, Böswald M, Bulla M, Burghard R, Dippell J, Greiner C, Helmchen U, Klare B, Klaus G, Leichter HE, Mihatsch MJ, Michalk DV, Misselwitz J, Plank C, Quersfeld U, Weber LT, Wiesel M, Tönshoff B, Zimmerhackl LB; German Pediatric Renal Transplantation Study Group. Pediatric renal transplantation with mycophenolate mofetil-based immunosuppression without induction: results after three years. *Transplantation*. 2003 Feb 27;75(4):454-61. doi: 10.1097/01.TP.0000045748.95874.64. PMID: 12605109.
  52. Otukesh H, Sharifian M, Basiri A, Simfroosh N, Hoseini R, Sedigh N, Golnari P, Rezai M, Fereshtenejad M. Mycophenolate mofetil in pediatric renal transplantation. *Transplant Proc*. 2005 Sep;37(7):3012-5. doi: 10.1016/j.transproceed.2005.08.030. PMID: 16213289.
  53. Filler G, Webb NJ, Milford DV, Watson AR, Gellermann J, Tyden G, Grenda R, Vondrak K, Hughes D, Offner G, Griebel M, Brekke IB, McGraw M, Balzar E, Friman S, Trompeter R. Four-year data after pediatric renal transplantation: a randomized trial of tacrolimus vs. cyclosporin microemulsion. *Pediatr Transplant*. 2005 Aug;9(4):498-503. doi: 10.1111/j.1399-3046.2005.00334.x. PMID: 16048603.
  54. Trompeter R, Filler G, Webb NJ, Watson AR, Milford DV, Tyden G, Grenda R, Janda J, Hughes D, Ehrich JH, Klare B, Zacchello G, Bjorn Brekke I, McGraw M, Perner F, Ghio L, Balzar E, Friman S, Gusmano R, Stolpe J. Randomized trial of tacrolimus versus cyclosporin

- microemulsion in renal transplantation. *Pediatr Nephrol.* 2002 Mar;17(3):141-9. doi: 10.1007/s00467-001-0795-9. PMID: 11956848.
55. Filler G, Trompeter R, Webb NJ, Watson AR, Milford DV, Tyden G, Grenda R, Janda J, Hughes D, Offner G, Klare B, Zacchello G, Brekke IB, McGraw M, Perner F, Ghio L, Balzar E, Friman S, Gusmano R, Stolpe J. One-year glomerular filtration rate predicts graft survival in pediatric renal recipients: a randomized trial of tacrolimus vs cyclosporine microemulsion. *Transplant Proc.* 2002 Aug;34(5):1935-8. doi: 10.1016/s0041-1345(02)03128-7. PMID: 12176634.
  56. Kizilbash SJ, Rheault MN, Bangdiwala A, Matas A, Chinnakotla S, Chavers BM. Infection rates in tacrolimus versus cyclosporine-treated pediatric kidney transplant recipients on a rapid discontinuation of prednisone protocol: 1-year analysis. *Pediatr Transplant.* 2017 Jun;21(4):10.1111/petr.12919. doi: 10.1111/petr.12919. Epub 2017 Mar 31. PMID: 28371243; PMCID: PMC5423828.
  57. Neu AM, Ho PL, Fine RN, Furth SL, Fivush BA. Tacrolimus vs. cyclosporine A as primary immunosuppression in pediatric renal transplantation: a NAPRTCS study. *Pediatr Transplant.* 2003 Jun;7(3):217-22. doi: 10.1034/j.1399-3046.2003.00079.x. PMID: 12756047.
  58. Höcker B, van Gelder T, Martin-Govantes J, Machado P, Tedesco H, Rubik J, Dehennault M, Garcia Meseguer C, Tönshoff B; FDCC Study Group. Comparison of MMF efficacy and safety in paediatric vs. adult renal transplantation: subgroup analysis of the randomised, multicentre FDCC trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2011 Mar;26(3):1073-9. doi: 10.1093/ndt/gfq450. Epub 2010 Jul 28. PMID: 20670958.
  59. Lancia P, Aurich B, Ha P, Maisin A, Baudouin V, Jacqz-Aigrain E. Adverse Events under Tacrolimus and Cyclosporine in the First 3 Years Post-Renal Transplantation in Children. *Clin Drug Investig.* 2018 Feb;38(2):157-171. doi: 10.1007/s40261-017-0594-0. PMID: 29236209.
  60. Aoun B, Decramer S, Vitkevicius R, Wannous H, Bandin F, Azema C, Callard P, Brocheriou I, Ulinski T. Protocol biopsies in pediatric renal transplant recipients on cyclosporine versus tacrolimus-based immunosuppression. *Pediatr Nephrol.* 2013 Mar;28(3):493-8. doi: 10.1007/s00467-012-2330-6. Epub 2012 Oct 31. PMID: 23111894.
  61. Mericq V, Salas P, Pinto V, Cano F, Reyes L, Brown K, Gonzalez M, Michea L, Delgado I, Delucchi A. Steroid withdrawal in pediatric kidney transplant allows better growth, lipids and body composition: a randomized controlled trial. *Horm Res Paediatr.* 2013;79(2):88-96. doi: 10.1159/000347024. Epub 2013 Feb 14. PMID: 23429258.
  62. Sarwal MM, Ettenger RB, Dharnidharka V, Benfield M, Mathias R, Portale A, McDonald R, Harmon W, Kershaw D, Vehaskari VM, Kamil E, Baluarte HJ, Warady B, Tang L, Liu J, Li L, Naesens M, Sigdel T, Waskerwitz J, Salvatierra O. Complete steroid avoidance is effective and safe in children with renal transplants: a multicenter randomized trial with three-year follow-up. *Am J Transplant.* 2012 Oct;12(10):2719-29. doi: 10.1111/j.1600-6143.2012.04145.x. Epub 2012 Jun 13. PMID: 22694755; PMCID: PMC3681527.
  63. Li L, Chang A, Naesens M, Kambham N, Waskerwitz J, Martin J, Wong C, Alexander S, Grimm P, Concepcion W, Salvatierra O, Sarwal MM. Steroid-free immunosuppression since 1999: 129 pediatric renal transplants with sustained graft and patient benefits. *Am J Transplant.* 2009 Jun;9(6):1362-72. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02640.x. Epub 2009 May 13. PMID: 19459814; PMCID: PMC2724986.
  64. Riad S, Jackson S, Chinnakotla S, Verghese P. Primary pediatric live-donor-kidney transplant-recipients' outcomes by immunosuppression induction received in the United States. *Pediatr Transplant.* 2021 Aug;25(5):e13925. doi: 10.1111/petr.13925. Epub 2020 Dec 17. PMID: 33333629.
  65. Riad S, Jackson S, Chinnakotla S, Verghese P. Primary pediatric deceased-donor kidney transplant recipients outcomes by immunosuppression induction received in the United States.

- Pediatr Transplant. 2021 Aug;25(5):e13928. doi: 10.1111/petr.13928. Epub 2020 Dec 12. PMID: 33314638.
66. Delucchi A, Valenzuela M, Lillo AM, Guerrero JL, Cano F, Azocar M, Zambrano P, Salas P, Pinto V, Ferrario M, Rodríguez J, Cavada G. Early steroid withdrawal in pediatric renal transplant: five years of follow-up. *Pediatr Nephrol.* 2011 Dec;26(12):2235-44. doi: 10.1007/s00467-011-1934-6. Epub 2011 Jun 22. PMID: 21695450.
  67. Nehus E, Goebel J, Abraham E. Outcomes of steroid-avoidance protocols in pediatric kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2012 Dec;12(12):3441-8. doi: 10.1111/j.1600-6143.2012.04278.x. Epub 2012 Sep 20. PMID: 22994143.
  68. Delucchi B A, Valenzuela A M, Ferrario B M, Lillo D AM, Guerrero G JL, Rodríguez S E, Cano Sch F, Cavada Ch G, Godoy L J, Rodríguez H J, González G G, Buckel B E, Contreras M L. Retiro precoz de esteroides en la inmunosupresión del trasplante renal pediátrico [Early steroid withdrawal in pediatric renal transplantation]. *Rev Med Chil.* 2006 Nov;134(11):1393-401. Spanish. doi: 10.4067/s0034-98872006001100006. Epub 2007 Jan 2. PMID: 17277852.
  69. Weaver DJ Jr, Selewski D, Janjua H, Iorember F. Improved cardiovascular risk factors in pediatric renal transplant recipients on steroid avoidance immunosuppression: A study of the Midwest Pediatric Nephrology Consortium. *Pediatr Transplant.* 2016 Feb;20(1):59-67. doi: 10.1111/petr.12633. Epub 2015 Nov 20. PMID: 26585354.
  70. Li L, Weintraub L, Concepcion W, Martin JP, Miller K, Salvatierra O, Sarwal MM. Potential influence of tacrolimus and steroid avoidance on early graft function in pediatric renal transplantation. *Pediatr Transplant.* 2008 Sep;12(6):701-7. doi: 10.1111/j.1399-3046.2007.00884.x. Epub 2007 Dec 26. PMID: 18179640.
  71. Verghese PS, Chinnakotla S, Berglund D, Matas AJ, Chavers B. Re-hospitalization after pediatric kidney transplant: A single-center study. *Pediatr Transplant.* 2020 Aug;24(5):e13717. doi: 10.1111/petr.13717. Epub 2020 May 24. PMID: 32447837.
  72. Bhakta N, Marik J, Malekzadeh M, Gjertson D, Ettenger R. Can pediatric steroid-free renal transplantation improve growth and metabolic complications? *Pediatr Transplant.* 2008 Dec;12(8):854-61. doi: 10.1111/j.1399-3046.2008.00928.x. Epub 2008 May 14. PMID: 18482211.
  73. Mosaad AM, Hamdy AF, Hassan NM, Donia AF, Gheith O, Salem Mel-S, El-Shahawy el-ML, Bakr MA, Ghoneim MA. Evaluation of growth in low-body-weight kidney transplant Egyptian children: 25-year experience. *J Nephrol.* 2012 May-Jun;25(3):363-72. doi: 10.5301/jn.5000012. PMID: 22081295.
  74. Naesens M, Salvatierra O, Benfield M, Ettenger RB, Dharnidharka V, Harmon W, Mathias R, Sarwal MM; SNS01-NIH-CCTPT Multicenter Trial. Subclinical inflammation and chronic renal allograft injury in a randomized trial on steroid avoidance in pediatric kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2012 Oct;12(10):2730-43. doi: 10.1111/j.1600-6143.2012.04144.x. Epub 2012 Jun 13. PMID: 22694733; PMCID: PMC3459071.
  75. Nehus EJ, Liu C, Lu B, Macaluso M, Kim MO. Graft survival of pediatric kidney transplant recipients selected for de novo steroid avoidance-a propensity score-matched study. *Nephrol Dial Transplant.* 2017 Aug 1;32(8):1424-1431. doi: 10.1093/ndt/gfx193. PMID: 28810723; PMCID: PMC6251591.
  76. Webb NJ, Douglas SE, Rajai A, Roberts SA, Grenda R, Marks SD, Watson AR, Fitzpatrick M, Vondrak K, Maxwell H, Jaray J, Van Damme-Lombaerts R, Milford DV, Godefroid N, Cochat P, Ognjanovic M, Murer L, McCulloch M, Tönshoff B. Corticosteroid-free Kidney Transplantation Improves Growth: 2-Year Follow-up of the TWIST Randomized Controlled Trial. *Transplantation.* 2015 Jun;99(6):1178-85. doi: 10.1097/TP.0000000000000498. PMID: 25539467.



