

Medizinische Fakultät
der
Universität Duisburg-Essen

Aus der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin

Masern-, Mumps-, Rötelnimpfstatus bei Kindern nach
Nierentransplantation

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades der Medizin
durch die Medizinische Fakultät
der Universität Duisburg-Essen

Vorgelegt von
Antonia Wibke Ottow

aus
Berlin
2023

Diese Dissertation wird via DuEPublico, dem Dokumenten- und Publikationsserver der Universität Duisburg-Essen, zur Verfügung gestellt und liegt auch als Print-Version vor.

DOI: 10.17185/duepublico/82436

URN: urn:nbn:de:hbz:465-20241016-072356-1

Alle Rechte vorbehalten.

Dekan: Herr Univ.-Prof. Dr. med. J. Buer
1. Gutachter: Herr Prof. Dr. med. P. F. Hoyer
2. Gutachter: Herr Prof. Dr. med. M. Pentzek
3. Gutachter: Herr Prof. Dr. med. S. Voigt

Tag der mündlichen Prüfung: 14. August 2024

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1 EINLEITUNG	6
1.1 Geschichte der Nierentransplantation	6
1.2 Ätiologie der chronischen Niereninsuffizienz bei Kindern	7
1.3 Nierenersatzverfahren im Kindesalter	9
1.3.1 Auswahlkriterien der Nierenersatzverfahren	9
1.3.2 Peritonealdialyse (PD)	10
1.3.3 Hämodialyse (HD).....	11
1.3.4 Nierentransplantation	11
1.4 Impfung im Kindesalter	16
1.4.1 Allgemeines.....	16
1.4.2 Masern	19
1.4.3 Mumps	23
1.4.4 Röteln.....	24
1.4.5 MMR-Impfung	26
1.5 Aktuelle Daten zu Infektionen mit Masern, Mumps und Röteln	27
1.6 Impfen bei Kindern mit Nierentransplantation	31
1.7 Allgemeine Informationen zu den angewandten Testverfahren	32
1.7.1 Immunoassay.....	32
1.7.2 Neutralisationstest.....	32
1.8 Ziel der Arbeit	34
2 MATERIAL UND METHODEN	35
2.1 Patientendaten	35
2.2 Verwendete Materialien	35
2.2.1 Chemilumineszenz-Mikropartikel-Immunoassay (CMIA).....	35
2.2.2 <i>Foci</i> Reduktions Neutralisationstest (FRNT)	38
2.3 Methoden	39
2.3.1 Chemilumineszenz-Mikropartikel-Immunoassay (CMIA).....	39
2.3.2 <i>Foci</i> Reduktions Neutralisationstest (FRNT)	49

2.4	Auswertung	51
3	ERGEBNISSE	52
3.1	Patientenkollektiv	52
3.2	Gegenüberstellung der FRNT und CMIA-Testergebnisse	56
3.2.1	Masern.....	56
3.2.2	Mumps	60
3.2.3	Röteln.....	64
3.3	Vergleich von positiven mit negativen FRNT Ergebnissen	68
3.3.1	Vergleich negatives Kollektiv I (Masern, Mumps und Röteln negativ) mit positivem Kollektiv	68
3.3.2	Vergleich negatives Kollektiv II (Masern und Mumps negativ) mit positivem Kollektiv	70
3.3.3	Vergleich negatives Kollektiv III (Mumps und Röteln negativ) mit positivem Kollektiv	72
4	DISKUSSION	75
4.1	Diskussion der Ergebnisse FRNT und CMIA im Vergleich	75
4.2	Diskussion der Ergebnisse des FRNT und möglicher Einflussfaktoren	79
5	ZUSAMMENFASSUNG	87
6	LITERATURVERZEICHNIS	88
7	DARSTELLUNGSVERZEICHNIS	95
7.1	Tabellen	95
7.2	Abbildungen	95
7.3	Graphiken	96
8	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	98

9 DANKSAGUNG 101

10 LEBENSLAUF 102

1 EINLEITUNG

1.1 Geschichte der Nierentransplantation

Die Geschichte der Nierentransplantation ist durch zwei Entwicklungshauptströme geprägt, zum einen der Transplantationstechnik und zum anderen der Entwicklung medikamentöser immunsuppressiver Therapien.

Die erste wissenschaftlich belegte und erfolgreiche Nierentransplantation wurde 1902 von Emrich Ullmann in Wien vorgenommen. Er transplantierte die Niere eines Hundes in dessen Nacken. In den Folgejahren wurden weitere Versuche durchgeführt, waren jedoch erfolglos (Nagy, 1999). Die erste am Menschen durchgeführte Xenotransplantation erfolgte 1906 durch Mathieu Jabuolay, wobei er die Niere eines Schweines auf eine an Morbus Bright erkrankte Frau transplantierte (Hatzinger et al., 2016). Die erste allogene Transplantation beim Menschen wurde 1933 von dem Russen Voronoy vorgenommen. Hierbei handelte es sich um eine postmortale Nierentransplantation, der Patient starb jedoch nach 2 Tagen aufgrund einer AB0-Inkompatibilität (Matevossian et al., 2009). Lange Zeit blieben die verschiedenen Transplantationsversuche erfolglos. Somit war es letztendlich der Nobelpreisträger Prof. Joseph Edward Murray, dem 1954 am Peter Bent Brigham Hospital in Boston die erste langfristig erfolgreiche Nierentransplantation zwischen eineiigen Zwillingen gelang. Die erste Transplantation zwischen genetisch nicht verwandten Personen wurde 1962 von Rene Küss durchgeführt. 1963 realisierten die Berliner Chirurgen Wilhelm Borsig und Reinhard Nagel die erste erfolgreiche Nierentransplantation in Deutschland (Hatzinger et al., 2016).

Einen Durchbruch in der Therapie nach Nierentransplantation stellte 1962 die Einführung des Immunsuppressivums Azathioprin dar. Die Ein-Jahres-Überlebensraten von Verwandtenspenden stiegen auf 80%, die von postmortalen auf 50% (Morris, 2014). Die Kombination aus Azathioprin und Glukokortikoiden stellte bis zur Einführung von Cyclosporin 1978 die medikamentöse Therapie der Wahl nach Nierentransplantation dar und wird bis heute noch in einigen Fällen eingesetzt. Mit der Einführung von Cyclosporin wurde die Kombination synergistischer Immunsuppressiva, meist bestehend aus einer Kombination von

Kortikosteroiden, antiproliferativen Medikamenten und Kalzineurinhibitoren, zur Basis der modernen immunsuppressiven Therapie (Strassburg et al., 2008).

1.2 Ätiologie der chronischen Niereninsuffizienz bei Kindern

Die chronische Niereninsuffizienz (CNI) wird definiert als 1.) ein über einen Zeitraum von ≥ 3 Monaten bestehender Abfall der glomerulären Filtrationsrate (GFR) unter einen Wert von $< 90 \text{ ml/min/1,73m}^2$ oder 2.) als eine seit ≥ 3 Monaten vorliegende strukturelle oder funktionelle Anomalie der Niere, mit oder ohne Absinken der GFR, nachgewiesen durch eine Veränderung von Blut- und/oder Urinwerten, Auffälligkeiten in der bildgebenden Diagnostik oder der Nierenbiopsie. Sie kann in 5 Stadien eingeteilt werden (Hogg et al., 2003) und geht mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität, sowie einer Verringerung der Lebensqualität einher (Kaspar et al., 2016).

