

Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Immungenetik (DGI) in Kooperation mit der Organkommission „Niere“ und der Kommission „Immunologie“ der Deutschen Transplantationsgesellschaft (DTG) zur Festlegung von Nicht-Akzeptablen HLA Antigendifferenzen (NAHA) bei Nierentransplantatempfängern

Stand 09.09.2021

1 Vorbemerkungen

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird auf die gleichzeitige Verwendung der Sprachformen männlich, weiblich und divers verzichtet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichermaßen für alle Geschlechter.

1.1 Geltungsbereich

Gegenstand der Empfehlungen sind transplantationsimmunologische Anforderungen zur Vorgehensweise bei der postmortalen Nierentransplantation.

Diese Empfehlungen nehmen auch Bezug auf a) das Gesetz über die Spende, Entnahme und Übertragung von Organen und Geweben (Transplantationsgesetz - TPG) [1], b) die Richtlinien der Bundesärztekammer (BÄK) gem. § 16 Abs. 1 S. 1 Nrn. 2, 4 a u. 5 TPG [2], c) die Anforderungen an die Akkreditierung medizinischer Laboratorien gemäß DIN EN ISO 15189 inklusive Standards der European Federation for Immunogenetics (EFI) für immungenetische Laboratorien [3] sowie d) die im Text weiterhin aufgeführten Richtlinien, Gesetze und Empfehlungen zu fachlichen Anforderungen gemäß dem aktuellen Stand der Wissenschaft und Technik.

1.2 Hintergrund

Antikörper gegen fremde, nicht kompatible humane Leukozytenantigene (HLA) können durch Immunisierungsereignisse wie Schwangerschaft, Transfusion von Blutprodukten und/oder Transplantation evoziert werden. Deswegen wird bei Aufnahme in die Warteliste und anschließend alle 3 Monate bzw. nach Immunisierungsereignissen eine Untersuchung auf Antikörper gegen HLA-Antigene (HLA-A, -B, -C, -DR, -DQ und -DP) durchgeführt.

Die Bestimmung der HLA-Antikörper erfolgt mit sensitiven Festphasenmethoden und mittels Lymphozytotoxizitätstest (LCT). Anschließend wird beurteilt, welche dieser HLA-Antikörperspezifitäten mit einem hohen Risiko einer Antikörper-vermittelten Abstoßung und/oder eines verschlechterten Transplantatüberlebens assoziiert sind und daher der Vermittlungsstelle Eurotransplant (ET) als sogenannte „nicht-akzeptable HLA-Antigendifferenzen (NAHA)“ (engl. ‚unacceptable HLA antigen mismatches‘) gemeldet werden. Aus der Antigenfrequenz der NAHA in einer repräsentativen Population berechnet die Vermittlungsstelle einen allokatonsrelevanten Wert, die „virtuelle Panelreaktivität (vPRA)“¹. Die vPRA gibt den Anteil potentieller Organspender im Spenderpool an, der nicht für den Patienten geeignet ist.

¹ Computer-basierte Berechnung des vPRA durch das ET Referenzlabor über <https://www.etrl.org/vPRA.aspx>

Im Standard-Allokationsprozess (ETKAS) sowie im Acceptable Mismatch (AM)-Programm werden für die jeweiligen Empfänger ausschließlich NAHA-negative Organspenden berücksichtigt [2]. Mit dieser Maßnahme wird sichergestellt, dass positive Crossmatch-Ergebnisse im Empfängerzentrum, die das Weiterverschicken des Organs und die Verlängerung der kalten Ischämiezeit zur Folge haben, weitestgehend vermieden werden. CAVE: Bei der Allokation im ET-Senior-Program (ESP) können NAHAs nur berücksichtigt werden, wenn die HLA-Typisierung der Spender zum Zeitpunkt der Allokation bereits vorliegt. Im Falle einer Nierenallokation im Rahmen kombinierter Organangebote können die NAHAs durch ET ebenfalls unberücksichtigt bleiben.

Mit steigendem vPRA-Wert nimmt möglicherweise die Transplantationswahrscheinlichkeit für einen Patienten ab, da bei der Allokation noch keine (ESP) bzw. noch keine ausreichenden (ETKAS) Kompensationsmechanismen existieren. Im Gegensatz dazu kann eine unzureichende Meldung von NAHAs zu HLA-inkompatiblen Transplantationen mit vorzeitigem Transplantatverlust aufgrund humoraler Abstoßungen führen.

Mit der Harmonisierung der Vorgehensweise bei der Festlegung von NAHA in den Transplantationszentren wird sowohl eine bessere Allokationsgerechtigkeit als auch eine optimale Nutzung postmortal gespendeter Organe angestrebt. Die Umsetzung der fortgeschriebenen BÄK Richtlinien gem. § 16 Abs. 1 S. 1 Nrn. 2, 4 a u. 5 TPG wird in diesem Sinne vorbereitet.