77. Tönshoff B, Tedesco-Silva H, Ettenger R, Christian M, Bjerre A, Dello Strologo L, Marks SD, Pape L, Veldandi U, Lopez P, Cousin M, Pandey P, Meier M. Three-year outcomes from the CRADLE study in de novo pediatric kidney transplant recipients receiving everolimus with reduced tacrolimus and early steroid withdrawal. *Am J Transplant*. 2021 Jan;21(1):123-137. doi: 10.1111/ajt.16005. Epub 2020 Jun 27. PMID: 32406111.
78. Höcker B, Zencke S, Pape L, Krupka K, Köster L, Fichtner A, Dello Strologo L, Guzzo I, Topaloglu R, Kranz B, König J, Bald M, Webb NJ, Noyan A, Dursun H, Marks S, Ozcakar ZB, Thiel F, Billing H, Pohl M, Fehrenbach H, Schnitzler P, Bruckner T, Ahlenstiel-Grunow T, Tönshoff B. Impact of Everolimus and Low-Dose Cyclosporin on Cytomegalovirus Replication and Disease in Pediatric Renal Transplantation. *Am J Transplant*. 2016 Mar;16(3):921-9. doi: 10.1111/ajt.13649. Epub 2016 Feb 3. PMID: 26613840.
79. Tönshoff B, Ettenger R, Dello Strologo L, Marks SD, Pape L, Tedesco-Silva H Jr, Bjerre A, Christian M, Meier M, Martzloff ED, Rauer B, Ng J, Lopez P. Early conversion of pediatric kidney transplant patients to everolimus with reduced tacrolimus and steroid elimination: Results of a randomized trial. *Am J Transplant*. 2019 Mar;19(3):811-822. doi: 10.1111/ajt.15081. Epub 2018 Oct 18. PMID: 30125462.
80. Kanzelmeyer NK, Ahlenstiel T, Drube J, Froede K, Kreuzer M, Broecker V, Ehrich JH, Melk A, Pape L. Protocol biopsy-driven interventions after pediatric renal transplantation. *Pediatr Transplant*. 2010 Dec;14(8):1012-8. doi: 10.1111/j.1399-3046.2010.01399.x. Epub 2010 Sep 15. PMID: 20846241.
81. Holmes M, Chilcott J, Walters S, Whitby S, Akehurst R. Economic evaluation of everolimus versus mycophenolate mofetil in combination with cyclosporine and prednisolone in de novo renal transplant recipients. *Transpl Int*. 2004 May;17(4):182-7. doi: 10.1007/s00147-004-0690-y. Epub 2004 Apr 24. PMID: 15107971.
82. Montero 2020 Montero N, Quero M, Melilli E, Pérez-Sáez MJ, Redondo-Pachón D, Bestard O, Crespo M, Cruzado JM, Pascual J. Mammalian Target of Rapamycin Inhibitors Combined With Calcineurin Inhibitors as Initial Immunosuppression in Renal Transplantation: A Meta-analysis. *Transplantation*. 2019 Oct;103(10):2031-2056. doi: 10.1097/TP.0000000000002769. PMID: 31343574.
83. Höcker B, Weber LT, Feneberg R, Drube J, John U, Fehrenbach H, Pohl M, Zimmering M, Fründ S, Klaus G, Wühl E, Tönshoff B. Improved growth and cardiovascular risk after late steroid withdrawal: 2-year results of a prospective, randomised trial in paediatric renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2010 Feb;25(2):617-24. doi: 10.1093/ndt/gfp506. Epub 2009 Sep 30. PMID: 19793929.
84. Benfield MR, Bartosh S, Ikle D, Warshaw B, Bridges N, Morrison Y, Harmon W. A randomized double-blind, placebo controlled trial of steroid withdrawal after pediatric renal transplantation. *Am J Transplant*. 2010 Jan;10(1):81-8. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02767.x. Epub 2009 Jul 28. PMID: 19663893.
85. McDonald RA, Smith JM, Ho M, Lindblad R, Ikle D, Grimm P, Wyatt R, Arar M, Liereman D, Bridges N, Harmon W; CCTPT Study Group. Incidence of PTLT in pediatric renal transplant recipients receiving basiliximab, calcineurin inhibitor, sirolimus and steroids. *Am J Transplant*. 2008 May;8(5):984-9. doi: 10.1111/j.1600-6143.2008.02167.x. PMID: 18416737.
86. Höcker B, Weber LT, Feneberg R, Drube J, John U, Fehrenbach H, Pohl M, Zimmering M, Fründ S, Klaus G, Wühl E, Tönshoff B. Prospective, randomized trial on late steroid withdrawal in pediatric renal transplant recipients under cyclosporine microemulsion and mycophenolate mofetil. *Transplantation*. 2009 Mar 27;87(6):934-41. doi: 10.1097/TP.0b013e31819b6d4a. PMID: 19300199.

87. Chakrabarti P, Wong HY, Scantlebury VP, Jordan ML, Vivas C, Ellis D, Lombardozzi-Lane S, Hakala TR, Fung JJ, Simmons RL, Starzl TE, Shapiro R. Outcome after steroid withdrawal in pediatric renal transplant patients receiving tacrolimus-based immunosuppression. *Transplantation*. 2000 Sep 15;70(5):760-4. doi: 10.1097/00007890-200009150-00008. PMID: 11003353; PMCID: PMC2975479.
88. Ellis D. Growth and renal function after steroid-free tacrolimus-based immunosuppression in children with renal transplants. *Pediatr Nephrol*. 2000 Jul;14(7):689-94. doi: 10.1007/s004670000335. PMID: 10912544.
89. Laube GF, Falger J, Kemper MJ, Zingg-Schenk A, Neuhaus TJ. Selective late steroid withdrawal after renal transplantation. *Pediatr Nephrol*. 2007 Nov;22(11):1947-52. doi: 10.1007/s00467-007-0576-1. Epub 2007 Sep 14. PMID: 17874140.
90. Höcker B, John U, Plank C, Wühl E, Weber LT, Misselwitz J, Rascher W, Mehls O, Tönshoff B. Successful withdrawal of steroids in pediatric renal transplant recipients receiving cyclosporine A and mycophenolate mofetil treatment: results after four years. *Transplantation*. 2004 Jul 27;78(2):228-34. doi: 10.1097/01.tp.0000133536.83756.1f. PMID: 15280683.
91. Blydt-Hansen TD, Gibson IW, Birk PE. Histological progression of chronic renal allograft injury comparing sirolimus and mycophenolate mofetil-based protocols. A single-center, prospective, randomized, controlled study. *Pediatr Transplant*. 2010 Nov;14(7):909-18. doi: 10.1111/j.1399-3046.2010.01374.x. Epub 2010 Sep 29. PMID: 20880093.
92. Moudgil A, Sgambat K, Benoit E, Seifert ME, Bharadwaj M, Jain A, Mansuri A, Harshman L, Katsoufis C, Somers M. Prevalence of mycophenolate mofetil discontinuation and subsequent outcomes in pediatric kidney transplant recipients: A PNRC study. *Pediatr Transplant*. 2024 Feb;28(1):e14628. doi: 10.1111/petr.14628. Epub 2023 Oct 25. PMID: 37877312.
93. Höcker B, Feneberg R, Köpf S, Weber LT, Waldherr R, Wühl E, Tönshoff B. SRL-based immunosuppression vs. CNI minimization in pediatric renal transplant recipients with chronic CNI nephrotoxicity. *Pediatr Transplant*. 2006 Aug;10(5):593-601. doi: 10.1111/j.1399-3046.2006.00526.x. PMID: 16856996.
94. Haller MC, Royuela A, Nagler EV, Pascual J, Webster AC. Steroid avoidance or withdrawal for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Aug 22;2016(8):CD005632. doi: 10.1002/14651858.CD005632.pub3. PMID: 27546100; PMCID: PMC8520739.
95. Ahlenstiel-Grunow T, Liu X, Schild R, Oh J, Taylan C, Weber LT, Staude H, Verboom M, Schröder C, Sabau R, Großhennig A, Pape L. Steering Transplant Immunosuppression by Measuring Virus-Specific T Cell Levels: The Randomized, Controlled IVIST Trial. *J Am Soc Nephrol*. 2021 Feb;32(2):502-516. doi: 10.1681/ASN.2020050645. Epub 2020 Dec 15. PMID: 33323473; PMCID: PMC8054884.
96. van Gelder T, Silva HT, de Fijter JW, Budde K, Kuypers D, Tyden G, Lohmus A, Sommerer C, Hartmann A, Le Meur Y, Oellerich M, Holt DW, Tönshoff B, Keown P, Campbell S, Mamelok RD. Comparing mycophenolate mofetil regimens for de novo renal transplant recipients: the fixed-dose concentration-controlled trial. *Transplantation*. 2008 Oct 27;86(8):1043-51. doi: 10.1097/TP.0b013e318186f98a. PMID: 18946341.
97. Trompeter R, Fitzpatrick M, Hutchinson C, Johnston A. Longitudinal evaluation of the pharmacokinetics of cyclosporin microemulsion (Neoral) in pediatric renal transplant recipients and assessment of C2 level as a marker for absorption. *Pediatr Transplant*. 2003 Aug;7(4):282-8. doi: 10.1034/j.1399-3046.2003.00077.x. PMID: 12890006.
98. Vester U, Kranz B, Offner G, Nadalin S, Paul A, Broelsch CE, Hoyer PE. Absorption phase cyclosporine (C2h) monitoring in the first weeks after pediatric renal transplantation. *Pediatr Nephrol*. 2004 Nov;19(11):1273-7. doi: 10.1007/s00467-004-1617-7. PMID: 15365805.

99. Pape L, Lehnhardt A, Latta K, Ehrich JH, Offner G. Cyclosporin A monitoring by 2-h levels: preliminary target levels in stable pediatric kidney transplant recipients. *Clin Transplant*. 2003 Dec;17(6):546-8. doi: 10.1046/j.1399-0012.2003.00107.x. PMID: 14756272.
100. Mahalati K, Belitsky P, Sketris I, West K, Panek R. Neoral monitoring by simplified sparse sampling area under the concentration-time curve: its relationship to acute rejection and cyclosporine nephrotoxicity early after kidney transplantation. *Transplantation*. 1999 Jul 15;68(1):55-62. doi: 10.1097/00007890-199907150-00011. PMID: 10428267.
101. Weber LT, Armstrong VW, Shipkova M, Feneberg R, Wiesel M, Mehls O, Zimmerhackl LB, Oellerich M, Tönshoff B; Members of the German Study Group on Pediatric Renal Transplantation. Cyclosporin A absorption profiles in pediatric renal transplant recipients predict the risk of acute rejection. *Ther Drug Monit*. 2004 Aug;26(4):415-24. doi: 10.1097/00007691-200408000-00012. PMID: 15257072.
102. Oellerich M, Armstrong VW, Streit F, Weber L, Tönshoff B. Immunosuppressive drug monitoring of sirolimus and cyclosporine in pediatric patients. *Clin Biochem*. 2004 Jun;37(6):424-8. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2004.04.001. PMID: 15183289.
103. Filler G, Feber J, Lepage N, Weiler G, Mai I. Universal approach to pharmacokinetic monitoring of immunosuppressive agents in children. *Pediatr Transplant*. 2002 Oct;6(5):411-8. doi: 10.1034/j.1399-3046.2002.02039.x. PMID: 12390429.
104. Pape L. State-of-the-art immunosuppression protocols for pediatric renal transplant recipients. *Pediatr Nephrol*. 2019 Feb;34(2):187-194. doi: 10.1007/s00467-017-3826-x. Epub 2017 Oct 24. PMID: 29067527.
105. Tönshoff B. Immunosuppressive therapy post-transplantation in children: what the clinician needs to know. *Expert Rev Clin Immunol*. 2020 Feb;16(2):139-154. doi: 10.1080/1744666X.2020.1714437. Epub 2020 Jan 23. PMID: 31952458.
106. Lee MN, Butani L. Improved pharmacokinetic monitoring of tacrolimus exposure after pediatric renal transplantation. *Pediatr Transplant*. 2007 Jun;11(4):388-93. doi: 10.1111/j.1399-3046.2006.00618.x. PMID: 17493218.
107. Brunet M, van Gelder T, Åsberg A, Haufroid V, Hesselink DA, Langman L, Lemaitre F, Marquet P, Seger C, Shipkova M, Vinks A, Wallemacq P, Wieland E, Woillard JB, Barten MJ, Budde K, Colom H, Dieterlen MT, Elens L, Johnson-Davis KL, Kunicki PK, MacPhee I, Masuda S, Mathew BS, Millán O, Mizuno T, Moes DAR, Monchaud C, Noceti O, Pawinski T, Picard N, van Schaik R, Sommerer C, Vethe NT, de Winter B, Christians U, Bergan S. Therapeutic Drug Monitoring of Tacrolimus-Personalized Therapy: Second Consensus Report. *Ther Drug Monit*. 2019 Jun;41(3):261-307. doi: 10.1097/FTD.0000000000000640. PMID: 31045868.
108. Scholten EM, Cremers SC, Schoemaker RC, Rowshani AT, van Kan EJ, den Hartigh J, Paul LC, de Fijter JW. AUC-guided dosing of tacrolimus prevents progressive systemic overexposure in renal transplant recipients. *Kidney Int*. 2005 Jun;67(6):2440-7. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00352.x. PMID: 15882290.
109. Wallemacq P, Armstrong VW, Brunet M, Haufroid V, Holt DW, Johnston A, Kuypers D, Le Meur Y, Marquet P, Oellerich M, Thervet E, Tönshoff B, Undre N, Weber LT, Westley IS, Mourad M. Opportunities to optimize tacrolimus therapy in solid organ transplantation: report of the European consensus conference. *Ther Drug Monit*. 2009 Apr;31(2):139-52. doi: 10.1097/FTD.0b013e318198d092. PMID: 19177031.
110. Montini G, Ujka F, Varagnolo C, Ghio L, Ginevri F, Murer L, Thafam BS, Carasi C, Zacchello G, Plebani M. The pharmacokinetics and immunosuppressive response of tacrolimus in paediatric renal transplant recipients. *Pediatr Nephrol*. 2006 May;21(5):719-24. doi: 10.1007/s00467-006-0014-9. Epub 2006 Mar 21. PMID: 16550361.