Stadium	GFR (ml/min/1,73m ²)	Beschreibung
1	≥ 90	Nierenschädigung mit normaler oder gesteigerter GFR
2	60-89	Nierenschädigung mit leichter GFR-Reduktion
3	30-59	moderate GFR-Reduktion
4	15-29	schwere GFR-Reduktion
5	< 15 (oder Dialyse)	Nierenversagen

Tabelle 1: Stadieneinteilung der chronischen Niereninsuffizienz (Tabelle adaptiert nach (Hogg et al., 2003))

Die Ursachen der CNI sind altersabhängig. Bei Kindern im Alter von < 6 Jahren stehen vor allem kongenitale Erkrankungen im Vordergrund. 60% der Fälle weisen eine Nierenhypoplasie oder -dysplasie mit oder ohne Fehlbildungen des Harntrakts auf, gefolgt von hereditären Nephropathien wie der Nephronophthise und der autosomal-rezessiven polyzystischen Nierenerkrankung (ARPKD). Mit zunehmendem Alter gewinnen die erworbenen Nierenerkrankungen immer mehr an Bedeutung. Hier sind Glomerulonephritiden, wie die fokale segmentale Glomerulonephritis (FSGN), die Immunglobulin A Nephropathie und das hämolytisch-urämische Syndrom zu nennen. Die Symptome sind oft unspezifisch und werden deshalb meist nicht erkannt (Lange-Sperandio & Dötsch, 2013).

Ursachen des terminalen Nierenversagens im Kindes- und Jugendalter	Verteilung
Nierenhypoplasie & -dysplasie	28,6 %
Fokale segmentale Glomerulosklerose (FSGS)	9,9 %
Uropathie	9,7 %
Nephronophthise	8,3 %
Glomerulonephritis	8,5 %
Hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS)	7,0 %
Familiäre Nephritis	4,8 %
Interstitielle Nephritis und Refluxnephropathie	4,3 %
Zystinose / Oxalose	2,7 %
Zystennieren	2,4 %
Systemerkrankungen	3,1 %
Verschiedene / unbekannte Ursachen	10,7 %

Tabelle 2: Ursachen des terminalen Nierenversagens im Kindes- und Jugendalter (Tabelle adaptiert nach (Lange-Sperandio & Dötsch, 2013), prozentuale Angaben)

Während man bei Kindern mit kongenitalen Nierenerkrankungen ein eher langsames Voranschreiten der Erkrankung beobachtet, kann es bei erworbenen Nephropathien zum Teil zu einer schnellen Progression und terminalen Niereninsuffizienz kommen.

Zu den von der Ätiologie unabhängigen Hauptrisikofaktoren für ein Voranschreiten der Krankheit gehören die arterielle Hypertonie und Proteinurie, welche deshalb medikamentös behandelt werden (Schaefer & Wühl, 2012). Weitere Risikofaktoren für das Voranschreiten einer CNI sind genetische Prädispositionen, renale Anämie, Veränderungen des Knochenstoffwechsels, Dyslipidämie, Hyperurikämie, Ernährung sowie allgemeine kardiovaskuläre Risikofaktoren (z. Bsp. Diabetes mellitus, Adipositas). Für die Behandlung dieser Risikofaktoren stehen verschiedene konservative Maßnahmen zur Verfügung (Schaefer & Wühl, 2012). Dennoch endet die chronische häufig in einer terminalen Niereninsuffizienz, die den Einsatz von Nierenersatzverfahren notwendig macht (Geary, 2008).

1.3 Nierenersatzverfahren im Kindesalter

1.3.1 Auswahlkriterien der Nierenersatzverfahren

Unter Nierenersatzverfahren versteht man alle Formen der Therapiemöglichkeiten bei terminaler Niereninsuffizienz. Hierzu zählen sowohl die verschiedenen Dialyseformen als auch die Nierentransplantation (Koletzko, 2013). Der richtige Zeitpunkt für den Beginn einer Nierenersatztherapie hängt bei Kindern sowohl vom klinischen Zustand als auch von den aktuellen Laborparametern ab (Geary, 2008).

Als Therapie der Wahl bei Kindern und Jugendlichen mit terminaler Niereninsuffizienz gilt die Nierentransplantation, wenn möglich präemptiv. Im Gegensatz zu den verschiedenen Dialyseverfahren kann sie die inkretorischen und exkretorischen Funktionen der Niere wieder herstellen (Thumfart et al., 2014). Darüber hinaus bestehen große Unterschiede bezüglich der Mortalität. So liegt die 5-Jahres-Überlebensrate für Kinder, die mit einer Dialyse vor Transplantation begonnen haben, bei 82%, die für Kinder mit präemptiver Transplantation bei 95% (Amaral et al., 2016).

Die Planung und Einleitung eines Nierenersatzverfahrens sollten möglichst frühzeitig erfolgen. Ab einer GFR von 14-9 ml/min/1,73m² *body surface area* (BSA) kann über die Initiierung einer Dialyse nachgedacht werden, ab 8 ml/min/1,73m² BSA wird sie dringend empfohlen. Zur Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate wird im klinischen Alltag meist die Schwartz-Formel ($GFR \text{ (ml/min/1,73m}^2) = H \times k / S_{cr}$) oder die Kreatinin-Clearance ($K_{cl} \text{ (ml/min/1,73m}^2) = U_{Vol} \times U_{cr} \times 1,73 / 1440 \times S_{cr} \times BSA$) herangezogen (Geary, 2008).

Wie oben bereits genannt, ist der klinische Zustand der Patienten¹ ausschlaggebend für den Startzeitpunkt. Symptome wie schwere Überwässerung, arterielle Hypertonie, Hyperkaliämie oder metabolische Azidose, die durch eine konservative Therapie nicht kontrollierbar sind, stellen absolute Indikationen für eine Dialyse dar (Thumfart et al., 2014). Patienten, die das Stadium 4 der chronischen Niereninsuffizienz erreichen, sollten zeitnah über die Möglichkeiten

¹ Im Rahmen dieser Arbeit wird zur besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet. Hiermit sind sowohl weibliche als auch männliche Personen gleichberechtigt gemeint.

der Nierenersatztherapie (Transplantation, Peritonealdialyse und Hämodialyse) aufgeklärt werden. Dies ermöglicht den Beginn des Nierenersatzverfahrens zu einem optimalen Zeitpunkt und kann schwere Komplikationen verhindern (National Kidney Foundation, 2006). Steht ein potentieller Nierenspender rechtzeitig zur Verfügung, ist eine präemptive Transplantation anzustreben. Als Alternativen gelten die Peritoneal- und Hämodialyse. Bei der Auswahl des Dialyseverfahrens spielt das Patientenalter eine wichtige Rolle. Die Peritonealdialyse gilt bei Säuglingen und Kleinkindern als Therapie der Wahl. Liegen Kontraindikationen, wie zum Beispiel abdominale Verwachsungen oder schwere Peritonitiden vor, kann gegebenenfalls auch die Hämodialyse in Betracht gezogen werden. Bei älteren Kindern richtet sich die Wahl des Verfahrens meist nach den Vorlieben von Patient und Familie (Thumfart et al., 2014).

1.3.2 Peritonealdialyse (PD)

Bei Kindern mit terminaler Niereninsuffizienz ist die Peritonealdialyse (PD) die am häufigsten eingesetzte Dialyseform. Sie wird bei fast allen Kinder unter 2 Jahren und bei bis zu 80% der Kinder unter 5 Jahren angewandt (Geary, 2008). Es ist eine relativ einfach durchzuführende und gut verträgliche Methode, die weder eine Heparinisierung noch die Anlage von Gefäßzugängen notwendig macht (Ronco & Ricci, 2015).