Die vorliegenden Empfehlungen zur Festlegung von NAHA wurden gemeinsam von Mitgliedern der Kommissionen „Niere“ und „Immunologie und Immungenetik“ der DTG und der Kommission "Organtransplantation" der DGI überarbeitet und dem aktuellen Stand von Wissenschaft und Technik angepasst.

2. Festlegung von Nicht-Akzeptablen HLA Antigendifferenzen (NAHA)

2.1 Zeitpunkt der Festlegung und Überprüfung der NAHA

NAHA werden zum Zeitpunkt der Aufnahme des Patienten in die Warteliste bei der Vermittlungsstelle (*aktive ET-Listung*) bestimmt und regelmäßig entsprechend der Vorgaben der BÄK Richtlinien aktualisiert [2]. Es muss sichergestellt sein, dass die Immunisierungshistorie der Patienten auf der aktiven Warteliste mindestens einmal jährlich überprüft wird. In diesem Zusammenhang muss eine Überprüfung der gemeldeten NAHA erfolgen. Für die Organisation der Dokumentation sowie die Meldung von Immunisierungsereignissen ist das Transplantationszentrum verantwortlich. Zu berücksichtigende Immunisierungsereignisse umfassen im Wesentlichen stattgehabte Bluttransfusionen, Schwangerschaften und Transplantationen (**Anlage 1**, Formblatt zur Ermittlung der Immunisierungsereignisse).

2.2 Methoden zur Bestimmung der HLA-Antikörper

- 2.2.1** Neben dem Lymphozytotoxizitätstest (LCT) mit Gesamt- oder T-Lymphozyten werden auch sensitive Festphasenmethoden zur abschließenden Festlegung der NAHA eingesetzt. Die sensitiven Festphasenmethoden umfassen Techniken zum Nachweis („Screening“) und/oder zur Festlegung der Antigenspezifitäten („Differenzierung“) von HLA-Antikörpern (Stufendiagnostik). Hier sind zurzeit kommerzielle Testformate auf Basis der xMAP™-Technologie, auf Basis von Bead-Microarrays für designierte Durchflusszytometer (Luminex™) oder auf Basis der Microspot-ELISA-Technologie verfügbar.
- 2.2.2** Der „Single Antigen Festphasentest“ im Bead-basierten Testformat (Single Antigen Bead (SAB) Methode) und der „HLA-Einzelantigen Microspot-ELISA“² (Single Antigen ELISA [SA-ELISA]) sind aufgrund der hohen Zahl verfügbarer HLA-Antigenpräparationen derzeit die diagnostisch umfassendsten Methoden zur Bestimmung von HLA-Antikörperspezifitäten [4]. Deswegen wird empfohlen, mindestens bei allen Patienten mit positiven Ergebnissen im Screeningtest zum Zeitpunkt der Anmeldung für die Nierentransplantation und im jährlichen Verlauf eine Untersuchung auf HLA Klasse I und Klasse II Antikörper der IgG Subklassen mittels eines Single Antigen Festphasentests (SA-Test) durchzuführen. Falls quartalsweise durchgeführte Screeningtests wesentliche Änderungen im Profil oder in der Signalstärke der Antikörper aufweisen, sollte durch den erneuten Einsatz eines SA-Tests die Änderung (Hinzukommen oder Verschwinden) von Antikörperspezifitäten erfasst und dokumentiert werden, um ggf. Änderungen der NAHA vorzunehmen. Da auch bei negativen Ergebnissen im Screeningtest gelegentlich positive Ergebnisse im SA-Test beobachtet wurden [5,6], kann es auch in anderen Fällen sinnvoll sein, einen SA-Test zur Abklärung durchzuführen.
- 2.2.3** Bei Patienten mit immunisierenden Ereignissen kann eine erneute SA-Testung zusätzlich zu den unter 2.2.2 beschriebenen Intervallen erforderlich sein.
- 2.2.4** Bei der Bestimmung der NAHA können ergänzend auch LCT Techniken mit Verwendung von B-Lymphozyten (B-LCT) eingesetzt werden. Zur Inaktivierung von nicht transplantationsrelevanten, interferierenden IgM Autoantikörpern sollte zusätzlich ein Test mit Zusatz von Dithiothreitol (DTT) durchgeführt werden.

² Der HLA-Einzelantigen Microspot-ELISA unterscheidet sich deutlich von den früher häufig in der HLA-Antikörperdiagnostik verwendeten ELISA-Verfahren. Statt aus menschlichen Zellen isolierten HLA-Merkmalen werden für den HLA-Einzelantigen Microspot-ELISA wie bei den Bead-basierten Single Antigen-Testen rekombinant hergestellte HLA-Antigene verwendet, die auf einer Mikrotiterplatte fixiert werden. So können in einer Kavität Antikörper gegen eine Vielzahl einzelner HLA-Antigene differenziert werden.