111. Marquet P, Cros F, Micallef L, Jacqz-Aigrain E, Woillard JB, Monchaud C, Saint-Marcoux F, Debord J. Tacrolimus Bayesian Dose Adjustment in Pediatric Renal Transplant Recipients. *Ther Drug Monit.* 2021 Aug 1;43(4):472-480. doi: 10.1097/FTD.0000000000000828. PMID: 33149055.
112. Chua A, Cramer C, Moudgil A, Martz K, Smith J, Blydt-Hansen T, Neu A, Dharnidharka VR; NAPRTCS investigators. Kidney transplant practice patterns and outcome benchmarks over 30 years: The 2018 report of the NAPRTCS. *Pediatr Transplant.* 2019 Dec;23(8):e13597. doi: 10.1111/petr.13597. Epub 2019 Oct 27. PMID: 31657095.
113. Labriffe M, Micallef L, Woillard JB, Monchaud C, Saint-Marcoux F, Debord J, Marquet P. Mycophenolate Mofetil Dose Adjustment in Pediatric Kidney Transplant Recipients. *Ther Drug Monit.* 2023 Oct 1;45(5):591-598. doi: 10.1097/FTD.0000000000001087. Epub 2023 Feb 22. PMID: 36823705.
114. Allison AC, Eugui EM. Purine metabolism and immunosuppressive effects of mycophenolate mofetil (MMF). *Clin Transplant.* 1996 Feb;10(1 Pt 2):77-84. PMID: 8680053.
115. Allison AC, Eugui EM. Mycophenolate mofetil and its mechanisms of action. *Immunopharmacology.* 2000 May;47(2-3):85-118. doi: 10.1016/s0162-3109(00)00188-0. PMID: 10878285.
116. Eugui EM, Allison AC. Immunosuppressive activity of mycophenolate mofetil. *Ann N Y Acad Sci.* 1993 Jun 23;685:309-29. doi: 10.1111/j.1749-6632.1993.tb35881.x. PMID: 8363235.
117. Shaw LM, Korecka M, Venkataramanan R, Goldberg L, Bloom R, Brayman KL. Mycophenolic acid pharmacodynamics and pharmacokinetics provide a basis for rational monitoring strategies. *Am J Transplant.* 2003 May;3(5):534-42. doi: 10.1034/j.1600-6143.2003.00079.x. PMID: 12752309.
118. van Gelder T, Tedesco Silva H, de Fijter JW, Budde K, Kuypers D, Arns W, Souillou JP, Kanellis J, Zelvy A, Ekberg H, Holzer H, Rostaing L, Mamelok RD. Renal transplant patients at high risk of acute rejection benefit from adequate exposure to mycophenolic acid. *Transplantation.* 2010 Mar 15;89(5):595-9. doi: 10.1097/TP.0b013e3181ca7d84. PMID: 20124953.
119. Daher Abdi Z, Prémaud A, Essig M, Alain S, Munteanu E, Garnier F, Le Meur Y, Marquet P, Rousseau A. Exposure to mycophenolic acid better predicts immunosuppressive efficacy than exposure to calcineurin inhibitors in renal transplant patients. *Clin Pharmacol Ther.* 2014 Oct;96(4):508-15. doi: 10.1038/clpt.2014.140. Epub 2014 Jun 26. PMID: 24968086.
120. Le Meur Y, Büchler M, Thierry A, Caillard S, Villemain F, Lavaud S, Etienne I, Westeel PF, Hurault de Ligny B, Rostaing L, Thervet E, Szelag JC, Rérolle JP, Rousseau A, Touchard G, Marquet P. Individualized mycophenolate mofetil dosing based on drug exposure significantly improves patient outcomes after renal transplantation. *Am J Transplant.* 2007 Nov;7(11):2496-503. doi: 10.1111/j.1600-6143.2007.01983.x. Epub 2007 Oct 1. PMID: 17908276.
121. Metz DK, Holford N, Kausman JY, Walker A, Cranswick N, Staats CE, Barraclough KA, Ierino F. Optimizing Mycophenolic Acid Exposure in Kidney Transplant Recipients: Time for Target Concentration Intervention. *Transplantation.* 2019 Oct;103(10):2012-2030. doi: 10.1097/TP.0000000000002762. Erratum in: *Transplantation.* 2019 Nov;103(11):e390. doi: 10.1097/TP.0000000000003001. PMID: 31584924; PMCID: PMC6756255.
122. Gaston RS, Kaplan B, Shah T, Cibrik D, Shaw LM, Angelis M, Mulgaonkar S, Meier-Kriesche HU, Patel D, Bloom RD. Fixed- or controlled-dose mycophenolate mofetil with standard- or reduced-dose calcineurin inhibitors: the Opticcept trial. *Am J Transplant.* 2009 Jul;9(7):1607-19. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02668.x. Epub 2009 May 20. PMID: 19459794.
123. van Gelder T, Hilbrands LB, Vanrenterghem Y, Weimar W, de Fijter JW, Squifflet JP, Hené RJ, Verpooten GA, Navarro MT, Hale MD, Nicholls AJ. A randomized double-blind, multicenter

- plasma concentration controlled study of the safety and efficacy of oral mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection after kidney transplantation. *Transplantation*. 1999 Jul 27;68(2):261-6. doi: 10.1097/00007890-199907270-00018. PMID: 10440399.
124. Borrows R, Chusney G, Loucaidou M, James A, Lee J, Tromp JV, Owen J, Cairns T, Griffith M, Hakim N, McLean A, Palmer A, Papalois V, Taube D. Mycophenolic acid 12-h trough level monitoring in renal transplantation: association with acute rejection and toxicity. *Am J Transplant*. 2006 Jan;6(1):121-8. doi: 10.1111/j.1600-6143.2005.01151.x. PMID: 16433766.
  125. Mourad M, Malaise J, Chaib Eddour D, De Meyer M, König J, Schepers R, Squifflet JP, Wallemacq P. Correlation of mycophenolic acid pharmacokinetic parameters with side effects in kidney transplant patients treated with mycophenolate mofetil. *Clin Chem*. 2001 Jan;47(1):88-94. PMID: 11148182.
  126. Kuypers DR, de Jonge H, Naesens M, de Loo H, Halewijck E, Dekens M, Vanrenterghem Y. Current target ranges of mycophenolic acid exposure and drug-related adverse events: a 5-year, open-label, prospective, clinical follow-up study in renal allograft recipients. *Clin Ther*. 2008 Apr;30(4):673-83. doi: 10.1016/j.clinthera.2008.04.014. PMID: 18498916.
  127. Kuypers DR, Le Meur Y, Cantarovich M, Tredger MJ, Tett SE, Cattaneo D, Tönshoff B, Holt DW, Chapman J, Gelder Tv; Transplantation Society (TTS) Consensus Group on TDM of MPA. Consensus report on therapeutic drug monitoring of mycophenolic acid in solid organ transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010 Feb;5(2):341-58. doi: 10.2215/CJN.07111009. Epub 2010 Jan 7. PMID: 20056756.
  128. Kiang TK, Ensom MH. Therapeutic drug monitoring of mycophenolate in adult solid organ transplant patients: an update. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2016 May;12(5):545-53. doi: 10.1517/17425255.2016.1170806. Epub 2016 Apr 7. PMID: 27021063.
  129. van Gelder T, Hesselink DA. Mycophenolate revisited. *Transpl Int*. 2015 May;28(5):508-15. doi: 10.1111/tri.12554. PMID: 25758949.
  130. Le Meur Y, Thierry A, Glowacki F, Rerolle JP, Garrigue V, Ouali N, Heng AE, Delahousse M, Albano L, Lang P, Couzi L, Jaureguy M, Lebranchu Y, Mousson C, Glotz D, Kessler M, Vrtovsni F, Rouanet S, Tagieva N, Kamar N. Early steroid withdrawal and optimization of mycophenolic acid exposure in kidney transplant recipients receiving mycophenolate mofetil. *Transplantation*. 2011 Dec 15;92(11):1244-51. doi: 10.1097/TP.0b013e318234e134. PMID: 22067312.
  131. Tönshoff B, David-Neto E, Ettenger R, Filler G, van Gelder T, Goebel J, Kuypers DR, Tsai E, Vinks AA, Weber LT, Zimmerhackl LB. Pediatric aspects of therapeutic drug monitoring of mycophenolic acid in renal transplantation. *Transplant Rev (Orlando)*. 2011 Apr;25(2):78-89. doi: 10.1016/j.ttre.2011.01.001. Epub 2011 Mar 30. PMID: 21454065.
  132. Weber LT, Shipkova M, Armstrong VW, Wagner N, Schütz E, Mehls O, Zimmerhackl LB, Oellerich M, Tönshoff B. Comparison of the Emit immunoassay with HPLC for therapeutic drug monitoring of mycophenolic acid in pediatric renal-transplant recipients on mycophenolate mofetil therapy. *Clin Chem*. 2002 Mar;48(3):517-25. PMID: 11861442.
  133. Kunicki PK, Pawiński T, Boczek A, Waś J, Bodnar-Broniarczyk M. A Comparison of the Immunochemical Methods, PETINIA and EMIT, With That of HPLC-UV for the Routine Monitoring of Mycophenolic Acid in Heart Transplant Patients. *Ther Drug Monit*. 2015 Jun;37(3):311-8. doi: 10.1097/FTD.0000000000000151. PMID: 25380305.
  134. Shipkova M, Armstrong VW, Oellerich M, Wieland E. Acyl glucuronide drug metabolites: toxicological and analytical implications. *Ther Drug Monit*. 2003 Feb;25(1):1-16. doi: 10.1097/00007691-200302000-00001. PMID: 12548138.
  135. Shipkova M, Schütz E, Besenthal I, Fraunberger P, Wieland E. Investigation of the crossreactivity of mycophenolic acid glucuronide metabolites and of mycophenolate mofetil in

- the Cedia MPA assay. *Ther Drug Monit.* 2010 Feb;32(1):79-85. doi: 10.1097/FTD.0b013e3181cc342a. PMID: 20042920.
136. Mino Y, Naito T, Otsuka A, Ozono S, Kagawa Y, Kawakami J. Inosine monophosphate dehydrogenase activity depends on plasma concentrations of mycophenolic acid and its glucuronides in kidney transplant recipients. *Clin Chim Acta.* 2009 Nov;409(1-2):56-61. doi: 10.1016/j.cca.2009.08.016. Epub 2009 Aug 31. PMID: 19723513.
  137. Gensburger O, Picard N, Marquet P. Effect of mycophenolate acyl-glucuronide on human recombinant type 2 inosine monophosphate dehydrogenase. *Clin Chem.* 2009 May;55(5):986-93. doi: 10.1373/clinchem.2008.113936. Epub 2009 Mar 19. PMID: 19299544.
  138. Shipkova M, Armstrong VW, Weber L, Niedmann PD, Wieland E, Haley J, Tönshoff B, Oellerich M; German Study Group on Mycophenolate Mofetil Therapy in Pediatric Renal Transplant Recipients. Pharmacokinetics and protein adduct formation of the pharmacologically active acyl glucuronide metabolite of mycophenolic acid in pediatric renal transplant recipients. *Ther Drug Monit.* 2002 Jun;24(3):390-9. doi: 10.1097/00007691-200206000-00011. PMID: 12021631.
  139. Bullingham RE, Nicholls AJ, Kamm BR. Clinical pharmacokinetics of mycophenolate mofetil. *Clin Pharmacokinet.* 1998 Jun;34(6):429-55. doi: 10.2165/00003088-199834060-00002. PMID: 9646007.
  140. Weber LT, Shipkova M, Lamersdorf T, Niedmann PD, Wiesel M, Mandelbaum A, Zimmerhackl LB, Schütz E, Mehls O, Oellerich M, Armstrong VW, Tönshoff B. Pharmacokinetics of mycophenolic acid (MPA) and determinants of MPA free fraction in pediatric and adult renal transplant recipients. German Study group on Mycophenolate Mofetil Therapy in Pediatric Renal Transplant Recipients. *J Am Soc Nephrol.* 1998 Aug;9(8):1511-20. doi: 10.1681/ASN.V981511. PMID: 9697675.
  141. Weber LT, Lamersdorf T, Shipkova M, Niedmann PD, Wiesel M, Zimmerhackl LB, Staskewitz A, Schütz E, Mehls O, Oellerich M, Armstrong VW, Tönshoff B. Area under the plasma concentration-time curve for total, but not for free, mycophenolic acid increases in the stable phase after renal transplantation: a longitudinal study in pediatric patients. German Study Group on Mycophenolate Mofetil Therapy in Pediatric Renal Transplant Recipients. *Ther Drug Monit.* 1999 Oct;21(5):498-506. doi: 10.1097/00007691-199910000-00002. PMID: 10519445.
  142. Naesens M, de Loo H, Vanrenterghem Y, Kuypers DR. The impact of renal allograft function on exposure and elimination of mycophenolic acid (MPA) and its metabolite MPA 7-O-glucuronide. *Transplantation.* 2007 Aug 15;84(3):362-73. doi: 10.1097/01.tp.0000276936.14041.6c. PMID: 17700162.
  143. Prémaud A, Debord J, Rousseau A, Le Meur Y, Toupance O, Lebranchu Y, Hoizey G, Le Guellec C, Marquet P. A double absorption-phase model adequately describes mycophenolic acid plasma profiles in de novo renal transplant recipients given oral mycophenolate mofetil. *Clin Pharmacokinet.* 2005;44(8):837-47. doi: 10.2165/00003088-200544080-00005. PMID: 16029068.
  144. Barraclough KA, Isbel NM, Franklin ME, Lee KJ, Taylor PJ, Campbell SB, Petchey WG, Staatz CE. Evaluation of limited sampling strategies for mycophenolic acid after mycophenolate mofetil intake in adult kidney transplant recipients. *Ther Drug Monit.* 2010 Dec;32(6):723-33. doi: 10.1097/FTD.0b013e3181fc8fbb. PMID: 21068647.
  145. Weber LT, Shipkova M, Armstrong VW, Wagner N, Schütz E, Mehls O, Zimmerhackl LB, Oellerich M, Tönshoff B. The pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship for total and free mycophenolic Acid in pediatric renal transplant recipients: a report of the german study group on mycophenolate mofetil therapy. *J Am Soc Nephrol.* 2002 Mar;13(3):759-768. doi: 10.1681/ASN.V133759. PMID: 11856782.