Die Dialyse baut auf dem Prinzip der Diffusion von Stoffen über eine semipermeable Membran auf. Hierfür macht man sich die Eigenschaft der Stoffe, einen Konzentrationsausgleich anzustreben, zu Nutzen (Ricci et al., 2016). Flüssigkeiten und Stoffe können durch verschiedene Poren die Peritonealmembran durchqueren. So dient das Peritoneum hierbei als semipermeable Membran (Twardowski, 2006).

Vorteile der PD sind die Möglichkeit der Durchführung in der häuslichen Umgebung, besserer Erhalt der restlichen Nierenfunktion, die Möglichkeit der Anwendung bei Neugeborenen und Kleinkindern sowie die Anwendung bei kardiovaskulär instabilen Patienten. Zu den Kontraindikationen zählen gastrointestinale Verwachsungen, eine Gastrochisis oder pleuroperitoneale Fisteln (Geary, 2008). In der Regel kann die PD bis zur Transplantation durchgeführt werden. Gründe für einen Wechsel zur HD sind, abgesehen vom

Patientenwunsch, rezidivierende Peritonitiden, Peritonealmembran-versagen oder Drainageprobleme aufgrund von Adhäsionen (Thumfart et al., 2014).

1.3.3 Hämodialyse (HD)

Eine Alternative zur Peritonealdialyse stellt die Hämodialyse dar. Eingesetzt wird sie vor allem bei Kindern, bei denen eine PD aus medizinischen, psychosozialen oder familiären Gründen nicht möglich ist. Das Blut des Patienten wird durch ein Schlauchsystem in einen extrakorporalen Filter mit semipermeabler Membran geleitet, hier mittels Diffusion von harnpflichtigen Substanzen gereinigt und überschüssiges Volumen entfernt (Koletzko, 2013). Die Patienten und ihre Familien sollten möglichst frühzeitig, spätestens aber ab einem CKD Stadium 4, über die verschiedenen Gefäßzugänge (arterio-venöse Fistel (AVF), arterio-venöser Graft (AVG), zentral venöser Zugang (CVC)) informiert und aufgeklärt werden. Beobachtungsstudien haben gezeigt, dass AVFs im Gegensatz zu CVCs mit einem geringeren Infektionsrisiko und Interventionsbedarf sowie einer geringeren Morbidität und Mortalität einhergehen und stellen somit den zu bevorzugenden Gefäßzugang dar. Zur Vermeidung von Thrombosen ist je nach Gefäßzugang eine Antikoagulation, beispielsweise mit Aspirin oder t-PA (*tissue Plasminogen Aktivator*), zu empfehlen (Shroff et al., 2019).

Vorteil der HD ist, dass sie durch qualifiziertes und geschultes Personal in Zentren und Kliniken durchgeführt wird und somit die Verantwortung und Kontrolle für die Therapie nicht bei den Eltern oder dem Patienten selbst liegt. Gleichzeitig bedeutet dies aber auch eine Abhängigkeit und damit eine Einschränkung in der Lebensqualität der Patienten (Geary, 2008).

1.3.4 Nierentransplantation

Die Nierentransplantation (NTX) gilt als die Therapie der Wahl bei Kindern mit terminaler Niereninsuffizienz (Amaral et al., 2016). Lebendspenden zeigen im Allgemeinen ein besseres Transplantatüberleben als postmortale Spenden. Erstere machen in Deutschland rund 30% der Nierentransplantationen im Kindesalter aus. Vorteil der Lebendspende gegenüber der postmortalen Spende

ist die Aussicht auf eine präemptive Transplantation, ein Organ von einem gesunden Spender und die Möglichkeit den Eingriff zu planen und die Rahmenbedingungen zu optimieren. Aufgrund der besseren immunologischen Voraussetzungen folgt aus der präemptiven Lebendspende eine Organüberlebensrate von rund 50% nach 20 Jahren. Im Gegensatz dazu liegt diese bei postmortalen Spenden nur bei 10-14 Jahren (Tönshoff & Pape, 2013). Häufige Probleme unter Dialyse, wie kardiovaskuläre Regulationsstörungen, Wachstumsretardierung und Einschränkung der Flüssigkeits- und Nahrungsaufnahme, können durch eine präemptive NTX zumindest gemildert werden (Speer, 2013). Rund 20% der im Kindesalter durchgeführten Transplantationen erfolgen präemptiv, wobei der Großteil aus Lebendspenden von Eltern oder Verwandten besteht (Thumfart et al., 2014).

Absolute Kontraindikationen für eine Transplantation stellen akute floride Infektionskrankheiten, nicht kurativ behandelbare maligne Erkrankungen sowie schwere Erkrankungen des Herzens, der Gefäße, der Leber oder der Lunge, die im Verlauf zu lebensbedrohlichen Komplikationen führen können, dar (Becker et al., 2017). Zu den limitierenden Faktoren einer Transplantation gehört ein zu geringes Körpergewicht, ein erhebliches Missverhältnis der Transplantatgröße zur Empfängergröße und eine bestehende Alloimmunisierung des Empfängers (Thumfart et al., 2014).

Nach Erhalt eines Transplantats ist eine lebenslange immunsuppressive Therapie notwendig, welche im Verlauf zwar reduziert aber zu keinem Zeitpunkt beendet werden kann. Folge einer solchen langjährigen Immunsuppression können zum Beispiel erhöhte Infektanfälligkeit und ein erhöhtes Risiko für Neoplasien sein. Die unerwünschten Nebenwirkungen der Medikamente wie beispielsweise arterielle Hypertonie oder Hyperkortisolismus sind ebenfalls zu beachten. Ein weiteres spezifisches Risiko einer Immunsuppression nach Nierentransplantation ist die posttransplantationsproliferative Erkrankung (PTLD). Hierbei handelt es sich um die Entstehung eines Epstein-Barr-Virus assoziierten Lymphoms, welches früh nach Transplantation und vermehrt bei Kindern auftritt. Zu den operativen Risiken und Komplikationen zählen vor allem die Organminderperfusion, Thrombosen, Urinextravasationen, Harnstau oder Nachblutungen. Trotz erfolgreicher Operation und immunsuppressiver Therapie bleibt eine Abstoßungsreaktion zu keinem Zeitpunkt ausgeschlossen. Eine akute Abstoßungsreaktion kann auch noch Tage

bis Wochen nach Transplantation auftreten, sie ist in 80% der Fälle durch eine Intensivierung der immunsuppressiven Therapie behandelbar.

Eine Nierentransplantation bedeutet eine lebenslange ärztliche Betreuung um die medikamentöse Behandlung und die Organfunktion zu kontrollieren, sowie Folgeerkrankungen und Komplikationen frühzeitig zu erkennen.

Dennoch führt die erfolgreiche Nierentransplantation zu einer deutlichen Verbesserung der Lebensqualität und Lebenserwartung (Stein et al., 2014).