2.2.5 Beim Einsatz der SA-Tests sollten folgende Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden:

2.2.5.1 Minimierung des Prozoneneffekts durch eine der folgenden Methoden [7]:

- i) Einfrieren
- ii) Hitzeinaktivierung bei 56°C für 30min
- iii) Zugabe von 0,2M EDTA im Verhältnis 1:20 ins Serum

Anschließend kann vor Einsatz in die Testsysteme eine Filtration erfolgen.

2.2.5.2 Ausgleich der variierenden Antigendichte auf der Festphase, z. B. durch die hierzu vorgeschlagene Korrekturfunktion der jeweiligen Auswertesoftware.

2.2.6 Bei allelspezifischen Antikörpern gegen HLA-Merkmale, die der Patient aufweist, ist eine 2-Feld-Typisierung der entsprechenden HLA-Loci des Patienten erforderlich, sofern die Allelspezifität des Antikörpers nicht aufgrund des populationsgenetischen Hintergrunds des Patienten als irrelevant bezeichnet werden kann. Gegen Allele des Patienten gerichtete Spezifitäten sind bei der NAHA-Festlegung auszuschließen.

2.2.7 Bei Patienten, die im LCT nach Zusatz von DTT eine Reduzierung der Panelreaktivität (PRA) aufweisen, sollte zur Bestätigung von IgM-Autoantikörpern ein autologes LCT Crossmatch mit und ohne DTT durchgeführt werden. IgM-HLA-Alloantikörper zeigten bis dato keinen prädiktiven Wert für die Risikostratifizierung im Setting der Nierentransplantation [8]. Die Durchführung eines zusätzlichen SA-Tests zur Detektion von IgM-HLA-Alloantikörpern kann daher nicht empfohlen werden.

2.2.8 Durch Zusatz weiterer Reagenzien können mittels SA-Test Komplement-bindende HLA-Antikörper bestimmt werden, die sowohl prä- als auch posttransplant klinische Relevanz zeigten [9]. Die Bestimmung von Komplement-bindenden Antikörpern kann bei der Einschätzung des klinischen Risikos und der Definition von NAHA von Wert sein, sodass diese Methode bei SA-Test-positiven Patienten unter Berücksichtigung der bekannten technischen Limitierungen [10] zur Abklärung ergänzend eingesetzt werden kann.

2.3 Kriterien zur Festlegung der NAHA

2.3.1 Alle hoch immunisierten Patienten, die die Kriterien des Eurotransplant „Acceptable Mismatch“ (AM) Programms³ erfüllen, sollen der Vermittlungsstelle für das AM Programm gemeldet werden.

2.3.2 Alle Antikörperspezifitäten, die mittels LCT unter Verwendung von DTT eindeutig ermittelt wurden, gelten als Kontraindikation für eine Nierentransplantation und müssen als NAHA gemeldet werden.

³ Kriterien des ‚Eurotransplant Acceptable Mismatch‘ Programms <https://etrl.eurotransplant.org/about-eurotransplant/organization/>

2.3.3 Alle HLA-Antikörperspezifitäten, die in Festphasentesten nachweisbar, im LCT jedoch negativ sind, sind Risikofaktoren für ein verkürztes Transplantatüberleben nach Nierentransplantation. Bei SAB-Testen wurden Grenzwerte für Mittlere Fluoreszenz-Intensitäten (MFI) zwischen 500 und 1500 genannt, um Hintergrundreaktionen von positiven Testergebnissen zu unterscheiden [11,12]. Fluoreszenz-Intensitäten sind aber von vielen Faktoren abhängig, z. B. vom Hersteller oder von der Anzahl verschiedener Beads, die ein Epitop tragen. So sind bei Antikörpern gegen hochfrequente Epitope (z. B. Bw4) bei gleicher Antikörperkonzentration die gemessenen MFI-Werte deutlich niedriger, da sich die Antikörper auf eine größere Anzahl an Beads verteilen[11].

2.3.4 Aktuell existieren noch keine ausreichenden Kompensationsmechanismen für gemeldete NAHAS bei der Allokation. Bei der Entscheidung, welche Spezifitäten als NAHA gemeldet werden, muss daher zwischen den Konsequenzen der Meldung (Verlängerung der Wartezeit aber reduziertes immunologisches Risiko) und den Konsequenzen einer Nicht-Meldung (kürzere Wartezeit aber erhöhtes immunologisches Risiko) abgewogen werden. Hierbei sind insbesondere folgende Faktoren zu berücksichtigen:

2.3.4.1 Plausibilität der Reaktionen

HLA-Antikörperspezifitäten, die durch die Immunisierungshistorie des Patienten plausibel sind, sollten grundsätzlich als NAHA gemeldet werden.