146. Kuypers DR, Ekberg H, Grinyó J, Nashan B, Vincenti F, Snell P, Mamelok RD, Bouw RM. Mycophenolic acid exposure after administration of mycophenolate mofetil in the presence and absence of cyclosporin in renal transplant recipients. *Clin Pharmacokinet*. 2009;48(5):329-41. doi: 10.2165/00003088-200948050-00005. PMID: 19566116.
147. Peng W, Liu G, Huang H, Wu J, Chen J. Short-Term Intensified Dosage Regimen of Mycophenolic Acid is Associated with Less Acute Rejection in Kidney Transplantation from Donation after Circulatory Death. *Urol Int*. 2018;101(4):443-449. doi: 10.1159/000494361. Epub 2018 Oct 31. PMID: 30380533.
148. Gourishankar S, Houde I, Keown PA, Landsberg D, Cardella CJ, Barama AA, Dandavino R, Shoker A, Pirc L, Wrobel MM, Kiberd BA. The CLEAR study: a 5-day, 3-g loading dose of mycophenolate mofetil versus standard 2-g dosing in renal transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010 Jul;5(7):1282-9. doi: 10.2215/CJN.09091209. Epub 2010 May 24. PMID: 20498245; PMCID: PMC2893067.
149. Hale MD, Nicholls AJ, Bullingham RE, Hené R, Hoitsma A, Squifflet JP, Weimar W, Vanrenterghem Y, Van de Woude FJ, Verpooten GA. The pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship for mycophenolate mofetil in renal transplantation. *Clin Pharmacol Ther*. 1998 Dec;64(6):672-83. doi: 10.1016/S0009-9236(98)90058-3. PMID: 9871432.
150. Fu L, Huang Z, Song T, He S, Zeng D, Rao Z, Xie L, Song Y, Wang L, Lin T. Short-term therapeutic drug monitoring of mycophenolic acid reduces infection: a prospective, single-center cohort study in Chinese living-related kidney transplantation. *Transpl Infect Dis*. 2014 Oct;16(5):760-6. doi: 10.1111/tid.12275. Epub 2014 Aug 5. PMID: 25092411.
151. Sommerer C, Müller-Krebs S, Schaier M, Glander P, Budde K, Schwenger V, Mikus G, Zeier M. Pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of enteric-coated mycophenolate sodium: limited sampling strategies and clinical outcome in renal transplant patients. *Br J Clin Pharmacol*. 2010 Apr;69(4):346-57. doi: 10.1111/j.1365-2125.2009.03612.x. PMID: 20406219; PMCID: PMC2848408.
152. Borni-Duval C, Caillard S, Olagne J, Perrin P, Braun-Parvez L, Heibel F, Moulin B. Risk factors for BK virus infection in the era of therapeutic drug monitoring. *Transplantation*. 2013 Jun 27;95(12):1498-505. doi: 10.1097/TP.0b013e3182921995. PMID: 23778568.
153. Cattaneo D, Gaspari F, Ferrari S, Stucchi N, Del Priore L, Perico N, Gotti E, Remuzzi G. Pharmacokinetics help optimizing mycophenolate mofetil dosing in kidney transplant patients. *Clin Transplant*. 2001 Dec;15(6):402-9. doi: 10.1034/j.1399-0012.2001.150607.x. PMID: 11737117.
154. Zhao W, Fakhoury M, Deschênes G, Roussey G, Brochard K, Niaudet P, Tsimaratos M, André JL, Cloarec S, Cochat P, Bensman A, Azougagh S, Jacqz-Aigrain E. Population pharmacokinetics and pharmacogenetics of mycophenolic acid following administration of mycophenolate mofetil in de novo pediatric renal-transplant patients. *J Clin Pharmacol*. 2010 Nov;50(11):1280-91. doi: 10.1177/0091270009357429. Epub 2010 Feb 10. PMID: 20147615.
155. Savvidaki E, Papachristou E, Kazakopoulos P, Papasotiriou M, Vardoulaki M, Goumenos DS. Gastrointestinal disorders after renal transplantation. *Transplant Proc*. 2014 Nov;46(9):3183-6. doi: 10.1016/j.transproceed.2014.09.155. PMID: 25420854.
156. Berger I, Haubrich K, Ensom MHH, Carr R. RELATE: Relationship of limited sampling strategy and adverse effects of mycophenolate mofetil in pediatric renal transplant patients. *Pediatr Transplant*. 2019 Mar;23(2):e13355. doi: 10.1111/petr.13355. Epub 2019 Jan 28. PMID: 30689262.
157. Atcheson BA, Taylor PJ, Mudge DW, Johnson DW, Hawley CM, Campbell SB, Isbel NM, Pillans PI, Tett SE. Mycophenolic acid pharmacokinetics and related outcomes early after renal

- transplant. *Br J Clin Pharmacol*. 2005 Mar;59(3):271-80. doi: 10.1111/j.1365-2125.2004.02235.x. PMID: 15752372; PMCID: PMC1884792.
158. Weber LT, Hoecker B, Armstrong VW, Oellerich M, Tönshoff B. Validation of an abbreviated pharmacokinetic profile for the estimation of mycophenolic acid exposure in pediatric renal transplant recipients. *Ther Drug Monit*. 2006 Oct;28(5):623-31. doi: 10.1097/01.ftd.0000246766.12872.12. PMID: 17038876.
  159. Tett SE, Saint-Marcoux F, Staatz CE, Brunet M, Vinks AA, Miura M, Marquet P, Kuypers DR, van Gelder T, Cattaneo D. Mycophenolate, clinical pharmacokinetics, formulations, and methods for assessing drug exposure. *Transplant Rev (Orlando)*. 2011 Apr;25(2):47-57. doi: 10.1016/j.trre.2010.06.001. Epub 2010 Dec 28. PMID: 21190834.
  160. Payen S, Zhang D, Maisin A, Popon M, Bensman A, Bouissou F, Loirat C, Gomeni R, Bressolle F, Jacqz-Aigrain E. Population pharmacokinetics of mycophenolic acid in kidney transplant pediatric and adolescent patients. *Ther Drug Monit*. 2005 Jun;27(3):378-88. doi: 10.1097/01.ftd.0000159784.25872.f6. PMID: 15905811.
  161. Armstrong VW, Heller T, Brandhorst G, Streit F, van Gelder T, Oellerich M. Relationship Between Free Mycophenolic Acid and Hematologic Side Effects: Interim Results from the Fdccc Study. *Transplantation*. 2006 Jul;82(1):344.
  162. Arslan H, Inci EK, Azap OK, Karakayali H, Torgay A, Haberal M. Etiologic agents of diarrhea in solid organ recipients. *Transpl Infect Dis*. 2007 Dec;9(4):270-5. doi: 10.1111/j.1399-3062.2007.00237.x. Epub 2007 May 19. PMID: 17511817.
  163. Davies NM, Grinyó J, Heading R, Maes B, Meier-Kriesche HU, Oellerich M. Gastrointestinal side effects of mycophenolic acid in renal transplant patients: a reappraisal. *Nephrol Dial Transplant*. 2007 Sep;22(9):2440-8. doi: 10.1093/ndt/gfm308. Epub 2007 Jun 8. PMID: 17557774.
  164. Salifu MO, Jindal RM. Mycophenolate mofetil dosage modifications following gastrointestinal complications in renal transplant patients. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2009 Feb;9(1):29-32. doi: 10.1586/14737167.9.1.29. PMID: 19371175.
  165. Laskin B, Goebel J. Clinically "silent" weight loss associated with mycophenolate mofetil in pediatric renal transplant recipients. *Pediatr Transplant*. 2008 Feb;12(1):113-6. doi: 10.1111/j.1399-3046.2007.00840.x. PMID: 18186899.
  166. Bolin P, Gohh R, Kandaswamy R, Shihab FS, Wiland A, Akhlaghi F, et al. Mycophenolic acid in kidney transplant patients with diabetes mellitus: does the formulation matter? *Transplant Rev Orlando Fla*. 2011 Jul;25(3):117-23.
  167. Bolin P, Tanriover B, Zibari GB, Lynn ML, Pirsch JD, Chan L, Cooper M, Langone AJ, Tomlanovich SJ. Improvement in 3-month patient-reported gastrointestinal symptoms after conversion from mycophenolate mofetil to enteric-coated mycophenolate sodium in renal transplant patients. *Transplantation*. 2007 Dec 15;84(11):1443-51. doi: 10.1097/01.tp.0000290678.06523.95. PMID: 18091520.
  168. Flannigan KL, Taylor MR, Pereira SK, Rodriguez-Arguello J, Moffat AW, Alston L, Wang X, Poon KK, Beck PL, Rioux KP, Jonnalagadda M, Chelikani PK, Galipeau HJ, Lewis IA, Workentine ML, Greenway SC, Hirota SA. An intact microbiota is required for the gastrointestinal toxicity of the immunosuppressant mycophenolate mofetil. *J Heart Lung Transplant*. 2018 Sep;37(9):1047-1059. doi: 10.1016/j.healun.2018.05.002. Epub 2018 May 23. PMID: 30173823.
  169. Taylor MR, Flannigan KL, Rahim H, Mohamud A, Lewis IA, Hirota SA, Greenway SC. Vancomycin relieves mycophenolate mofetil-induced gastrointestinal toxicity by eliminating gut bacterial  $\beta$ -glucuronidase activity. *Sci Adv*. 2019 Aug 7;5(8):eaax2358. doi: 10.1126/sciadv.aax2358. PMID: 31457102; PMCID: PMC6685722.



170. Langman LJ, LeGatt DF, Halloran PF, Yatscoff RW. Pharmacodynamic assessment of mycophenolic acid-induced immunosuppression in renal transplant recipients. *Transplantation*. 1996 Sep 15;62(5):666-72. doi: 10.1097/00007890-199609150-00022. PMID: 8830834.
171. Langman LJ, LeGatt DF, Yatscoff RW. Pharmacodynamic assessment of mycophenolic acid-induced immunosuppression by measuring IMP dehydrogenase activity. *Clin Chem*. 1995 Feb;41(2):295-9. PMID: 7874783.
172. Rother A, Glander P, Vitt E, Czock D, von Ahnen N, Armstrong VW, Oellerich M, Budde K, Feneberg R, Tönshoff B, Weber LT. Inosine monophosphate dehydrogenase activity in paediatrics: age-related regulation and response to mycophenolic acid. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012 Jun;68(6):913-22. doi: 10.1007/s00228-011-1203-4. Epub 2012 Jan 25. PMID: 22274404.
173. Budde K, Glander P, Bauer S, Braun K, Waiser J, Fritsche L, Mai I, Roots I, Neumayer HH. Pharmacodynamic monitoring of mycophenolate mofetil. *Clin Chem Lab Med*. 2000 Nov;38(11):1213-6. doi: 10.1515/CCLM.2000.191. PMID: 11156363.
174. Budde K, Glander P, Braun KP, Böhrer T, Waiser J, Fritsche L, Mai I, Neumayer H. Pharmacodynamic monitoring of mycophenolate mofetil in renal allograft recipients. *Transplant Proc*. 2001 Nov-Dec;33(7-8):3313-5. doi: 10.1016/s0041-1345(01)02407-1. PMID: 11750418.
175. Glander P, Sombogaard F, Budde K, van Gelder T, Hambach P, Liefeldt L, Lorkowski C, Mai M, Neumayer HH, Vulto AG, Mathot RA. Improved assay for the nonradioactive determination of inosine 5'-monophosphate dehydrogenase activity in peripheral blood mononuclear cells. *Ther Drug Monit*. 2009 Jun;31(3):351-9. doi: 10.1097/FTD.0b013e31819c3f3d. PMID: 19333146.
176. Weißbarth G, Wiesen MHJ, Fietz C, Streichert T, Ehren R, Weber LT, Müller C. Pharmacodynamic Monitoring of Mycophenolic Acid Therapy: Improved Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry Method for Measuring Inosin-5'-Monophosphate Dehydrogenase Activity. *Ther Drug Monit*. 2020 Apr;42(2):282-288. doi: 10.1097/FTD.0000000000000688. PMID: 31425491.
177. Glander P, Hambach P, Braun KP, Fritsche L, Waiser J, Mai I, Neumayer HH, Budde K. Effect of mycophenolate mofetil on IMP dehydrogenase after the first dose and after long-term treatment in renal transplant recipients. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2003 Oct;41(10):470-6. doi: 10.5414/cpp41470. PMID: 14703953.
178. Fukuda T, Goebel J, Thøgersen H, Maseck D, Cox S, Logan B, Sherbotie J, Seikaly M, Vinks AA. Inosine monophosphate dehydrogenase (IMPDH) activity as a pharmacodynamic biomarker of mycophenolic acid effects in pediatric kidney transplant recipients. *J Clin Pharmacol*. 2011 Mar;51(3):309-20. doi: 10.1177/0091270010368542. Epub 2010 Apr 23. PMID: 20418509; PMCID: PMC3769694.
179. Glander P, Waiser J, Hambach P, Bachmann F, Budde K, Eckardt KU, Friedersdorff F, Gaedeke J, Kron S, Lorkowski C, Mai M, Neumayer HH, Peters R, Rudolph B, Schmidt D, Wu K, Liefeldt L. Inosine 5'-Monophosphate Dehydrogenase Activity for the Longitudinal Monitoring of Mycophenolic Acid Treatment in Kidney Allograft Recipients. *Transplantation*. 2021 Apr 1;105(4):916-927. doi: 10.1097/TP.0000000000000336. PMID: 32496356.
180. Sanquer S, Breil M, Baron C, Dhamane D, Astier A, Lang P. Induction of inosine monophosphate dehydrogenase activity after long-term treatment with mycophenolate mofetil. *Clin Pharmacol Ther*. 1999 Jun;65(6):640-8. doi: 10.1016/S0009-9236(99)90085-1. PMID: 10391669.
181. Chiarelli LR, Molinaro M, Libetta C, Tinelli C, Cosmai L, Valentini G, Dal Canton A, Regazzi M. Inosine monophosphate dehydrogenase variability in renal transplant patients on long-term mycophenolate mofetil therapy. *Br J Clin Pharmacol*. 2010 Jan;69(1):38-50. doi: 10.1111/j.1365-2125.2009.03542.x. PMID: 20078611; PMCID: PMC2830596.