1.3.4.1 Immunsuppression

Damit der Körper das neue Organ akzeptiert, ist eine Unterdrückung des Immunsystems obligat (Geary, 2008). Das Ziel jeder immunsuppressiven Therapie ist es, eine möglichst gute Wirkung bei gleichzeitig geringer Nephrotoxizität, reduzierter Zahl an Abstoßungsreaktionen und minimalen Nebenwirkungen zu erreichen (Pape & Ahlenstiel, 2014). Heutzutage wird hierfür häufig eine Kombination der verschiedenen zur Verfügung stehenden Medikamente genutzt. Die zum Einsatz kommenden Immunsuppressiva beeinflussen das Immunsystem auf verschiedenen Ebenen, wirken somit synergistisch und ermöglichen meist eine Dosisreduktion der einzelnen Stoffe (Tönshoff et al., 2012). Da das Risiko für opportunistische Infektionen und maligne Entartungen von der akkumulierten Menge der Immunsuppression abhängt, sollte die Erhaltungsdosis möglichst niedrig gewählt und bis zum 6.-12. Posttransplantationsmonat erreicht werden. Zu den hierfür in der Pädiatrie überwiegend eingesetzten Medikamenten zählen Glukokortikoide, Azathioprin, Mycophenolat Mofetil (MMF) sowie die Calcineurininhibitoren Cyclosporin A (CsA) und Tacrolimus. Neuere Stoffe stellen die *mammalian target of rapamycin* (mTOR-) Inhibitoren Sirolimus und Everolimus dar. In den meisten Zentren wird ein Tripel-Schema, bestehend aus einem Calcineurininhibitor, einem Antimetaboliten und Methylprednisolon, verwendet (Geary, 2008).

Glukokortikoide zählen derzeit noch zu den mehrheitlich eingesetzten Substanzen in der Erhaltungs- und Abstoßungstherapie (Tönshoff et al., 2012). Ihre immunsuppressive Wirkung ist komplex und basiert auf ihrem Einfluss auf Zytokine, Adhäsionsmoleküle, Apoptose und die Aktivierung von inflammatorischen Zellen (Geary, 2008). Ihre Langzeitgabe geht mit

verschiedenen Nebenwirkungen, wie beispielsweise Wachstumsstörungen, einher. Daher ist eine steroidreduzierte bis -freie Therapie anzustreben (Zhang et al., 2016).

Calcineurininhibitoren, wie Cyclosporin A und Tacrolimus, zählen zu den Hauptmedikamenten der Erhaltungstherapie. Sie werden in der Leber metabolisiert und sind daher unabhängig von Veränderungen der GFR. Die kalziumabhängige Serin-Phosphatase Calcineurin spielt eine Schlüsselrolle in der Signalübertragung zur Transkription von Zytokinen. Ihre Inhibition stellt den immunsuppressiven Wirkmechanismus von Cyclosporin A und Tacrolimus dar (Geary, 2008). Ein großer Nachteil der Therapie mit Calcineurininhibitoren ist ihre Nephrotoxizität, die zu einer Verschlechterung der Transplantatfunktion führen kann (Pape & Ahlenstiel, 2014).

Mycophenolat Mofetil ist ein potenter reversibler nichtkompetitiver Inhibitor der Inosinmonophosphat-Dehydrogenase, einem Schlüsselenzym der Purin-Basen-Biosynthese von proliferierenden T- und B-Lymphozyten, wodurch die intrazelluläre DNA-Synthese und Zellproliferation gestört werden. MMF ist eines der am häufigsten eingesetzten Immunsuppressiva in der Therapie von Kindern nach Nieren-transplantation (Tönshoff et al., 2011).

Azathioprin ist ein Antimetabolit und wird in der Leber zu 6-Mercaptopurin, seiner aktiven Form, metabolisiert. Seine antiproliferative Wirkung beruht ebenfalls auf der Inhibition der DNA- und RNA-Synthese, wodurch die Proliferation von B- und T-Zellen supprimiert wird. Zudem führt es durch Eingreifen in den Zellzyklus von Promyelozyten im Knochenmark zu einer Reduktion der zirkulierenden Monozyten (Geary, 2008).

Sirolimus und Everolimus gehören zu den mTOR-Inhibitoren. Sie entfalten ihre immunsuppressive Wirkung über die Inhibition von Wachstumsfaktor-Signalwegen und hemmen dadurch die T-Zell-Proliferation. Sie werden häufig in Kombination mit niedrigdosierten Calcineurininhibitoren eingesetzt. Diese Kombination führt zu einer Stabilisierung der GFR, einem guten Transplantatüberleben und einer geringeren Anzahl an Abstoßungsreaktionen (Pape & Ahlenstiel, 2014).

Weitere, vor allem in der Induktionstherapie eingesetzte Immunsuppressiva, sind polyklonale Anti-Thymozyten-Antikörper (ATGAM), monoklonale anti-CD3-Antikörper (OKT3) sowie Interleukin-2-Rezeptor-Antikörper (Basiliximab und Daclizumab) (Geary, 2008).

Die Wirkung all dieser Substanzen ist individuell und patientenspezifisch. Um Nebenwirkungen zu minimieren und den Therapieerfolg zu verbessern, sollte ein regelmäßiges *drug monitoring* durchgeführt werden. Dies dient einer individuellen Optimierung der Therapie, Kontrolle der Patientencompliance und Anpassung der Medikamentendosis (Tönshoff & Pape, 2013).

1.3.4.2 Komplikationen und *Outcome*

Durch eine frühzeitige, gegebenenfalls präemptive, NTX ist es möglich das mit einer Dialyse verbundene Risiko bezüglich Morbidität und Mortalität zu senken (Amaral et al., 2016). Auch das *Outcome* der körperlichen und geistigen Entwicklung sowie der Lebensqualität ist nach Transplantation deutlich besser. Eine regelmäßige Bestimmung der Retentionswerte und Medikamentenspiegel der verwendeten Immunsuppressiva zur Kontrolle einer adäquaten Therapie ist notwendig (Speer, 2013). Das Transplantatüberleben bei Kindern hat sich über die Zeit deutlich verbessert. Dies ist vor allem einer besseren präoperativen Vorbereitung, erweiterten Operationstechniken, potenteren Immunsuppressiva, einem besseren Verständnis der kinderspezifischen Pharmakokinetik und der Verwendung von Therapie-protokollen zu verdanken (Dharnidharka et al., 2014).

Zu den Komplikationen nach Nierentransplantation zählen eine akute oder chronische Abstoßungsreaktion, akute tubuläre Nekrosen, Transplantatthrombosen, Infektionen, arterielle Hypertonie, Wachstumsstörungen und Tumore (Tönshoff et al., 2012). Dank der immer besseren Therapiemöglichkeiten, ist die Anzahl der akuten Abstoßungsreaktionen innerhalb des 1. Jahres nach Transplantation von 55% auf 10-15% gesunken (Dharnidharka et al., 2014). Die chronische Abstoßung ist derzeit die häufigste Ursache des Transplantatverlusts im Kindesalter. Ursächlich hierfür sind immunologische Faktoren, wie zum Beispiel donorspezifische HLA-Klasse-I- oder -II-Antikörper. Daher ist bei der Nachsorge ein regelmäßiges Screening auf diese Antikörper sinnvoll. Therapiert wird eine Transplantatabstoßung mittels Anpassung der immunsuppressiven Therapie (Tönshoff et al., 2012), einer Steroid-Stoß-Therapie, einer Plasmapherese (Speer, 2013) oder der Gabe von Rituximab, einem monoklonalen CD20+ B-Zell Antikörper (Gulleroglu et al., 2016). Die häufigsten Todesursachen nach Transplantation sind Infektionen (ca. 40%),

kardiopulmonale Erkrankungen (ca. 13%) und Malignome (ca. 10%) (Tönshoff et al., 2012). Aufgrund der besseren Therapie- und Operationsmöglichkeiten zeigen Kinder <10 Jahre heutzutage das beste Langzeit-Transplantatüberleben aller nierentransplantierten Patienten, inklusive der Erwachsenen (Chinnakotla et al., 2017). Die 5-Jahres-Überlebensrate nach Nieren-Lebendspende liegt bei rund 96%, die nach postmortalen Spende bei 93% (Tönshoff et al., 2012).