Bei Patientinnen mit einer Schwangerschaftshistorie sollen HLA-Merkmale des Kindes oder des Kindsvaters zur Festlegung der potentiell immunisierenden HLA-Antigendifferenzen bestimmt werden.

Die Wahrscheinlichkeit für eine klinisch relevante Immunisierung durch Transfusionen ist durch Einführung der Herstellung Leukozyten-depletierter Erythrozyten-(EK) und Thrombozytenkonzentrate (TK) deutlich reduziert worden[13], besteht jedoch weiterhin. Aufgrund der in der Regel fehlenden HLA-Merkmalsbestimmung bei Blutspendern kann hier meist keine direkte Zuordnung der HLA-Antikörperspezifitäten zu einer Transfusion erfolgen.

Die Überprüfung der positiv reagierenden HLA-Antigene auf gemeinsame Epitope kann bei der Plausibilitätsprüfung hilfreich sein. [14,15]

HLA-Antikörperspezifitäten, die nicht durch die Immunisierungshistorie des Patienten belegbar sind und unspezifischen Reaktionsmustern entsprechen, die entweder durch ‚natürliche‘ Antikörper oder durch denaturierte Antigene auf der Festphase bedingt sind [16–19], sollten in der Regel nicht als NAHA gemeldet werden. Anlage 2 gibt eine Übersicht der zurzeit bekannten Spezifitäten. Hierbei ist jedoch zu berücksichtigen, dass diese Spezifitäten teils von Charge zu Charge verschieden sind und ein unspezifisches Muster eine spezifische Immunisierung nicht mit Sicherheit ausschließt.

Für die Festlegung von NAHA bei unklarer Immunisierungshistorie ist der Verlauf der HLA-Antikörper zu verschiedenen Probennahmezeitpunkten zu berücksichtigen.

Wiederholt nachweisbare AK sollten in der Regel als NAHA gemeldet werden, da keine Evidenz besteht, dass AK ohne eindeutiges Immunisierungsereignis klinisch nicht relevant sind.

2.3.4.2 Höhe des vPRA

Da die Verlängerung der Wartezeit weitgehend proportional zum vPRA ist, wirkt sich die Meldung seltener HLA-Merkmale (z. B. B76) kaum auf die Wartezeit aus. Jenseits eines vPRA von ca. 95-98% im Standard-Allokationsschema ETKAS ist die Transplantationswahrscheinlichkeit jedoch deutlich eingeschränkt. Im ESP kann auf Grund der nur regionalen Organangebote die Transplantationswahrscheinlichkeit schon bei einem niedrigeren vPRA eingeschränkt sein. [20,21]

2.3.4.3 Immunologisches Risiko

Je höher das Risiko eines Patienten für einen immunologisch bedingten Transplantatverlust ist (wie z.B. Re-Transplantation, HLA-Klasse I und II Positivität in Kombination, HLA-Antikörper aufgrund von Schwangerschaften, Transfusionen), desto eher sollten Antikörperspezifitäten als NAHA definiert werden.

2.3.4.4 Möglichkeit und Risiken einer längeren Dialysebehandlung

Eine längere Dialysezeit (bzw. Zeit auf der Warteliste) geht mit erhöhter Mortalität und geringerem Transplantationserfolg einher und muss gegen die Risiken einer früheren Transplantation ggf. unter Inkaufnahme eines erhöhten immunologischen Risikos im Einzelfall sorgfältig abgewogen werden.

2.3.4.5 Möglichkeit und Risiken einer intensiveren Immunsuppression

Transplantationen bei erhöhtem immunologischen Risiko erfordern eine intensivere immunsuppressive Therapie des Empfängers. Das durch die Therapie erhöhte Risiko für unerwünschte Medikamentenwirkungen, sowie für Infektionen und Tumore, muss gegen das Risiko eines Verbleibs auf der Warteliste im Einzelfall sorgfältig abgewogen werden.

2.3.5 Insgesamt kann die Festlegung der NAHA nur in enger Zusammenarbeit zwischen Labor und Transplantationszentrum erfolgen. Die Laborbefunde und die Dokumentation von Immunisierungsereignissen in der Anamnese bilden die Basis für die weitere Entscheidung, die die behandelnden Ärzte des Transplantationszentrums in Abhängigkeit von der Situation des Patienten treffen (Erst- oder Re-Transplantation, ESP- oder ETKAS- Allokation, Komorbiditäten, Dringlichkeit, etc.). Die Empfehlungen dienen zur zentrumsübergreifenden Harmonisierung der Definition von NAHA. Die Festlegung von NAHA kann dennoch ein individualisiertes Vorgehen erfordern. In diesen Fällen sind die Gründe zu dokumentieren.