182. Girard H, Court MH, Bernard O, Fortier LC, Villeneuve L, Hao Q, Greenblatt DJ, von Moltke LL, Perussé L, Guillemette C. Identification of common polymorphisms in the promoter of the UGT1A9 gene: evidence that UGT1A9 protein and activity levels are strongly genetically controlled in the liver. *Pharmacogenetics*. 2004 Aug;14(8):501-15. doi: 10.1097/01.fpc.0000114754.08559.27. PMID: 15284532.
183. Varnell CD, Fukuda T, Kirby CL, Martin LJ, Warshaw BL, Patel HP, Chand DH, Barletta GM, Van Why SK, VanDeVoorde RG, Weaver DJ, Wilson A, Verghese PS, Vinks AA, Greenbaum LA, Goebel J, Hooper DK. Mycophenolate mofetil-related leukopenia in children and young adults following kidney transplantation: Influence of genes and drugs. *Pediatr Transplant*. 2017 Nov;21(7):10.1111/petr.13033. doi: 10.1111/petr.13033. Epub 2017 Sep 4. PMID: 28869324; PMCID: PMC5905326.
184. Ting LS, Benoit-Biancamano MO, Bernard O, Riggs KW, Guillemette C, Ensom MH. Pharmacogenetic impact of UDP-glucuronosyltransferase metabolic pathway and multidrug resistance-associated protein 2 transport pathway on mycophenolic acid in thoracic transplant recipients: an exploratory study. *Pharmacotherapy*. 2010 Nov;30(11):1097-108. doi: 10.1592/phco.30.11.1097. PMID: 20973683.
185. Stingl JC, Bartels H, Viviani R, Lehmann ML, Brockmöller J. Relevance of UDP-glucuronosyltransferase polymorphisms for drug dosing: A quantitative systematic review. *Pharmacol Ther*. 2014 Jan;141(1):92-116. doi: 10.1016/j.pharmthera.2013.09.002. Epub 2013 Sep 27. PMID: 24076267.
186. Hesselink DA, van Hest RM, Mathot RA, Bonthuis F, Weimar W, de Bruin RW, van Gelder T. Cyclosporine interacts with mycophenolic acid by inhibiting the multidrug resistance-associated protein 2. *Am J Transplant*. 2005 May;5(5):987-94. doi: 10.1046/j.1600-6143.2005.00779.x. PMID: 15816878.
187. van Schaik RH, van Agteren M, de Fijter JW, Hartmann A, Schmidt J, Budde K, Kuypers D, Le Meur Y, van der Werf M, Mamelok R, van Gelder T. UGT1A9 -275T>A/-2152C>T polymorphisms correlate with low MPA exposure and acute rejection in MMF/tacrolimus-treated kidney transplant patients. *Clin Pharmacol Ther*. 2009 Sep;86(3):319-27. doi: 10.1038/clpt.2009.83. Epub 2009 Jun 3. PMID: 19494809.
188. Miura M, Satoh S, Inoue K, Kagaya H, Saito M, Inoue T, Suzuki T, Habuchi T. Influence of SLCO1B1, 1B3, 2B1 and ABCB2 genetic polymorphisms on mycophenolic acid pharmacokinetics in Japanese renal transplant recipients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2007 Dec;63(12):1161-9. doi: 10.1007/s00228-007-0380-7. Epub 2007 Sep 29. PMID: 17906856.
189. Guo M, Wang ZJ, Yang HW, Meng L, Tan RY, Gu M, Wei JF. Influence of Genetic Polymorphisms on Mycophenolic Acid Pharmacokinetics and Patient Outcomes in Renal Transplantation. *Curr Drug Metab*. 2018;19(14):1199-1205. doi: 10.2174/1389200219666171227201608. PMID: 29283068.
190. Cilião HL, Camargo-Godoy RBO, Souza MF, Zanuto A, Delfino VDA, Cólus IMS. Polymorphisms in IMPDH2, UGT2B7, and CES2 genes influence the risk of graft rejection in kidney transplant recipients taking mycophenolate mofetil. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen*. 2018 Dec;836(Pt B):97-102. doi: 10.1016/j.mrgentox.2018.06.008. Epub 2018 Jun 1. PMID: 30442353.
191. Gensburger O, Van Schaik RH, Picard N, Le Meur Y, Rousseau A, Woillard JB, Van Gelder T, Marquet P. Polymorphisms in type I and II inosine monophosphate dehydrogenase genes and association with clinical outcome in patients on mycophenolate mofetil. *Pharmacogenet Genomics*. 2010 Sep;20(9):537-43. doi: 10.1097/FPC.0b013e32833d8cf5. PMID: 20679962; PMCID: PMC3235084.

192. Grinyó J, Vanrenterghem Y, Nashan B, Vincenti F, Ekberg H, Lindpaintner K, Rashford M, Nasmyth-Miller C, Voulgari A, Spleiss O, Truman M, Essioux L. Association of four DNA polymorphisms with acute rejection after kidney transplantation. *Transpl Int*. 2008 Sep;21(9):879-91. doi: 10.1111/j.1432-2277.2008.00679.x. Epub 2008 Apr 25. PMID: 18444945.
193. Sombogaard F, van Schaik RH, Mathot RA, Budde K, van der Werf M, Vulto AG, Weimar W, Glander P, Essioux L, van Gelder T. Interpatient variability in IMPDH activity in MMF-treated renal transplant patients is correlated with IMPDH type II 3757T > C polymorphism. *Pharmacogenet Genomics*. 2009 Aug;19(8):626-34. doi: 10.1097/FPC.0b013e32832f5f1b. PMID: 19617864.
194. Wang J, Yang JW, Zeevi A, Webber SA, Girnita DM, Selby R, Fu J, Shah T, Pravica V, Hutchinson IV, Burckart GJ. IMPDH1 gene polymorphisms and association with acute rejection in renal transplant patients. *Clin Pharmacol Ther*. 2008 May;83(5):711-7. doi: 10.1038/sj.clpt.6100347. Epub 2007 Sep 12. PMID: 17851563.
195. Cattaneo D, Merlini S, Zenoni S, Baldelli S, Gotti E, Remuzzi G, Perico N. Influence of co-medication with sirolimus or cyclosporine on mycophenolic acid pharmacokinetics in kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2005 Dec;5(12):2937-44. doi: 10.1111/j.1600-6143.2005.01107.x. PMID: 16303008.
196. Braun F, Schöcklmann H, Ziegler E, Kunzendorf U, Armstrong VW, Renders L. Increased mycophenolic acid exposure in stable kidney transplant recipients on tacrolimus as compared with those on sirolimus: implications for pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther*. 2009 Oct;86(4):411-5. doi: 10.1038/clpt.2009.129. Epub 2009 Jul 15. PMID: 19606088.
197. Alvarez-Elías AC, Yoo EC, Todorova EK, Singh RN, Filler G. A Retrospective Study on Mycophenolic Acid Drug Interactions: Effect of Prednisone, Sirolimus, and Tacrolimus With MPA. *Ther Drug Monit*. 2017 Jun;39(3):220-228. doi: 10.1097/FTD.0000000000000403. PMID: 28437284.
198. Kim JH, Han N, Kim MG, Yun HY, Lee S, Bae E, Kim YS, Kim IW, Oh JM. Increased Exposure of Tacrolimus by Co-administered Mycophenolate Mofetil: Population Pharmacokinetic Analysis in Healthy Volunteers. *Sci Rep*. 2018 Jan 26;8(1):1687. doi: 10.1038/s41598-018-20071-3. PMID: 29374217; PMCID: PMC5786104.
199. Noreikaitė A, Saint-Marcoux F, Marquet P, Kaduševičius E, Stankevičius E. Influence of cyclosporine and everolimus on the main mycophenolate mofetil pharmacokinetic parameters: Cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Mar;96(13):e6469. doi: 10.1097/MD.00000000000006469. PMID: 28353583; PMCID: PMC5380267.
200. Rissling O, Glander P, Hambach P, Mai M, Brakemeier S, Klonower D, Halleck F, Singer E, Schrezenmeier EV, Dürr M, Neumayer HH, Budde K. No relevant pharmacokinetic interaction between pantoprazole and mycophenolate in renal transplant patients: a randomized crossover study. *Br J Clin Pharmacol*. 2015 Nov;80(5):1086-96. doi: 10.1111/bcp.12664. Epub 2015 Jul 14. PMID: 25913040; PMCID: PMC4631181.
201. Sunderland A, Russ G, Sallustio B, Cervelli M, Joyce D, Ooi E, Jeffrey G, Boudville N, Chakera A, Dogra G, Chan D, Wong G, Lim WH. Effect of the proton-pump Inhibitor pantoprazole on MycoPhenolic ACid exposure in kidney and liver transplant recipients (IMPACT study): a randomized trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2020 Jun 1;35(6):1060-1070. doi: 10.1093/ndt/gfaa111. PMID: 32516810.
202. Urbanowicz T, Straburzyńska-Migaj E, Casadei V, Bociański M, Jemielity M. Different Routes of Proton Pumps Inhibitors Co-Administration have Significant Impact on Mycophenolate Acid (MPA) Serum Levels in Heart Transplant Recipients. *Ann Transplant*. 2020 Jan 24;25:e920225. doi: 10.12659/AOT.920225. PMID: 31974333; PMCID: PMC7003660.

203. van Boekel GA, Kerkhofs CH, van de Logt F, Hilbrands LB. Proton pump inhibitors do not increase the risk of acute rejection. *Neth J Med*. 2014 Feb;72(2):86-90. PMID: 24659591.
204. Attard TM, Dhawan A, Tredger JM, Conner K, Kling K, Colombani P, et al. Mycophenolic acid metabolite levels in pediatric liver transplantation: correlation with a limited sampling strategy. *J Appl Res*. 2008 Jun 1;8(2):135–43.
205. David-Neto E, Pereira Araujo LM, Sumita NM, Mendes ME, Ribeiro Castro MC, Alves CF, Kakehashi E, Romano P, Yagyu EM, Queiroga M, Nahas WC, Ianhez LE. Mycophenolic acid pharmacokinetics in stable pediatric renal transplantation. *Pediatr Nephrol*. 2003 Mar;18(3):266-72. doi: 10.1007/s00467-002-1057-1. Epub 2003 Feb 22. PMID: 12644921.
206. Filler G. Abbreviated mycophenolic acid AUC from C0, C1, C2, and C4 is preferable in children after renal transplantation on mycophenolate mofetil and tacrolimus therapy. *Transpl Int*. 2004 Mar;17(3):120-5. doi: 10.1007/s00147-003-0678-z. Epub 2004 Jan 29. PMID: 14749919.
207. Kees MG, Steinke T, Moritz S, Rupprecht K, Paulus EM, Kees F, Bucher M, Faerber L. Omeprazole impairs the absorption of mycophenolate mofetil but not of enteric-coated mycophenolate sodium in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2012 Aug;52(8):1265-72. doi: 10.1177/0091270011412968. Epub 2011 Sep 8. PMID: 21903891.
208. Mycophenolic acid [prescribing information]. F. Hoffmann-La Roche AG, Basel, June 2020.
209. Cattaneo D, Perico N, Gaspari F, Gotti E, Remuzzi G. Glucocorticoids interfere with mycophenolate mofetil bioavailability in kidney transplantation. *Kidney Int*. 2002 Sep;62(3):1060-7. doi: 10.1046/j.1523-1755.2002.00531.x. PMID: 12164891.
210. Filler G, Lepage N, Delisle B, Mai I. Effect of cyclosporine on mycophenolic acid area under the concentration-time curve in pediatric kidney transplant recipients. *Ther Drug Monit*. 2001 Oct;23(5):514-9. doi: 10.1097/00007691-200110000-00003. PMID: 11591896.
211. Naderer OJ, Dupuis RE, Heinzen EL, Wiwattanawongsa K, Johnson MW, Smith PC. The influence of norfloxacin and metronidazole on the disposition of mycophenolate mofetil. *J Clin Pharmacol*. 2005 Feb;45(2):219-26. doi: 10.1177/0091270004271555. PMID: 15647415.
212. Pieper AK, Buhle F, Bauer S, Mai I, Budde K, Haffner D, Neumayer HH, Querfeld U. The effect of sevelamer on the pharmacokinetics of cyclosporin A and mycophenolate mofetil after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2004 Oct;19(10):2630-3. doi: 10.1093/ndt/gfh446. Epub 2004 Aug 10. PMID: 15304561.
213. Filler G, Todorova EK, Bax K, Alvarez-Elías AC, Huang SH, Kobrzynski MC. Minimum mycophenolic acid levels are associated with donor-specific antibody formation. *Pediatr Transplant*. 2016 Feb;20(1):34-8. doi: 10.1111/petr.12637. Epub 2015 Nov 21. PMID: 26589470.
214. Ehren R, Schijvens AM, Hackl A, Schreuder MF, Weber LT. Therapeutic drug monitoring of mycophenolate mofetil in pediatric patients: novel techniques and current opinion. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2021 Feb;17(2):201-213. doi: 10.1080/17425255.2021.1843633. Epub 2020 Nov 8. PMID: 33107768.
215. Mabasa VH, Ensom MH. The role of therapeutic monitoring of everolimus in solid organ transplantation. *Ther Drug Monit*. 2005 Oct;27(5):666-76. doi: 10.1097/01.ftd.0000175911.70172.2e. PMID: 16175142.
216. Puliyaanda DP, Swinford R, Pizzo H, Garrison J, De Golovine AM, Jordan SC. Donor-derived cell-free DNA (dd-cfDNA) for detection of allograft rejection in pediatric kidney transplants. *Pediatr Transplant*. 2021 Mar;25(2):e13850. doi: 10.1111/petr.13850. Epub 2020 Nov 20. PMID: 33217125.
217. Nie W, Su X, Liu L, Li J, Fu Q, Li X, Wu C, Wang J, Deng R, Chen E, Yang S, Li S, Zhang H, Wang C. Dynamics of Donor-Derived Cell-Free DNA at the Early Phase After Pediatric Kidney