1.4 Impfung im Kindesalter

1.4.1 Allgemeines

Impfungen gelten als einer der größten medizinischen Entwicklungserfolge (Hajj Hussein et al., 2015) und zählen zu den wichtigsten präventiven Maßnahmen der modernen Medizin (Ständige Impfkommission, 2022)

Erste Berichte über Immunisierungen stammen aus der Zeit 1000 n.Chr. (Hajj Hussein et al., 2015). 1796 führte Edward Jenner in England die erste Impfung der Welt durch. Dabei verbrachte er bei einem 8-jährigen Jungen Eiter aus einer Kuhpocken-Pustel vom Handrücken einer Milchmagd unter dessen Haut. Sechs Wochen später exponierte Jenner denselben Jungen mit humanen Pocken, eine Erkrankung blieb aus, er war vor der Infektion geschützt.

Der Franzose Louis Pasteur entwickelte 1885 einen von ihm selbst so benannten „Tollwutimpfstoff“ und definierte das Wort „Impfstoff“ als eine Suspension, bestehend aus lebenden oder inaktivierten Mikroorganismen oder deren Bestandteilen, zur Prävention und Induktion der Immunität vor infektiösen Krankheiten und ihren Folgen (Stern & Markel, 2005).

Impfungen bewirken eine Aktivierung des spezifischen Immunsystems, bestehend aus B- und T-Lymphozyten, und dienen der Entwicklung eines immunologischen Gedächtnisses. Dies verhindert, dass die Krankheit, gegen die geimpft wird, bei einem Zweitkontakt ausbricht. Durch den Kontakt mit Virusantigenen werden naive B-Lymphozyten aktiviert und proliferieren. Sie können sich zu Plasmazellen weiterentwickeln oder mit Hilfe von CD4+ T-Lymphozyten eine Keimzentrumsreaktion in Lymphfollikeln hervorrufen. Hierdurch ist ein Klassenwechsel von IgM zu IgG und die Differenzierung zu einer B-Gedächtniszelle möglich. Die Aktivierung von T-Lymphozyten geschieht durch den

Kontakt mit auf MHC-Molekülen präsentierten Viruspeptiden. Dies bewirkt eine Proliferation und Differenzierung der T-Zellen. Durch die Sekretion von Zytokinen, wie z.B. Interferon- γ und TNF α , wird ihre antivirale Funktion entfaltet. Ihre immunologische Wirkung basiert also auf der Erkennung und Zerstörung von virusinfizierten Zellen. Ein Impfstoff sollte somit die Fähigkeit zur Induktion von Plasmazellen und T-Effektor-Gedächtniszellen besitzen.

Ob ein Impfstoff eine ausreichende Immunantwort hervorruft, wird im klinischen Alltag durch die Messung der produzierten Antikörper bestimmt. Antikörper sind von B-Zellen, genauer gesagt von Plasmazellen, sezernierte lösliche Moleküle, die über die Bindung an Virus-Oberflächenproteine diese erkennen und deren extrazelluläre Neutralisation bewirken. Das Eindringen des Virus in die Zelle wird somit verhindert.

Um einen langlebigen Schutz aufrechtzuerhalten, sind regelmäßige Stimulationen der Gedächtniszellen notwendig. Dies kann durch das Persistieren des Antigens, eine Reinfektion oder Auffrischimpfung gewährleistet werden (Ehl, 2005).

1.4.1.1 Arten von Impfstoffen

Impfstoffe können in verschiedene Gruppen eingeteilt werden. Abhängig von ihrer Herstellung unterscheidet man zwischen Lebend- und Totimpfstoffen (Hajj Hussein et al., 2015).

Lebendimpfstoffe bestehen aus abgeschwächten (attenuierten) und vermehrungsfähigen Bakterien oder Viren. Sie binden mittels *pathogen-associated molecular patterns* (PAMP) an *pattern recognition-receptors* (PRR), die sich auf Makrophagen und dendritischen Zellen befinden. Dies löst eine Ausschüttung von Zytokinen und Chemokinen aus, woraufhin T-Zellen angelockt und stimuliert werden. Die Antigen-präsentierenden Zellen (Makrophagen, dendritische Zellen) binden mittels HLA-1- oder HLA-2-Peptid-Komplexen an T-Zellrezeptoren. Hierdurch werden Antigen-spezifische CD4⁺ oder CD8⁺ T-Effektorzellen sowie T-Gedächtniszellen generiert. Mittels follikulären T-Helferzellen kann es in den Keimzentren von Lymphknoten zur Aktivierung von B-Lymphozyten kommen. Diese können sich in Plasmazellen sowie B-Gedächtniszellen umwandeln. Die von den Plasmazellen produzierten spezifischen Antikörper können sowohl opsonisierend, wie auch komplementaktivierend oder neutralisierend gegen die

Erreger wirken. Die Langlebigkeit dieser Plasmazellen ist ausschlaggebend für nachhaltig ausreichend hohe protektive Antikörperspiegel (Niehues et al., 2017).

Zu den Vorteilen eines solchen Lebendimpfstoffs zählen die Aktivierung von lokaler und systemischer Immunität sowie eine ausgeglichene hervorgerufene B- und T-Zell-Immunität (Ehl, 2005). Sie ist einer Immunantwort auf eine Infektion mittels Wildtyp-Erreger am ähnlichsten (Niehues et al., 2017). Ein Problem von Lebendimpfstoffen stellt dabei der richtige Grad der Attenuierung des Virus dar. Bei zu starker Attenuierung ist die induzierte Impfwirkung zu schwach, bei zu geringer ist mit Nebenwirkungen zu rechnen (Ehl, 2005). Beispiele für Lebendvakzine sind die Impfungen gegen Mumps, Masern und Röteln (Ständige Impfkommission, 2022).

Neben den Lebend- gibt es auch Totimpfstoffe. Sie bestehen aus inaktivierten Erregern bzw. aus immunogenen Erregerbestandteilen. Als Beispiele für inaktivierte Ganzpartikel-Impfstoffe können die Impfstoffe gegen Hepatitis A, Tollwut und Cholera genannt werden. Die Erreger werden mittels Erhitzung, chemischer Behandlung oder Bestrahlung inaktiviert. Ihre Impfwirkung basiert, wie die der Lebendimpfstoffe, auf einer PAMP-PRR-vermittelten Stimulation der T-Zellen. Da diese Erreger sich nicht mehr replizieren können, sind sie weniger immunogen. Für eine langanhaltende Immunität ist daher häufig eine regelmäßige Auffrischung notwendig.

Spalt-, sowie Konjugat- und Toxoidimpfstoffe zählen zu den Totimpfstoffen und bestehen aus viralen Teilpartikeln oder Proteinen (z.B. Toxine), welche durch chemische oder physikalische Behandlung inaktiviert wurden. Sie bewirken ebenfalls die Produktion von neutralisierenden Antikörpern. Die von ihnen induzierte Immunreaktion ist allerdings geringer ausgeprägt. Sie müssen daher regelmäßig aufgefrischt werden. Damit die Immunogenität dieser Impfstoffe gesteigert wird, werden häufig Adjuvanzien hinzugesetzt. Diese Adjuvanzien haben eine Depotwirkung und verstärken die Immunantwort durch Bindung an PRR (Niehues et al., 2017).

Toxoidimpfstoffe sind gegen die von Erregern produzierten Toxine gerichtet. Beispiele hierfür sind die Impfungen gegen Diphtherie und Tetanus. Zu den Spaltvakzinen zählt zum Beispiel der azelluläre Pertussis-Impfstoff (Suerbaum et al., 2016).