3 Mitglieder des Ausschusses und angehörte Sachverständige

Univ.-Prof. Dr. Bernhard Banas, MBA

Leiter Abteilung für Nephrologie
Leiter Universitäres Transplantationszentrum
Universitätsklinikum Regensburg

Prof. Dr. Klemens Budde

Schwerpunktleiter Transplantation
Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie und Internistische Intensivmedizin
Charité Universitätsmedizin Berlin

PD Dr. Dr. med. Gunilla Einecke

Zentrum Innere Medizin
Klinik für Nieren- und Hochdruckerkrankungen
Medizinische Hochschule Hannover

Prof. Dr. med. Ingeborg Hauser

Leiterin des
Schwerpunkts Nierentransplantation
Medizinische Klinik III
JW Goethe Universitätsklinikum
Frankfurt am Main

PD Dr. rer. nat. Falko Heinemann

Leiter des
HLA-Labors
Institut für Transfusionsmedizin
Universitätsklinikum Essen

PD Dr. med. Teresa Kauke

Oberärztin des
Transplantationszentrums München
Klinik für Allgemeine und Viszeralchirurgie
Abteilung für Transplantations- und Thoraxchirurgie
Ludwig-Maximilians-Universität München

Dr. med. Reinhard Kelsch

Oberarzt der
Klinik für Transfusionsmedizin und Transplantationsimmunologie
Universität Münster

Prof. Dr. Martina Koch

Leiterin Viszerale Organtransplantation /Transplantationsimmunologie
Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie
UNIVERSITÄTSMEDIZIN
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Dr. ing. Nils Lachmann

Leiter der
Abteilung Gewebetypisierung
Zentrum für Transfusionsmedizin und Zelltherapie
Charité Campus Virchow Klinik
Berlin

Prof. Stefan Reuter

Oberarzt der
Medizinische Klinik D
Universitätsklinikum Münster
Westfälische Wilhelms-Universität Münster

Prof. Dr. med. Christian Seidl

Stellv. Ärztlicher Direktor
Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie
Leiter der Abteilung Transplantationsimmunologie
DRK-Blutspendedienst, Baden-Württemberg-Hessen, Frankfurt am Main

Prof. Dr. Urban Sester

Leiter des Transplantationszentrums
Universitätsklinikum des Saarlandes
Homburg/Saar

Prof. Dr. med. Caner Süsal

Leiter des
Antikörperlabors
Abteilung Transplantationsimmunologie
Institut für Immunologie
Universität Heidelberg

Prof. Dr. Barbara Suwelack

Leitende Oberärztin der Sektion Transplantationsnephrologie
Medizinische Klinik D
Universitätsklinikum Münster
Westfälische Wilhelms-Universität Münster

PD Dr. Daniel Zecher

Oberarzt

Internistischer Programmverantwortlicher Nierentransplantation

Abteilung für Nephrologie

Universitätsklinikum Regensburg

PD Dr. Malte Ziemann

Bereichsleiter Immungenetik

Institut für Transfusionsmedizin

Universitätsklinikum Schleswig-Holstein

Lübeck

4 Referenzen

- [1] Transplantationsgesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 4. September 2007 (BGBl. I S. 2206), das zuletzt durch Artikel 19a des Gesetzes vom 3. Juni 2021 (BGBl. I S. 1309) geändert worden ist. . Im Internet: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/tpg/gesamt.pdf>
- [2] Bundesärztekammer (German Medical Association). Richtlinien gemäß § 16 Abs. 1 S. 1 Nrn. 2, 4 a u. 5 TPG. . Im Internet: <https://www.bundesaerztekammer.de/richtlinien/richtlinien/transplantationsmedizin/>
- [3] European Federation for Immunogenetics (EFI). Standards for Histocompatibility & Immunogenetics testing. . Im Internet: <https://efi-web.org/committees/standards-committee>
- [4] Tait BD, Süsal C, Gebel HM, et al. Consensus guidelines on the testing and clinical management issues associated with HLA and non-HLA antibodies in transplantation. *Transplantation* 2013; 95: 19–47. doi:10.1097/TP.0b013e31827a19cc
- [5] Snanoudj R, Siemowski J, Amankwa E, et al. Predictive value of mixed antigen screen beads in pre-transplant assessment of HLA immunization in solid organ transplant recipients. *Clin Transplant* 2020; 34: e14002. doi:10.1111/ctr.14002
- [6] Burbulla C, Pérez-Saéz MJ, Redondo-Pachón D, et al. Luminex screening first vs. direct single antigen bead assays: Different strategies for HLA antibody monitoring after kidney transplantation. *Hum Immunol* 2020; 81: 293–299. doi:10.1016/j.humimm.2020.03.003
- [7] Schnaidt M, Weinstock C, Jurisic M, et al. HLA antibody specification using single-antigen beads--a technical solution for the prozone effect. *Transplantation* 2011; 92: 510–515. doi:10.1097/TP.0b013e31822872dd
- [8] Babu A, Andreou A, Briggs D, et al. Clinical Relevance of Donor-Specific IgM Antibodies in HLA Incompatible Renal Transplantation: A Retrospective Single-Center Study. *Clin Transpl* 2016; 32: 173–179
- [9] Bouquegneau A, Loheac C, Aubert O, et al. Complement-activating donor-specific anti-HLA antibodies and solid organ transplant survival: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2018; 15: e1002572. doi:10.1371/journal.pmed.1002572
- [10] Tyan DB. Application, technical issues, and interpretation of C1q for graft outcome. *Curr Opin Organ Transplant* 2017; 22: 505–510. doi:10.1097/MOT.0000000000000454
- [11] Tambur AR, Campbell P, Claas FH, et al. Sensitization in Transplantation: Assessment of Risk (STAR) 2017 Working Group Meeting Report. *Am J Transplant* 2018; 18: 1604–1614. doi:10.1111/ajt.14752
- [12] Wisse BW, Kamburova EG, Joosten I, et al. Toward a sensible single antigen bead cut-off based on kidney graft survival. *Transplantation* 2018. doi:10.1097/TP.0000000000002357