- Transplantation: A Prospective Cohort Study. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Jan 7;8:814517. doi: 10.3389/fmed.2021.814517. PMID: 35071284; PMCID: PMC8777035.
218. Dandamudi R, Gu H, Goss CW, Walther L, Dharnidharka VR. Longitudinal Evaluation of Donor-Derived Cellfree DNA in Pediatric Kidney Transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2022 Nov;17(11):1646-1655. doi: 10.2215/CJN.03840322. Epub 2022 Oct 27. PMID: 36302566; PMCID: PMC9718036.
  219. Ranch D, Fei M, Kincade E, Piburn K, Hitchman K, Klein K. Utilization of donor-derived Cell-Free DNA in pediatric kidney transplant recipients: A single center study. *Pediatr Transplant*. 2024 Feb;28(1):e14582. doi: 10.1111/petr.14582. Epub 2023 Aug 7. PMID: 37550268.
  220. Oellerich M, Budde K, Osmanodja B, Bornemann-Kolatzki K, Beck J, Schütz E, Walson PD. Donor-derived cell-free DNA as a diagnostic tool in transplantation. *Front Genet*. 2022 Oct 21;13:1031894. doi: 10.3389/fgene.2022.1031894. PMID: 36339004; PMCID: PMC9634115.
  221. Akifova A, Budde K, Amann K, Buettner-Herold M, Choi M, Oellerich M, Beck J, Bornemann-Kolatzki K, Schütz E, Bachmann F, Halleck F, von Hoerschelmann E, Koch N, Schrezenmeier E, Seelow E, Waiser J, Zukunft B, Eckardt KU, Halbritter J, Kettritz R, Del Moral CL, Lachmann N, Stauch D, Niemann M, Schmidt D, Halloran PF, Osmanodja B. Donor-derived cell-free DNA monitoring for early diagnosis of antibody-mediated rejection after kidney transplantation: a randomized trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2025 Jun 30;40(7):1384-1395. doi: 10.1093/ndt/gfae282. PMID: 39673311; PMCID: PMC12207606.
  222. Chandar J, Sigurjonsdottir V, Defreitas M, Gavcovich T, Zhou M, Glehn-Ponsirenas R, Burke G 3rd. Donor-derived cell-free DNA testing in pediatric kidney transplant recipients: indications and clinical utility. *Pediatr Nephrol*. 2025 Aug;40(8):2669-2678. doi: 10.1007/s00467-025-06770-w. Epub 2025 Apr 14. PMID: 40229569; PMCID: PMC12187795.
  223. Wiebe C, Balshaw R, Gibson IW, Ho J, Shaw J, Karpinski M, Trachtenberg A, Pochinco D, Goldberg A, Birk P, Pinsk M, Rush DN, Nickerson PW. A rational approach to guide cost-effective de novo donor-specific antibody surveillance with tacrolimus immunosuppression. *Am J Transplant*. 2023 Dec;23(12):1882-1892. doi: 10.1016/j.ajt.2023.07.025. Epub 2023 Aug 4. PMID: 37543094.
  224. Sellarés J, de Freitas DG, Mengel M, Reeve J, Einecke G, Sis B, Hidalgo LG, Famulski K, Matas A, Halloran PF. Understanding the causes of kidney transplant failure: the dominant role of antibody-mediated rejection and nonadherence. *Am J Transplant*. 2012 Feb;12(2):388-99. doi: 10.1111/j.1600-6143.2011.03840.x. Epub 2011 Nov 14. PMID: 22081892.
  225. Vanhove T, Vermeulen T, Annaert P, Lerut E, Kuypers DRJ. High Inpatient Variability of Tacrolimus Concentrations Predicts Accelerated Progression of Chronic Histologic Lesions in Renal Recipients. *Am J Transplant*. 2016 Oct;16(10):2954-2963. doi: 10.1111/ajt.13803. Epub 2016 Apr 21. PMID: 27013142.
  226. Strommen AM, Moss MC, Goebel J, Bock M. Donor-specific antibodies in a pediatric kidney transplant population-Prevalence and association with antiproliferative drug dosing. *Pediatr Transplant*. 2019 Sep;23(6):e13511. doi: 10.1111/petr.13511. Epub 2019 Jun 6. PMID: 31168879.
  227. Athavale D, Worthington J, Webb NJ, Roberts D, Martin S, Shenoy M. Pediatric kidney recipients may benefit from monitoring for donor-specific antibodies. *Pediatr Transplant*. 2014 May;18(3):258-65. doi: 10.1111/petr.12247. Epub 2014 Mar 20. PMID: 24646402.
  228. Doberer K, Schiemann M, Strassl R, Haupenthal F, Dermuth F, Görzer I, Eskandary F, Reindl-Schwaighofer R, Kikić Ž, Puchhammer-Stöckl E, Böhmig GA, Bond G. Torque teno virus for risk stratification of graft rejection and infection in kidney transplant recipients-A prospective observational trial. *Am J Transplant*. 2020 Aug;20(8):2081-2090. doi: 10.1111/ajt.15810. Epub 2020 Mar 8. PMID: 32034850; PMCID: PMC7496119.

229. Schiemann M, Puchhammer-Stöckl E, Eskandary F, Kohlbeck P, Rasoul-Rockenschaub S, Heilos A, Kozakowski N, Görzer I, Kikić Ž, Herkner H, Böhmig GA, Bond G. Torque Teno Virus Load-Inverse Association With Antibody-Mediated Rejection After Kidney Transplantation. *Transplantation*. 2017 Feb;101(2):360-367. doi: 10.1097/TP.0000000000001455. PMID: 27525643; PMCID: PMC5268087.
230. Doberer K, Haupenthal F, Nackenhorst M, Bauernfeind F, Dermuth F, Eigenschink M, Schiemann M, Kläger J, Görzer I, Eskandary F, Reindl-Schwaighofer R, Kikić Ž, Böhmig G, Strassl R, Regele H, Puchhammer-Stöckl E, Bond G. Torque Teno Virus Load Is Associated With Subclinical Alloreactivity in Kidney Transplant Recipients: A Prospective Observational Trial. *Transplantation*. 2021 Sep 1;105(9):2112-2118. doi: 10.1097/TP.0000000000003619. PMID: 33587432; PMCID: PMC8376270.
231. Strassl R, Schiemann M, Doberer K, Görzer I, Puchhammer-Stöckl E, Eskandary F, Kikić Ž, Gualdoni GA, Vossen MG, Rasoul-Rockenschaub S, Herkner H, Böhmig GA, Bond G. Quantification of Torque Teno Virus Viremia as a Prospective Biomarker for Infectious Disease in Kidney Allograft Recipients. *J Infect Dis*. 2018 Sep 8;218(8):1191-1199. doi: 10.1093/infdis/jiy306. PMID: 30007341; PMCID: PMC6490304.
232. Fernández-Ruiz M, Albert E, Giménez E, Ruiz-Merlo T, Parra P, López-Medrano F, San Juan R, Polanco N, Andrés A, Navarro D, Aguado JM. Monitoring of alphatorquevirus DNA levels for the prediction of immunosuppression-related complications after kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2019 Apr;19(4):1139-1149. doi: 10.1111/ajt.15145. Epub 2018 Nov 10. PMID: 30346659.
233. Solis M, Velay A, Gantner P, Bausson J, Filipputti A, Freitag R, Moulin B, Caillard S, Fafi-Kremer S. Torquetenovirus viremia for early prediction of graft rejection after kidney transplantation. *J Infect*. 2019 Jul;79(1):56-60. doi: 10.1016/j.jinf.2019.05.010. Epub 2019 May 14. PMID: 31100359.
234. Regele F, Haupenthal F, Doberer K, Görzer I, Kapps S, Strassl R, Bond G. The kinetics of Torque Teno virus plasma load following calcineurin inhibitor dose change in kidney transplant recipients. *J Med Virol*. 2024 Mar;96(3):e29554. doi: 10.1002/jmv.29554. PMID: 38511586.
235. Strassl R, Doberer K, Rasoul-Rockenschaub S, Herkner H, Görzer I, Kläger JP, Schmidt R, Haslacher H, Schiemann M, Eskandary FA, Kikić Ž, Reindl-Schwaighofer R, Puchhammer-Stöckl E, Böhmig GA, Bond G. Torque Teno Virus for Risk Stratification of Acute Biopsy-Proven Alloreactivity in Kidney Transplant Recipients. *J Infect Dis*. 2019 May 24;219(12):1934-1939. doi: 10.1093/infdis/jiz039. PMID: 30668796; PMCID: PMC6534191.
236. van Rijn AL, Wunderink HF, Sidorov IA, de Brouwer CS, Kroes AC, Putter H, de Vries AP, Rotmans JI, Feltkamp MC. Torque teno virus loads after kidney transplantation predict allograft rejection but not viral infection. *J Clin Virol*. 2021 Jul;140:104871. doi: 10.1016/j.jcv.2021.104871. Epub 2021 May 25. PMID: 34089977.
237. Maggi F, Focosi D, Statzu M, Bianco G, Costa C, Macera L, Spezia PG, Medici C, Albert E, Navarro D, Scagnolari C, Pistello M, Cavallo R, Antonelli G. Early Post-Transplant Torquetenovirus Viremia Predicts Cytomegalovirus Reactivations In Solid Organ Transplant Recipients. *Sci Rep*. 2018 Oct 19;8(1):15490. doi: 10.1038/s41598-018-33909-7. PMID: 30341363; PMCID: PMC6195516.
238. Eibensteiner F, Messner I, Uhl P, Bond G, Puchhammer-Stoeckl E, Mueller-Sacherer T, Aufricht C, Rusai K. The association of Torque Teno viral load with CMV and BKV infection in pediatric and adolescent kidney transplant patients. *J Clin Virol*. 2024 Jun;172:105673. doi: 10.1016/j.jcv.2024.105673. Epub 2024 Mar 26. PMID: 38564881.
239. Uhl P, Heilos A, Bond G, Meyer E, Böhm M, Puchhammer-Stöckl E, Arbeiter K, Müller-Sacherer T, Csaicsich D, Aufricht C, Rusai K. Torque teno viral load reflects immunosuppression in