1.4.1.2 Impfversagen

Die nicht ausreichende Produktion neutralisierender Antikörper nach einmaliger Impfung oder Auffrischimpfung wird als Impfversagen bezeichnet. Rund 2-10% der gesunden geimpften Patienten weisen ein primäres Impfversagen auf. Gründe hierfür können beim Impfstoff oder beim Patienten liegen. Die fehlerhafte Verabreichung des Impfstoffs sowie eine Unterbrechung der Kühlkette können zu einem primären Impfversagen führen. Zu den patientenbezogenen Ursachen zählen Veränderungen des Immun- und Gesundheitszustandes, das Alter sowie genetische Faktoren (Wiedermann et al., 2016).

1.4.1.3 Impfempfehlungen

Die Ständige Impfkommission (STIKO) des Robert Koch-Instituts (RKI) entwickelt in Deutschland Impfempfehlungen (T. Rieck et al., 2014). Der aktuelle Impfkalender der STIKO 2022 enthält 14 Impfungen zur Grundimmunisierung im Kindesalter. Hierzu zählen die Impfungen gegen Tetanus, Diphtherie, Pertussis, *Hämophilus influenzae* Typ b, Poliomyelitis, Hepatitis B, Pneumokokken, Rotaviren, Meningokokken, Masern, Mumps, Röteln, Varizellen und Humane Papillomaviren (HPV). Begonnen wird in der Regel mit der Rotaviren-Impfung ab einem Alter von 6 Wochen. Mit Ausnahme der HPV-Impfung, welche erst ab einem Alter von 9 Jahren empfohlen wird, sollte die Grundimmunisierung bis zur Vollendung des 2. Lebensjahres abgeschlossen sein. Die Impfungen können als Kombinationsimpfstoff verabreicht werden und sollten so früh wie möglich durchgeführt werden. Eine Kontrolle des Impfstatus und die eventuell notwendige Vervollständigung des Impfplans kann in jedem Lebensalter vorgenommen werden (Robert Koch-Institut, 2022).

1.4.2 Masern

Man geht davon aus, dass das Krankheitsbild der Masern vor rund 5.000-10.000 Jahren zum ersten Mal aufgetreten ist. Zu diesem Zeitpunkt hatten menschliche Populationen eine ausreichende Größe erreicht, um die Transmission der Viren aufrecht zu erhalten (Moss & Griffin, 2011).

Das Masernvirus ist ein von einer Lipidhülle umgebenes einzelsträngiges RNA-Virus und gehört zur Familie der Paramyxoviridae. Es zählt zu den vermutlich infektiösesten Viren, die uns derzeit bekannt sind (Ahmed et al., 2017). Das Virus kann nur in einer menschlichen Population von ausreichender Größe und ohne Unterbrechung der Infektionskette überleben. Weniger als 10% potentiell empfänglicher Menschen innerhalb einer Population reichen aus, um einen Ausbruch der Masern zu generieren (Moss & Griffin, 2011). Trotz der Verfügbarkeit von sicheren und effektiven Lebendimpfstoffen gelten Maserninfektionen heutzutage immer noch als Ursache von Morbidität und Mortalität im Kindesalter.

Die Übertragung des Virus erfolgt durch Aufnahme von infektiösen Aerosolen und Tröpfchen über die Schleimhäute des Respirationstrakts. Nach dem Eindringen wird das Virus von pulmonalen dendritischen Zellen oder Alveolarmakrophagen absorbiert und zu den regionalen Lymphknoten transportiert (Griffin, 2016). Der Kontagiositätsindex beträgt 98%, und führt bei fast allen Infizierten zum Auftreten von Symptomen (Manifestationsindex fast 100%) (Doerr, 2010).

Die Inkubationszeit beträgt 10-14 Tage. In dieser Phase kommt es durch Inhibition von Interferonen und Unterdrückung der primären Immunantwort zu einer exzessiven Virusreplikation (Griffin, 2016). Zu den ersten Symptomen einer Maserninfektion zählen hohes Fieber bis über 40°C, allgemeines Krankheitsgefühl, Konjunktivitis, Schnupfen und Appetitlosigkeit. Diese halten im Durchschnitt 2-4 Tage an (Ahmed et al., 2017). Während der Prodromalphase kann es zur Ausbildung der masernspezifischen Koplik-Flecken, kleine weiße Läsionen in der Mundschleimhaut, kommen. Diese sind pathognomonisch und erlauben eine klinische Diagnosestellung (Moss & Griffin, 2011).

In der Regel ebbt das Fieber drei Tage nach Auftreten der Prodromalsymptome ab, es kommt zu einer deutlichen subjektiven Besserung. Nach 1-2 Tagen tritt ein erneuter Fieberanstieg mit Ausbildung eines Exanthems auf. Dieses beginnt typischer Weise retroaurikulär oder nuchal, ist makulopapulös und von intensiver roter Farbe. Es breitet sich kontinuierlich über den Körperstamm bis zu den Extremitäten hin aus (Doerr, 2010). Das Exanthem ist als Manifestation der masernspezifischen adaptiven zellulären Immunantwort anzusehen und entspricht der Elimination des infektiösen Virus (Griffin, 2016). Aufgrund der Replikation in

Lymphozyten kann es zu einer vorübergehenden begleitenden Lymphadenopathie und Splenomegalie kommen (Doerr, 2010).

Die akute Maserninfektion verläuft in den meisten Fällen selbstlimitierend. Komplikationen wie Diarrhoe, *Otitis media*, Pneumonie und Enzephalitis können bei bis zu 30% der Infizierten auftreten (Ahmed et al., 2017). Komplikationen und bakterielle Superinfektionen werden durch eine zeitweise vorhandene Leuko- und Lymphopenie begünstigt (Doerr, 2010). Zu den schwerwiegenden seltenen Komplikationen einer Maserninfektion zählen die demyelinisierende Enzephalitis (Häufigkeit von 1:1000) sowie die subakut sklerosierende Panenzephalitis (SSPE), die bei Kindern, die vor dem 5. Lebensjahr infiziert worden sind, auftreten können (Häufigkeit 1:1700-3300). Es ist anzunehmen, dass diese Komplikationen durch eine Langzeitpersistenz des Virus im ZNS hervorgerufen werden (Doi et al., 2016). Die SSPE kann mit einer Verzögerung von mehreren Jahren auftreten. Klinisch äußert sie sich durch eine Einschränkung der mentalen Leistungsfähigkeit, Spastiken und Ataxien. Ihr Verlauf ist in den meisten Fällen letal.

Das Krankheitsbild der Masern wird in der Regel konservativ supportiv behandelt (Doerr, 2010). Die WHO empfiehlt bei Kindern ab einem Alter von >12 Monaten die Gabe von 200.000 IU, zwischen 6-12 Monaten die Gabe von 100.000 IU und bei Kindern <6 Monaten die Gabe von 50.000 IU Vitamin A einmal täglich für 2 aufeinander folgende Tage. Bei bakteriellen Superinfektionen wird eine antibiotische Therapie angestrebt. In schweren Fällen, vor allem bei Beteiligung des ZNS, kann die Gabe von Ribavirin und Interferon- α in Betracht gezogen werden (Moss & Griffin, 2011).