- [13] Sniecinski I, O'Donnell MR, Nowicki B, et al. Prevention of refractoriness and HLA-alloimmunization using filtered blood products. *Blood* 1988; 71: 1402–1407
- [14] Dean CL, Krummey SM, Gebel HM, et al. Identification of a recurrent pattern of false-positivity by Luminex HLA MHC class I single antigen bead testing. *Hum Immunol* 2020; 81: 73–78. doi:10.1016/j.humimm.2019.12.006
- [15] Liwski RS, Greenshields AL, Bray RA, et al. Becoming a chef in the human leukocyte antigen kitchen: interpretation and modification of human leukocyte antigen-antibody assays. *Curr Opin Organ Transplant* 2017; 22: 407–414. doi:10.1097/MOT.0000000000000423
- [16] Morales-Buenrostro LE, Terasaki PI, Marino-Vázquez LA, et al. „Natural“ human leukocyte antigen antibodies found in nonalloimmunized healthy males. *Transplantation* 2008; 86: 1111–1115. doi:10.1097/TP.0b013e318186d87b
- [17] Cai J, Terasaki PI, Anderson N, et al. Intact HLA not beta2m-free heavy chain-specific HLA class I antibodies are predictive of graft failure. *Transplantation* 2009; 88: 226–230. doi:10.1097/TP.0b013e3181ac6198
- [18] Gombos P, Opelz G, Scherer S, et al. Influence of test technique on sensitization status of patients on the kidney transplant waiting list. *Am J Transplant* 2013; 13: 2075–2082. doi:10.1111/ajt.12332
- [19] Wehmeier C, Hönger G, Schaub S. Caveats of HLA antibody detection by solid-phase assays. *Transpl Int* 2020; 33: 18–29. doi:10.1111/tri.13484
- [20] Ziemann M, Heßler N, König IR, et al. Unacceptable human leucocyte antigens for organ offers in the era of organ shortage: influence on waiting time before kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2017; 32: 880–889. doi:10.1093/ndt/gfw462
- [21] Heidt S, Witvliet MD, Haasnoot GW, et al. The 25th anniversary of the Eurotransplant Acceptable Mismatch program for highly sensitized patients. *Transpl Immunol* 2015; 33: 51–57. doi:10.1016/j.trim.2015.08.006

Anlagen

Anlage 1 – Formblatt zur Ermittlung der Immunisierungsereignisse

Anlage 2 – Teil A, B und C - Listen der Spezifitäten mit unspezifischen Reaktionsmustern im Single Antigen Festphasentest

Anlage 1: Formblatt zur Ermittlung der Immunisierungsereignisse

Zurück an: (Adresse; Telefon; Fax)

Immunisierungsanamnese der Patientin/des Patienten

(vom behandelnden Arzt auszufüllen)

Name:	Vorname:	
Geburtsdatum:	ET-Nummer:	
Vorherige Transplantationen:	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	
	Organart	Transplantationsdatum
Abstoßung/immunologischer Transplantatverlust:		
	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	
	Letzte Abstoßung am:	
	Funktionsverlust am:	
Transplantat-Entfernung(en):	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	
	Transplantat	Entfernungsdatum
Bluttransfusionen:		
(auch Thrombozytenkonzentrate)	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	
	Anzahl:	
	Datum letzte Transfusion:	
Für Patientinnen:		
Frühere Schwangerschaften	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	
(Geburten u. Fehlgeburten)	Anzahl:	
	Datum letzte Schwangerschaft:	

Datum

Unterschrift Ärztin/Arztes

Praxisstempel

Bei Änderungen bitte erneut ausfüllen!