- paediatric kidney-transplanted patients-a pilot study. *Pediatr Nephrol.* 2021 Jan;36(1):153-162. doi: 10.1007/s00467-020-04606-3. Epub 2020 Jun 10. PMID: 32524259; PMCID: PMC7701084.
240. Eldar-Yedidia Y, Ben-Shalom E, Hillel M, Belostotsky R, Megged O, Freier-Dror Y, Frishberg Y, Schlesinger Y. Association of post-transplantation anellovirus viral load with kidney transplant rejection in children. *Pediatr Nephrol.* 2022 Aug;37(8):1905-1914. doi: 10.1007/s00467-021-05336-w. Epub 2022 Jan 9. PMID: 34999988.
  241. Maggi F, Pifferi M, Fornai C, Andreoli E, Tempestini E, Vatteroni M, Presciuttini S, Marchi S, Pietrobelli A, Boner A, Pistello M, Bendinelli M. TT virus in the nasal secretions of children with acute respiratory diseases: relations to viremia and disease severity. *J Virol.* 2003 Feb;77(4):2418-25. doi: 10.1128/jvi.77.4.2418-2425.2003. PMID: 12551979; PMCID: PMC141071.
  242. Görzer I, Haupenthal F, Maggi F, Gelas F, Kulifaj D, Brossault L, Puchhammer-Stöckl E, Bond G. Validation of plasma Torque Teno viral load applying a CE-certified PCR for risk stratification of rejection and infection post kidney transplantation. *J Clin Virol.* 2023 Jan;158:105348. doi: 10.1016/j.jcv.2022.105348. Epub 2022 Nov 26. PMID: 36463684.
  243. Min S, Papaz T, Lafreniere-Roula M, Nalli N, Grasemann H, Schwartz SM, Kamath BM, Ng V, Parekh RS, Manlhiot C, Mital S. A randomized clinical trial of age and genotype-guided tacrolimus dosing after pediatric solid organ transplantation. *Pediatr Transplant.* 2018 Nov;22(7):e13285. doi: 10.1111/petr.13285. Epub 2018 Sep 3. PMID: 30178515.
  244. Andrews LM, de Winter BCM, Cornelissen EAM, de Jong H, Hesselink DA, Schreuder MF, Brüggemann RJM, van Gelder T, Cransberg K. A Population Pharmacokinetic Model Does Not Predict the Optimal Starting Dose of Tacrolimus in Pediatric Renal Transplant Recipients in a Prospective Study: Lessons Learned and Model Improvement. *Clin Pharmacokinet.* 2020 May;59(5):591-603. doi: 10.1007/s40262-019-00831-8. PMID: 31654367; PMCID: PMC7217818.
  245. Birk PE, Blydt-Hansen TD, Dart AB, Kaita LM, Proulx C, Taylor G. Low incidence of adverse events in outpatient pediatric renal allograft biopsies. *Pediatr Transplant.* 2007 Mar;11(2):196-200. doi: 10.1111/j.1399-3046.2006.00659.x. PMID: 17300500.
  246. Vidhun J, Masciandro J, Varich L, Salvatierra O Jr, Sarwal M. Safety and risk stratification of percutaneous biopsies of adult-sized renal allografts in infant and older pediatric recipients. *Transplantation.* 2003 Aug 15;76(3):552-7. doi: 10.1097/01.TP.0000076097.90123.21. PMID: 12923443.
  247. Crespo M, Zárraga S, Alonso Á, Beneyto I, Díaz Corte C, Fernandez Rodriguez AM, Franco A, Hernández D, González-Roncero FM, Jiménez Martín C, Jimeno L, Lauzurica Valdemoros LR, Llorente S, Mazuecos A, Osuna A, Ramos JP, Rodríguez Benot A, Ruiz San Millán JC, Sánchez Fructuoso A, Torregrosa JV, Guirado L; GREAT Study Group and Spanish Network for Research in Renal Diseases (REDINREN, RED16/0009). Monitoring of Donor-specific Anti-HLA Antibodies and Management of Immunosuppression in Kidney Transplant Recipients: An Evidence-based Expert Paper. *Transplantation.* 2020 Aug;104(8 Suppl 2):S1-S12. doi: 10.1097/TP.0000000000003270. PMID: 32658025.
  248. Filippone EJ, Farber JL. The Problem of Subclinical Antibody-mediated Rejection in Kidney Transplantation. *Transplantation.* 2021 Jun 1;105(6):1176-1187. doi: 10.1097/TP.0000000000003543. PMID: 33196628.
  249. Loupy A, Lefaucheur C. Antibody-Mediated Rejection of Solid-Organ Allografts. *N Engl J Med.* 2018 Sep 20;379(12):1150-1160. doi: 10.1056/NEJMra1802677. PMID: 30231232.
  250. Sigurjonsdottir VK, Purington N, Chaudhuri A, Zhang BM, Fernandez-Vina M, Palsson R, Kambham N, Charu V, Piburn K, Maestretti L, Shah A, Gallo A, Concepcion W, Grimm PC.

- Complement-Binding Donor-Specific Anti-HLA Antibodies: Biomarker for Immunologic Risk Stratification in Pediatric Kidney Transplantation Recipients. *Transpl Int.* 2022 Mar 16;35:10158. doi: 10.3389/ti.2021.10158. PMID: 35992747; PMCID: PMC9386741.
251. Kang ZY, Liu C, Liu W, Li DH. Effect of C1q-binding donor-specific anti-HLA antibodies on the clinical outcomes of patients after renal transplantation: A systematic review and meta-analysis. *Transpl Immunol.* 2022 Jun;72:101566. doi: 10.1016/j.trim.2022.101566. Epub 2022 Mar 4. PMID: 35257893.
  252. Kim HW, Lee J, Heo SJ, Kim BS, Huh KH, Yang J. Comparison of high-dose IVIG and rituximab versus rituximab as a preemptive therapy for de novo donor-specific antibodies in kidney transplant patients. *Sci Rep.* 2023 May 11;13(1):7682. doi: 10.1038/s41598-023-34804-6. PMID: 37169835; PMCID: PMC10175554.
  253. Knight RJ, Loucks-Devos J, Khan NA, Nguyen DT, Graviss EA, Eagar TN, Patel SJ, Osama Gaber A. Long-Term Follow-Up of Renal Transplant Recipients Treated With IVIG for De Novo Donor-Specific Antibodies. *Transplant Proc.* 2021 Jul-Aug;53(6):1865-1871. doi: 10.1016/j.transproceed.2021.05.011. Epub 2021 Jul 8. PMID: 34247857.
  254. Maignon M, Pilon C, Commereuc M, Grondin C, Leibler C, Kofman T, Audard V, Cohen J, Canoui-Poitaine F, Grimbert P. Intravenous immunoglobulin therapy in kidney transplant recipients with de novo DSA: Results of an observational study. *PLoS One.* 2017 Jun 27;12(6):e0178572. doi: 10.1371/journal.pone.0178572. PMID: 28654684; PMCID: PMC5487035.
  255. Parajuli S, Joachim E, Alagusundaramoorthy S, Blazel J, Aziz F, Garg N, Muth B, Mohamed M, Mandelbrot D, Zhong W, Djamali A. Subclinical Antibody-mediated Rejection After Kidney Transplantation: Treatment Outcomes. *Transplantation.* 2019 Aug;103(8):1722-1729. doi: 10.1097/TP.0000000000002566. PMID: 30507740.
  256. Danieli MG, Antonelli E, Gammeri L, Longhi E, Cozzi MF, Palmeri D, Gangemi S, Shoenfeld Y. Intravenous immunoglobulin as a therapy for autoimmune conditions. *Autoimmun Rev.* 2025 Jan 3;24(1):103710. doi: 10.1016/j.autrev.2024.103710. Epub 2024 Nov 24. PMID: 39592027.
  257. Cioni M, Nocera A, Tagliamacco A, Basso S, Innocente A, Fontana I, Magnasco A, Trivelli A, Klersy C, Gurrado A, Ramondetta M, Boghen S, Catenacci L, Verrina E, Garibotto G, Ghiggeri GM, Cardillo M, Ginevri F, Comoli P. Failure to remove de novo donor-specific HLA antibodies is influenced by antibody properties and identifies kidney recipients with late antibody-mediated rejection destined to graft loss - a retrospective study. *Transpl Int.* 2019 Jan;32(1):38-48. doi: 10.1111/tri.13325. Epub 2018 Aug 27. PMID: 30076765.
  258. Billing H, Rieger S, Süsal C, Waldherr R, Opelz G, Wühl E, Tönshoff B. IVIG and rituximab for treatment of chronic antibody-mediated rejection: a prospective study in paediatric renal transplantation with a 2-year follow-up. *Transpl Int.* 2012 Nov;25(11):1165-73. doi: 10.1111/j.1432-2277.2012.01544.x. Epub 2012 Aug 17. PMID: 22897111.
  259. Cioni M, Nocera A, Tagliamacco A, Basso S, Innocente A, Fontana I, Magnasco A, Trivelli A, Klersy C, Gurrado A, Ramondetta M, Boghen S, Catenacci L, Verrina E, Garibotto G, Ghiggeri GM, Cardillo M, Ginevri F, Comoli P. Failure to remove de novo donor-specific HLA antibodies is influenced by antibody properties and identifies kidney recipients with late antibody-mediated rejection destined to graft loss - a retrospective study. *Transpl Int.* 2019 Jan;32(1):38-48. doi: 10.1111/tri.13325. Epub 2018 Aug 27. PMID: 30076765.
  260. Schinstock CA, Mannon RB, Budde K, Chong AS, Haas M, Knechtle S, Lefaucheur C, Montgomery RA, Nickerson P, Tullius SG, Ahn C, Askar M, Crespo M, Chadban SJ, Feng S, Jordan SC, Man K, Mengel M, Morris RE, O'Doherty I, Ozdemir BH, Seron D, Tambur AR, Tanabe K, Taupin JL, O'Connell PJ. Recommended Treatment for Antibody-mediated Rejection After Kidney Transplantation: The 2019 Expert Consensus From the Transplantation Society



- Working Group. Transplantation. 2020 May;104(5):911-922. doi: 10.1097/TP.0000000000003095. PMID: 31895348; PMCID: PMC7176344.
261. Zhu L, Guo Z, Zhao D, Sa R, Zhao G, Guo H, Chen G. Case report: Daratumumab for treatment of refractory late or chronic active antibody-mediated rejection in renal allograft recipients with high levels of de novo donor-specific antibodies. *Front Immunol.* 2023 Jan 11;13:1087597. doi: 10.3389/fimmu.2022.1087597. PMID: 36713391; PMCID: PMC9875042.
  262. Krejcik J, Casneuf T, Nijhof IS, Verbist B, Bald J, Plesner T, Syed K, Liu K, van de Donk NW, Weiss BM, Ahmadi T, Lokhorst HM, Mutis T, Sasser AK. Daratumumab depletes CD38+ immune regulatory cells, promotes T-cell expansion, and skews T-cell repertoire in multiple myeloma. *Blood.* 2016 Jul 21;128(3):384-94. doi: 10.1182/blood-2015-12-687749. Epub 2016 May 24. PMID: 27222480; PMCID: PMC4957162.
  263. van de Donk NWCJ, Richardson PG, Malavasi F. CD38 antibodies in multiple myeloma: back to the future. *Blood.* 2018 Jan 4;131(1):13-29. doi: 10.1182/blood-2017-06-740944. Epub 2017 Nov 8. PMID: 29118010.
  264. Ahmad SB, Jefferson JA. Targeting B Cells and Plasma Cells in Glomerular Disease. *J Am Soc Nephrol.* 2025 Jun 4. doi: 10.1681/ASN.0000000772. Epub ahead of print. PMID: 40465397.
  265. Tönshoff B, Patry C, Fichtner A, Höcker B, Böhmig GA. New Immunosuppressants in Pediatric Kidney Transplantation: What's in the Pipeline for Kids? *Pediatr Transplant.* 2025 Feb;29(1):e70008. doi: 10.1111/ptr.70008. PMID: 39711054; PMCID: PMC11664202.
  266. Kwun J, Matignon M, Manook M, Guendouz S, Audard V, Kheav D, Poullot E, Gautreau C, Ezekian B, Bodez D, Damy T, Faivre L, Menouche D, Yoon J, Park J, Belhadj K, Chen D, Bilewski AM, Yi JS, Collins B, Stegall M, Farris AB, Knechtle S, Grimbirt P. Daratumumab in Sensitized Kidney Transplantation: Potentials and Limitations of Experimental and Clinical Use. *J Am Soc Nephrol.* 2019 Jul;30(7):1206-1219. doi: 10.1681/ASN.2018121254. Epub 2019 Jun 21. PMID: 31227636; PMCID: PMC6622431.
  267. Doberer K, Duerr M, Halloran PF, Eskandary F, Budde K, Regele H, Reeve J, Borski A, Kozakowski N, Reindl-Schwaighofer R, Waiser J, Lachmann N, Schranz S, Firbas C, Mühlbacher J, Gelbenegger G, Perkmann T, Wahrmann M, Kainz A, Ristl R, Halleck F, Bond G, Chong E, Jilma B, Böhmig GA. A Randomized Clinical Trial of Anti-IL-6 Antibody Clazakizumab in Late Antibody-Mediated Kidney Transplant Rejection. *J Am Soc Nephrol.* 2021 Mar;32(3):708-722. doi: 10.1681/ASN.2020071106. Epub 2020 Dec 18. PMID: 33443079; PMCID: PMC7920172.
  268. Connolly H, Watson A, Wynd M, Lieberman K, Chaung M, Goldstein MJ, Hidalgo G, Batal I, Amoruso M, Jain NG. Daratumumab for Treatment of Acute Antibody-Mediated Rejection in a Pediatric Kidney Transplant Recipient. *Pediatr Transplant.* 2025 Aug;29(5):e70116. doi: 10.1111/ptr.70116. PMID: 40490910.
  269. Lemal R, Blandin L, Uro-Coste C, Philipponnet C, Geoffroy E, Heng AE, Garrouste C, Rouzaire P. Daratumumab treatment in six highly sensitised solid organ transplant recipients: A case series and literature review. *HLA.* 2024 Apr;103(4):e15458. doi: 10.1111/tan.15458. PMID: 38597238.
  270. Cody EM, Varnell C Jr, Lazear D, VandenHeuvel K, Flores FX, Woodle ES, Hooper DK. Carfilzomib-based antibody mediated rejection therapy in pediatric kidney transplant recipients. *Pediatr Transplant.* 2023 Nov;27(7):e14534. doi: 10.1111/ptr.14534. Epub 2023 May 2. PMID: 37132092.
  271. Kulkarni S, Kirkiles-Smith NC, Deng YH, Formica RN, Moeckel G, Broecker V, Bow L, Tomlin R, Pober JS. Eculizumab Therapy for Chronic Antibody-Mediated Injury in Kidney Transplant Recipients: A Pilot Randomized Controlled Trial. *Am J Transplant.* 2017 Mar;17(3):682-691. doi: 10.1111/ajt.14001. Epub 2016 Sep 16. PMID: 27501352.