Obgleich die Masern in den meisten Fällen eine typische Klinik zeigen, ist eine labordiagnostische Sicherung aufgrund häufiger atypischer Verläufe sinnvoll (Doerr, 2010). Die Diagnostik einer akuten Maserninfektion sollte mittels molekularbiologischer und serologischer Methoden erfolgen. Der direkte Nachweis des Virus bzw. seines Genoms ist mittels der RT-PCR (reverse-Transkriptase Polymerasekettenreaktion) oder durch die Anzucht des Virus in einer Zellkultur mit anschließender Immunfärbung und RT-PCR möglich. Als Untersuchungsmaterial dienen Rachenabstriche, Urin oder auch Liquor (Mankertz, 2014).

Zur serologischen Diagnostik von akuten Virusinfektionen oder zum Nachweis eines Impftiters werden der Hämagglutinationshemmungstest (HHT), der

Neutralisationstest (NT) oder Enzymimmunoassay (ELISA) bzw. Chemilumineszenz-Mikropartikel-Immunoassay (CMIA) Verfahren eingesetzt.

Das Virus besitzt auf seiner Oberfläche ein Hämagglutinin, das zur Agglutination von Erythrozyten führt. Antikörper gegen das Oberflächenprotein können mittels HHT nachgewiesen werden. Allerdings differenziert dieser Test nicht zwischen den Antikörpern der Klasse IgM und IgG. Eine akute Infektion wird hierbei durch einen Titeranstieg um das Vierfache in zwei im Abstand von einer Woche abgenommen Proben nachgewiesen. Beim Enzymimmunoassay wird häufig das sogenannte Sandwich-ELISA Verfahren angewandt. Hierbei wird auf eine mit Virusantigen beschichtete Platte eine Serumprobe gegeben. Enthält das Patientenserum entsprechende virusspezifische Antikörper binden diese an die Antigene. Ein im Anschluss hinzugefügter enzymmarkierter Antikörper bindet an die spezifischen Antikörper. Durch Zugabe eines Substrats kann nun eine photometrisch messbare Reaktion hervorgerufen werden, welche proportional zur Menge der virusspezifischen Antikörper ist.

Goldstandard zur Feststellung einer Immunität ist der Neutralisationstest. Dabei wird eine definierte Virusmenge mit seriell verdünnten Serumproben vermischt und über eine Zellkultur gegeben. Enthält die Serumprobe neutralisierende IgG-Antikörper wird das Virus, vor Auftragung auf eine Zellkultur, durch diese neutralisiert. Der zytopathische Effekt der Virusinfektion bleibt somit aus. Mittels sequentieller Verdünnung kann nun ein Grenztiter bestimmt werden. Als solcher wird die Serumverdünnung, bei der 50% der infektiösen Viren neutralisiert werden, angegeben.

Heutzutage stellen Enzymimmunoassays die am häufigsten eingesetzte Methode zum indirekten Virusnachweis dar. Hierbei hat sich, vor allem aufgrund seiner einfachen Handhabung und Automatisierbarkeit, das ELISA-Verfahren durchgesetzt.

Als Goldstandard zum Nachweis von protektiven neutralisierenden IgG-Antikörpern gilt der Neutralisationstest (Doerr, 2010).

1.4.3 Mumps

2000 Jahre v. Chr. wurde das Krankheitsbild Mumps erstmalig beschrieben. Als Wirt ist allein der Mensch bekannt. Damit das Virus überleben kann, bedarf es einer Populationsgröße von mindestens 200.000 Menschen (Doerr, 2010).

Das Mumpsvirus gehört zur Familie der Paramyxoviridae. Es handelt sich um ein einzelsträngiges behülltes RNA-Virus mit einem Durchmesser von rund 200nm (Hviid et al., 2008). Weltweit wurden bisher 12 Genotypen (A-N) des Virus beschrieben, wobei in der westlichen Hemisphäre vor allem die Typen C, D, G, H, J und K vorkommen (Mankertz et al., 2015). Die Infektion erfolgt durch den direkten Kontakt oder das Einatmen von infektiösen Aerosolen (Enders et al., 2016). Nach Aufnahme des Virus in den Körper kommt es zur Vermehrung in den Schleimhautepithelzellen des Nasen-Rachen-Raums. Die Ausscheidung erfolgt vor allem über den Speichel, der eine Woche vor bis eine Woche nach Auftreten erster Symptome als infektiös gilt. Es kommt zum Befall lokaler Lymphknoten und weiterer Organe wie Hoden, ZNS, Pankreas, Leber und Herz (Doerr, 2010).

30-40% der Mumpsvirusinfektionen zeigen einen subklinischen oder klinisch inapparenten Verlauf (Koch & Takla, 2013). Rund 70% der Fälle weisen das typische klinische Bild der *Parotitis epidemica* (Mumps) auf (Doerr, 2010). Die Inkubationszeit beträgt 2-3 Wochen (Hviid et al., 2008). 95% aller Betroffenen mit klinischen Symptomen weisen eine beidseitige Parotitis auf, die zu den charakteristisch abstehenden Ohren führt. Begleitet wird sie häufig von hohem Fieber. Obwohl es in 50% der Fälle zu einer Mitbeteiligung des ZNS kommt, treten Symptome im Sinne einer meningealen Reizreaktion nur selten auf. Bei Patienten ohne Risikofaktoren ist der Verlauf der Infektion meist kurz und prognostisch günstig (Doerr, 2010).

Zu den insgesamt seltenen Komplikationen zählen Orchitis, Oophoritis, aseptische Meningitis, Enzephalitis, Pankreatitis und Taubheit (L. N. Patel et al., 2016).

Eine Epididymo-Orchitis kann bei 15-30% der Männer im postpubertären Alter auftreten und betrifft in bis zu 30% der Fälle beide Hoden. Klinisch stellt sie sich mit Schwellung und Überwärmung des Hodens dar, tritt ca. 4-8 Tage nach der Parotitis auf und kann von Fieber, Übelkeit, Kopfschmerzen und allgemeinem Krankheitsgefühl begleitet sein (Hviid et al., 2008). Es kommt zum direkten Befall des Hodens mit narbigem Umbau, was in einigen Fällen zur Infertilität führen

kann. Zu den wenigen Prädispositionsfaktoren für eine Mumpsinfektion gehören Alter (5.-10. Lebensjahr) und männliches Geschlecht. Immunsuppression oder Immundefizite führen nach bisherigem Kenntnisstand nicht zu einem schwereren Verlauf. Infektionen während der Schwangerschaft können zur Übertragung auf den Feten führen, welches während des ersten Trimenons einen Spontanabort zur Folge haben kann. Fehl- oder Missbildungen kommen nicht vor. Eine Infektiosität der Mutter unter Geburt kann zu einer kompliziert verlaufenden neonatalen Mumpsinfektion führen. Postexpositionell können diese Kinder Immunglobuline erhalten, die innerhalb von 72 Stunden als passive Prophylaxe gegeben werden sollten (Doerr, 2010).

Aufgrund des meist selbstlimitierenden benignen Verlaufs bedarf es keiner spezifischen Therapie, eine rein symptomatische Therapie mittels Analgetika und Antipyretika ist in der Regel ausreichend.

Für die Diagnostik einer Mumpsvirusinfektion stehen direkte und indirekte Verfahren zur Verfügung. Der direkte Virusnachweis wird heutzutage durch die schnelle, sensitive und spezifische Methode der RT-PCR ersetzt. Diese kann direkt mittels des infektiösen Materials, wie Liquor oder Speichel, durchgeführt werden (Hviid et al., 2008). Für die Bestimmung des Impfstatus oder den Nachweis einer aktiven Infektion dienen hier, wie bei der Maserndiagnostik, der HHT, der NT oder ELISAs bzw. CMIA. Diese Methoden weisen spezifische Antikörper gegen das Mumpsvirus nach.