Anlage 2A: Frequenz (%) und HLA-Spezifitäten der im Single Antigen Festphasentest detektierten Antikörper bei gesunden männlichen Blutspendern ohne Immunisierungsereignis nach Morales-Buenrostro et al. 2008 [16]

HLA-Spezifität	Frequenz [%]
A*30:02	18,9
A*31:01	11,3
A*80:01	8,5
A*34:01	6,8
A*66:02	6,6
A*43:01	5,9
A*66:01	5,9
A*01:01	5,7
A*25:01	5,7
A*33:01	5,2
A*11:02	4,5
A*02:03	4,2
A*24:02	4,0
A*26:01	3,5
A*30:01	3,5
A*33:03	3,5
A*24:03	3,3
A*29:02	3,1
A*74:01	3,1
B*15:12	11,1
B*82:01	10,4
B*15:16	9,9
B*37:01	7,8
B*44:02	6,1
B*45:01	5,9
B*81:01	4,7
B*08:01	4,5

HLA-Spezifität	Frequenz [%]
B*54:01	4,2
B*42:01	3,8
B*56:01	3,8
B*07:02	3,3
B*55:01	3,3
B*57:03	3,3
B*67:01	3,3
B*15:02	3,1
C*17:01	11,3
C*02:02	5,0
C*03:02	4,7
C*06:02	4,2
C*03:03	4,0
C*05:01	4,0
C*01:02	3,8
C*04:01	3,8
C*15:02	3,5
C*18:02	3,1
DRB1*04:04	5,4
DQA1*05:03/DQB1*03:01	10,8
DQA1*06:01/DQB1*03:01	10,6
DQA1*03:03/DQB1*03:01	9,4
DQA1*05:05/DQB1*03:01	8,3
DQA1*03:01/DQB1*03:01	6,1
DQA1*05:01/DQB1*02:01	3,5
DQA1*01:02/DQB1*05:02	3,3
DPA1*02:01/DPB1*01:01	20,5

Anlage 2B: Frequenz (%) und HLA-Spezifität der in einem Single Antigen Festphasentest (Single Antigen Beads) detektierten Antikörper bei Nieren-Warteliste-Patienten ohne Immunisierungsereignis nach Gombos et al. 2013 [18]

HLA-Spezifität	Median MFI (Range)	Antikörperfrequenz bei Patienten (%)	Allelfrequenz in der Bevölkerung (%)
A*24:02	4193 (1336-12197)	17,8	8,7
A*24:03	4043 (1010-11025)	15,6	0,1
A*23:01	6730 (3595-7108)	11,1	1,7
A*31:01	1967 (1036-3802)	11,1	2,4
A*25:01	2411 (1554-5004)	8,9	1,9
A*30:01	1725 (1253-3561)	8,9	1,3
A*30:02	1827 (1183-2783)	6,7	0,9
A*32:01	3887 (3312-7329)	6,7	3,1
A*34:01	1477 (1398-1509)	6,7	0,0
B*15:12 (B76)	1991 (1001-5505)	20,0	0,0
B*37:01	1599 (1026-5130)	17,8	1,3
B*08:01	2466 (1003-9862)	11,1	12,5
B*15:11 (B75)	5836 (1503-9723)	8,9	0,0
B*44:02	3100 (1654-8542)	6,7	9,0
B*45:01	1723 (1012-5452)	6,7	0,4
B*46:01	2225 (1102-12232)	6,7	0,0
B*49:01	7354 (1091-7569)	6,7	1,3
B*51:01	3606 (1643-4137)	6,7	4,5
B*59:01	4613 (2364-5882)	6,7	0,0
B*15:16 (B63)	2586 (1067-4852)	6,7	0,0
C*05:01	1340 (1005-1690)	11,1	9,1
C*17:01	2065 (1573-8586)	11,1	0,7
C*01:02	1482 (1217-1975)	6,7	2,9
C*03:03 (Cw9)	1679 (1268-2516)	6,7	5,5
DRB1*12:01	1532 (1183-2159)	6,7	1,5
DRB1*16:02	1169 (1114-1240)	6,7	0,1
DQA1*01:03/DQB1*06:03	1224 (1025-3175)	8,9	6,5
DQA1*03:02/DQB1*03:03	3548 (1117-10124)	8,9	4,5
DQA1*01:02/DQB1*06:04	1450 (1363-2742)	6,7	3,2
DQA1*02:01/DQB1*03:01	2201 (1295-3641)	6,7	18,5
DQA1*03:02/DQB1*03:02	2810 (2126-10081)	6,7	9,5
DQA1*02:01/DQB1*03:03	3957 (1486-8004)	6,7	4,5
DPA1*01:04/DPB1*11:01	1811 (1679-2607)	8,9	ns

HLA Allele, die bei >7% der Kaukasier aus der europäisch-amerikanischen Bevölkerung vorkommen und gegen die im Single Antigen Festphasentest häufig (>10%) Antikörper detektiert werden, sind blau markiert. HLA Allele, die bei <7% der Kaukasier aus der europäisch-amerikanischen Bevölkerung vorkommen und gegen die im Single Antigen Festphasentest häufig (>10%) Antikörper detektiert werden, sind rot markiert.