272. Requião-Moura LR, de Sandes-Freitas TV, Marcelo-Gomes G, Rangel EB. Bortezomib in Kidney Transplant: Current Use and Perspectives. *Curr Drug Metab.* 2017;18(12):1136-1146. doi: 10.2174/1389200218666171121100716. PMID: 29165070.
273. Tremblay S, Driscoll JJ, Rike-Shields A, Hildeman DA, Alloway RR, Girnita AL, Brailey PA, Woodle ES. A prospective, iterative, adaptive trial of carfilzomib-based desensitization. *Am J Transplant.* 2020 Feb;20(2):411-421. doi: 10.1111/ajt.15613. Epub 2019 Oct 23. PMID: 31550069; PMCID: PMC7872208.
274. Thurman JM, Panzer SE, Le Quintrec M. The role of complement in antibody mediated transplant rejection. *Mol Immunol.* 2019 Aug;112:240-246. doi: 10.1016/j.molimm.2019.06.002. Epub 2019 Jun 10. PMID: 31195225; PMCID: PMC6646053.
275. Stegall MD, Park WD, Larson TS, Gloor JM, Cornell LD, Sethi S, Dean PG, Prieto M, Amer H, Textor S, Schwab T, Cosio FG. The histology of solitary renal allografts at 1 and 5 years after transplantation. *Am J Transplant.* 2011 Apr;11(4):698-707. doi: 10.1111/j.1600-6143.2010.03312.x. Epub 2010 Nov 9. PMID: 21062418.
276. Glotz D, Russ G, Rostaing L, Legendre C, Tufveson G, Chadban S, Grinyó J, Mamode N, Rigotti P, Couzi L, Büchler M, Sandrini S, Dain B, Garfield M, Ogawa M, Richard T, Marks WH; C10-002 Study Group. Safety and efficacy of eculizumab for the prevention of antibody-mediated rejection after deceased-donor kidney transplantation in patients with preformed donor-specific antibodies. *Am J Transplant.* 2019 Oct;19(10):2865-2875. doi: 10.1111/ajt.15397. Epub 2019 May 24. PMID: 31012541; PMCID: PMC9328661.
277. Joseph A, Harel S, Mesnard L, Rafat C, Knapp S, Rumpel A, Philipponnet C, Barba C, Rebibou JM, Buob D, Hertig A, Vargaftig J, Halimi JM, Arnulf B, Bretaude AS, Joly B, Grangé S, Coppo P. Carfilzomib-associated thrombotic microangiopathy: clinical features and outcomes. *Nephrol Dial Transplant.* 2024 Nov 27;39(12):2067-2078. doi: 10.1093/ndt/gfae096. PMID: 38658194.
278. Ball S, Behera TR, Anwer F, Chakraborty R. Risk of kidney toxicity with carfilzomib in multiple myeloma: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Hematol.* 2020 Jun;99(6):1265-1271. doi: 10.1007/s00277-020-04062-x. Epub 2020 May 7. PMID: 32382772.
279. Stringer D, Gardner L, Shaw O, Clarke B, Briggs D, Worthington J, Buckland M, Danzi G, Hilton R, Picton M, Thuraishingham R, Borrow R, Baker R, McCullough K, Stoves J, Phanish M, Shah S, Shiu KY, Walsh SB, Ahmed A, Ayub W, Hegarty J, Tinch-Taylor R, Georgiou E, Bidad N, Kılıç A, Moon Z, Horne R, McCrone P, Kelly J, Murphy C, Peacock J, Dorling A. Optimized immunosuppression to prevent graft failure in renal transplant recipients with HLA antibodies (OuTSMART): a randomised controlled trial. *EClinicalMedicine.* 2023 Jan 12;56:101819. doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101819. PMID: 36684392; PMCID: PMC9852275.
280. Stringer D, Gardner L, Shaw O, Clarke B, Briggs D, Worthington J, Buckland M, Hilton R, Picton M, Thuraishingham R, Borrow R, Baker R, Tinch-Taylor R, Horne R, McCrone P, Kelly J, Murphy C, Peacock J, Dorling A. Preventing kidney transplant failure by screening for antibodies against human leucocyte antigens followed by optimised immunosuppression: OuTSMART RCT. Southampton (UK): National Institute for Health and Care Research; 2023 Sep. PMID: 37851847.
281. von Moos S, Schalk G, Mueller TF, Laube G. Age-associated decrease in de novo donor-specific antibodies in renal transplant recipients reflects changing humoral immunity. *Immun Ageing.* 2019 May 9;16:9. doi: 10.1186/s12979-019-0149-8. PMID: 31168309; PMCID: PMC6509825.
282. Ettenger RB, Seifert ME, Blydt-Hansen T, Briscoe DM, Holman J, Weng PL, Srivastava R, Fleming J, Malekzadeh M, Pearl M. Detection of Subclinical Rejection in Pediatric Kidney Transplantation: Current and Future Practices. *Pediatr Transplant.* 2024 Sep;28(6):e14836. doi: 10.1111/petr.14836. PMID: 39147695.

283. Yamamoto T, Watarai Y, Takeda A, Tsujita M, Hiramitsu T, Goto N, Narumi S, Katayama A, Morozumi K, Uchida K, Kobayashi T. De Novo Anti-HLA DSA Characteristics and Subclinical Antibody-Mediated Kidney Allograft Injury. *Transplantation*. 2016 Oct;100(10):2194-202. doi: 10.1097/TP.0000000000001012. PMID: 26636737.
284. Landsberg A, Riaz M, Blydt-Hansen TD. Yield and utility of surveillance kidney biopsies in pediatric kidney transplant recipients at various time points post-transplant. *Pediatr Transplant*. 2021 Mar;25(2):e13869. doi: 10.1111/petr.13869. Epub 2020 Oct 19. PMID: 33073499.
285. Odum JD, Kats A, VanSickle JS, Chadha V, Brewer B, Staggs VS, Warady BA. Characterizing the frequency of modifiable histological changes observed on surveillance biopsies in pediatric kidney allograft recipients. *Pediatr Nephrol*. 2020 Nov;35(11):2173-2182. doi: 10.1007/s00467-020-04624-1. Epub 2020 Jun 18. PMID: 32556543.
286. Loupy A, Legendre C. From Mean Fluorescence Intensity to C1q-Binding: The Saga of Anti-HLA Donor-specific Antibodies. *Transplantation*. 2015 Jun;99(6):1107-8. doi: 10.1097/TP.0000000000000700. PMID: 25839710.
287. Gordillo R, Munshi R, Monroe EJ, Shivaram GM, Smith JM. Benefits and risks of protocol biopsies in pediatric renal transplantation. *Pediatr Nephrol*. 2019 Apr;34(4):593-598. doi: 10.1007/s00467-018-3959-6. Epub 2018 May 3. PMID: 29725772.
288. Tait BD, Süsal C, Gebel HM, Nickerson PW, Zachary AA, Claas FH, Reed EF, Bray RA, Campbell P, Chapman JR, Coates PT, Colvin RB, Cozzi E, Doxiadis II, Fuggle SV, Gill J, Glotz D, Lachmann N, Mohanakumar T, Suciu-Foca N, Sumitran-Holgersson S, Tanabe K, Taylor CJ, Tyan DB, Webster A, Zeevi A, Opelz G. Consensus guidelines on the testing and clinical management issues associated with HLA and non-HLA antibodies in transplantation. *Transplantation*. 2013 Jan 15;95(1):19-47. doi: 10.1097/TP.0b013e31827a19cc. PMID: 23238534.
289. Kenta I, Takaaki K. Molecular Mechanisms of Antibody-Mediated Rejection and Accommodation in Organ Transplantation. *Nephron*. 2020;144 Suppl 1:2-6. doi: 10.1159/000510747. Epub 2020 Nov 25. PMID: 33238285.
290. Schinstock CA, Gandhi M, Cheungpasitporn W, Mitema D, Prieto M, Dean P, Cornell L, Cosio F, Stegall M. Kidney Transplant With Low Levels of DSA or Low Positive B-Flow Crossmatch: An Underappreciated Option for Highly Sensitized Transplant Candidates. *Transplantation*. 2017 Oct;101(10):2429-2439. doi: 10.1097/TP.0000000000001619. PMID: 28009780; PMCID: PMC5481511.
291. Bertrand D, Farce F, Laurent C, Hamelin F, François A, Guerrot D, Etienne I, Hau F. Comparison of Two Luminex Single-antigen Bead Flow Cytometry Assays for Detection of Donor-specific Antibodies After Renal Transplantation. *Transplantation*. 2019 Mar;103(3):597-603. doi: 10.1097/TP.0000000000002351. PMID: 29965954.
292. Bertrand D, Kaveri R, Laurent C, Gatault P, Jauréguay M, Garrouste C, Sayegh J, Bouvier N, Caillard S, Lanfranco L, Thierry A, François A, Hau F, Etienne I, Guerrot D, Farce F. Intensity of de novo DSA detected by Immucor Lifecodes assay and C3d fixing antibodies are not predictive of subclinical ABMR after Kidney Transplantation. *PLoS One*. 2021 Apr 22;16(4):e0249934. doi: 10.1371/journal.pone.0249934. PMID: 33886604; PMCID: PMC8062066.
293. Association of the Scientific Medical Societies in Germany (AWMF) – Standing Guidelines Commission. AWMF Guidance Manual and Rules for Guideline Development. 1st Edition 2012. <http://www.awmf.org/Guideline/awmf-regelwerk.html>
294. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, Shamseer L, Tetzlaff JM, Akl EA, Brennan SE, Chou R, Glanville J, Grimshaw JM, Hróbjartsson A, Lalu MM, Li T, Loder EW, Mayo-Wilson E, McDonald S, McGuinness LA, Stewart LA, Thomas J, Tricco AC, Welch VA, Whiting P, Moher D. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for

- reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021 Mar 29;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71. PMID: 33782057; PMCID: PMC8005924.
295. Higgins JPT TJ, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors) *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.4: Cochrane; 2023 [05.03.2024]. Available from: <https://training.cochrane.org/handbook>.
  296. Distiller SR, Version 2.35: DistillerSR Inc.; 2024 [05.03.2024]. Available from: <https://www.distillersr.com/>.
  297. The EndNote Team. *EndNote*. EndNote 20 ed. Philadelphia, PA: Clarivate; 2013.
  298. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng HY, Corbett MS, Eldridge SM, Emberson JR, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019 Aug 28;366:l4898. doi: 10.1136/bmj.l4898. PMID: 31462531.
  299. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, Henry D, Altman DG, Ansari MT, Boutron I, Carpenter JR, Chan AW, Churchill R, Deeks JJ, Hróbjartsson A, Kirkham J, Jüni P, Loke YK, Pigott TD, Ramsay CR, Regidor D, Rothstein HR, Sandhu L, Santaguida PL, Schünemann HJ, Shea B, Shrier I, Tugwell P, Turner L, Valentine JC, Waddington H, Waters E, Wells GA, Whiting PF, Higgins JP. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016 Oct 12;355:i4919. doi: 10.1136/bmj.i4919. PMID: 27733354; PMCID: PMC5062054.
  300. Moola S, Munn Z, Tufanaru C, Aromataris E, Sears K, Sfetcu R, et al. Systematic reviews of etiology and risk. In: Aromataris E, Munn Z, editors. *Joanna Briggs Institute Reviewer's Manual: The Joanna Briggs Institute*; 2017.
  301. R Core Team. *R: A Language and Environment for Statistical Computing* (Version 4.3.3) Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2024 [Available from: <https://www.r-project.org/>].
  302. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Vist GE, Falck-Ytter Y, Meerpohl J, Norris S, Guyatt GH. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol*. 2011 Apr;64(4):401-6. doi: 10.1016/j.jclinepi.2010.07.015. Epub 2011 Jan 5. PMID: 21208779.
  303. Limesurvey GmbH. *LimeSurvey: An Open Source survey tool* Hamburg, Germany [Available from: <http://www.limesurvey.org>].
  304. Zeng L, Brignardello-Petersen R, Hultcrantz M, Mustafa RA, Murad MH, Iorio A, Traversy G, Akl EA, Mayer M, Schünemann HJ, Guyatt GH. GRADE Guidance 34: update on rating imprecision using a minimally contextualized approach. *J Clin Epidemiol*. 2022 Oct;150:216-224. doi: 10.1016/j.jclinepi.2022.07.014. Epub 2022 Aug 4. PMID: 35934265.
  305. GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]: McMaster University and Evidence Prime; 2024 [Available from: [gradepro.org](https://www.gradepro.org)].