Anlage 2C: Frequenz (%) und HLA-Spezifität der jeweils 10 häufigsten positiven Reaktionen bei Testung von Seren nicht-immunisierter Männer in verschiedenen Chargen eines Single Antigen Festphasentests (Single Antigen Beads) nach Wehmeier et al. 2020 [19]

Lot	Antigen	Allel	% pos.	mean MFI	max MFI
9	B76	B*15:12	11,4	1824	6726
	B8	B*08:01	8,9	1547	3995
	Cw17	C*17:01	8,9	1568	3295
	Cw4	C*04:01	8,1	1054	2476
	A34	A*34:01	7,3	668	829
	A66	A*66:02	7,3	1170	1902
	B46	B*46:01	7,3	968	3094
	B57	B*57:01	7,3	1308	5460
	B73	B*73:01	6,5	1064	1933
	A11	A*11:02	6,5	2543	6659
10	B76	B*15:12	14,3	1708	6454
	Cw17	C*17:01	8,3	1629	5945
	A66	A*66:02	7,5	1557	3432
	B37	B*37:01	6,8	2413	6499
	B57	B*57:03	6,8	1756	4410
	B73	B*73:01	6	1160	2201
	Cw12	C*12:03	6	1661	3490
	B75	B*15:11	5,3	1115	2457
	Cw4	C*04:01	5,3	1026	1581
	A25	A*25:01	4,5	1607	5903
11	B76	B*15:12	9,6	1327	3010
	Cw12	C*12:03	7,4	2981	8733
	Cw17	C*17:01	7,4	1846	4480
	B63	B*15:16	6,7	1932	4947
	Cw4	C*04:01	6,7	1339	4854
	A80	A*80:01	5,2	1343	3067
	B44	B*44:02	5,2	1443	3500
	B45	B*45:01	5,2	2276	4950
	A11	A*11:02	4,4	2107	3362
	B8	B*08:01	4,4	1983	5074

Lot	Antigen	Allel	% pos.	mean MFI	max MFI
11	DP1	DPB1*01:01/DPA1*01:03	12,2	1719	4286
	DP5	DPB1*05:01/DPA1*02:02	11,6	1364	3398
	DR4	DRB1*04:04	11	1047	2856
	DP1	DPB1*01:01/DPA1*02:01	7,7	1238	2589
	DP11	DPB1*11:01/DPA1*02:02	7,7	1026	1750
	DR16	DRB1*16:02	7,7	1078	2155
	DR16	DRB1*16:01	7,2	1376	2903
	DQ6	DQB1*06:03/DQA1*01:03	6,6	1334	2894
	DR18	DRB1*03:02	6,1	958	1837
	DQ2	DQB1*02:01/DQA1*05:01	5,5	1756	7551
12	DP1	DPB1*01:01/DPA1*02:01	18,6	1253	4701
	DP5	DPB1*05:01/DPA1*02:02	16,8	1285	4660
	DP1	DPB1*01:01/DPA1*01:03	15	1257	4269
	DP19	DPB1*19:01/DPA1*01:03	15	915	2202
	DR16	DRB1*16:02	13,2	1120	2482
	DR4	DRB1*04:04	12,3	913	2031
	DQ4	DQB1*04:01/DQA1*02:01	10,5	1090	3771
	DP14	DPB1*14:01/DPA1*02:01	9,1	1291	3625
	DQ7	DQB1*03:01/DQA1*05:03	9,1	3271	9998
	DR53	DRB4*01:01	9,1	1070	2671
13	DP1	DPB1*01:01/DPA1*02:01	15,4	1944	4587
	DR53	DRB4*01:01	15,4	855	1662
	DP5	DPB1*05:01/DPA1*02:02	12,8	1212	2748
	DR4	DRB1*04:01	12,8	917	1578
	DP19	DPB1*19:01/DPA1*01:03	10,3	801	1221
	DP3	DPB1*03:01/DPA1*01:03	7,7	724	927
	DQ7	DQB1*03:01/DQA1*05:03	7,7	787	926
	DQ7	DQB1*03:01/DQA1*05:05	7,7	862	1109
	DR103	DRB1*01:03	7,7	795	909
	DR4	DRB1*04:02	7,7	1033	2026