1.4.4 Röteln

Das Krankheitsbild der Röteln wurde Mitte des 18. Jahrhunderts zum ersten Mal beschrieben (Martinez-Quintana et al., 2015). 1941 stellte Sir Norman Gregg seine Studie zu Kindern mit *Cataracta congenita* vor, deren Mütter sich im 1. Trimenon mit Röteln infiziert hatten. Dies ließ zum ersten Mal das teratogene Potential der Erkrankung erkennen (Doerr, 2010).

Bei dem Rötelnvirus handelt es sich um ein sphärisches, behülltes, 40-80nm großes, einzelsträngiges RNA-Virus, welches zur Familie der Togaviridae zählt (Dimech et al., 2016). Einziger Wirt des Virus ist der Mensch. Durch infektiöse Aerosole oder hämatogen über die Plazenta wird das Virus von Mensch zu Mensch übertragen. Die Inkubationszeit beträgt im Durchschnitt 14-21 Tage

(Alexewicz et al., 2016). Nach Inhalation der infektiösen Tröpfchen und Aufnahme über die Schleimhäute des Nasen-Rachen-Raums kommt es zur Replikation des Virus in den Zellen der Mundschleimhaut. Es folgt eine Ausbreitung in die regionalen Lymphknoten. Kontagiosität besteht 5-7 Tage vor und 3-5 Tage nach Auftreten klinischer Symptome (Dimech et al., 2016). Während der Prodromalphase von 1-5 Tagen können erste unspezifische Symptome wie Fieber, Kopf- und Gliederschmerzen und Rhinokonjunktivitis auftreten. Hiernach manifestiert sich das charakteristische hellrote makulopapulöse Exanthem, welches als nicht-konfluierend und klein- bis mittelfleckig beschrieben werden kann. Die Ausbreitung des Exanthems beginnt am Kopf, in den meisten Fällen retroaurikulär, und geht im Verlauf auf den Stamm und die Extremitäten über. Nach 1 bis 3 Tagen hat es sich meist vollständig zurückgebildet. Während des Exanthemstadiums kommt es nicht selten zu einer begleitenden Lymphadenopathie, die zunächst nuchal oder retroaurikulär auftritt, generalisieren kann und gegebenenfalls mit einer Splenomegalie einhergeht (Alexewicz et al., 2016). 50% der Infektionen im Kindesalter und rund 30% der im Erwachsenenalter verlaufen symptomarm bis asymptomatisch.

Zu den häufigeren Komplikationen zählen vorübergehende Arthralgien und Arthritiden, welche vor allem bei Frauen im postpubertären Alter auftreten. Schwere Komplikationen kommen selten vor. Beteiligungen des ZNS, in Form einer Meningoenzephalitis oder Enzephalitis, kommen bei 1:5.000-10.000 Rötelninfektionen vor und zeigen in mehr als 80% der Fälle eine vollständige Ausheilung (Doerr, 2010).

Die primäre Infektion mit dem Rötelnvirus während des ersten Trimenons, also vor Vollendung der 12. Schwangerschaftswoche (SSW), resultiert in rund 90% der Fälle in einer Infektion des Fetus und führt häufig zum Abort (Dimech et al., 2016). Zudem kann es zum Vollbild der Rötelnembryofetopathie kommen, die Fehlbildungsrate liegt hier zwischen 70-90%. Das Gregg-Syndrom beschreibt dabei die häufig auftretende Trias aus Herzfehlern, Augendefekten und Innenohrschwerhörigkeit. Zusätzlich hierzu können im Rahmen des erweiterten Röteln syndroms ein geringes Geburtsgewicht, Minderwuchs, thrombozytopenische Purpura, Hepatosplenomegalie, Enzephalitis, Hepatitis, Myokarditis, Mikrozephalie, Knochenatrophie und geistige Retardierung auftreten (Alexewicz et al., 2016; Doerr, 2010). Insgesamt geht die Rötelnembryopathie mit

einer Letalität von bis zu 25% einher. Der Nachweis einer kongenitalen Rötelnvirusinfektion ist laut § 7 Abs. 3 des Infektionsschutzgesetzes dem RKI nichtnamentlich zu melden (Doerr, 2010).

Das Risiko einer Infektion fällt bei Primärinfektionen in der 13.-20. SSW auf 18%, bei Infektionen >21. SSW auf 2% ab. Eine Bestimmung des Röteln-Antikörper-Titers ist bei Schwangeren, deren Rötelnimmunität nicht bekannt ist, in der 16.-17. SSW notwendig. Liegen zwei dokumentierte Rötelnimpfungen vor, ist von einer Immunität der Schwangeren auszugehen (Hauser, 2015).

Die Therapie der Rötelninfektion erfolgt rein symptomatisch supportiv. Spezifische antivirale Medikamente stehen nicht zur Verfügung. Eine passive Impfung mittels Immunglobulinen wird Schwangeren mit unklarem Immunstatus innerhalb von 72 Stunden nach Exposition empfohlen. Ihre Wirksamkeit ist allerdings fraglich (Alexewicz et al., 2016).

Wie bei den Infektionen mit Mumps- und Masernvirus stehen auch beim Rötelnvirus direkte und indirekte Nachweismethoden zur Verfügung. Mittels ELISA werden zwei Serumproben im Abstand von 10-14 Tagen untersucht. Eine Serokonversion, mit Auftreten von positivem IgM, gilt als beweisend. Eine Reinfektion wird mittels IgG-Titeranstieg und gegebenenfalls vorübergehendem IgM-Anstieg nachgewiesen. Als Alternative zum ELISA gelten auch hier der HHT und NT. Ein Grenztiter von $\geq 1:32$ gilt als protektiv. Der direkte Virusnachweis erfolgt durch eine RT-PCR. Diese Methode wird vor allem bei intrauterin erworbenen Infektionen angewandt. Der Nachweis kann pränatal aus einer Chorionzottenbiopsie, Fruchtwasser oder fetalem Blut und postpartal aus dem Blut, Urin oder Rachensekret des Neugeborenen erfolgen (Schmitt, 2016). (Schmitt, 2016)

1.4.5 MMR-Impfung

In Deutschland wird von der STIKO eine Zweifach-Impfung zur Prävention der Masern-, Mumps- oder Röteln-Infektion empfohlen. Diese Impfung stellt einen Teil der Grundimmunisierung dar und wird als tri- (MMR) oder tetravalenter (MMR-V) Lebendimpfstoff (inklusive Varizellenimpfstoff) verabreicht (Doerr, 2010). Die erste Impfung sollte im Alter von 11-14 Monaten durchgeführt werden, die zweite im Alter von 15-23 Monaten. Sie erfolgt mit einem Mindestabstand von 4 Wochen. Für alle nach 1970 geborenen Personen ≥ 18 Jahre mit unklarem Impfstatus, ohne

Impfung oder mit nur einer Impfung in der Kindheit wird die einmalige Impfung mit einem MMR-Impfstoff empfohlen. Nach individueller Risiko-Nutzen-Abschätzung kann ab dem 6.-8. Lebensmonat geimpft werden. Primär sollte der Schutz dieser Altersklasse allerdings durch ausreichende Impfungen der Kontaktpersonen angestrebt werden (Ständige Impfkommission, 2020a). Die Serokonversionsrate beträgt nach einmaliger Impfung rund 90% und nach zweimaliger bis zu 98%. Eine überstandene Infektion bringt meist eine lebenslange Immunität mit sich, die Impfung in der Regel einen mehr als 20jährigen Schutz. Reinfektionen sind, trotz erfolgreich durchgeführter Impfung, möglich und werden auf ein Impfversagen zurückgeführt (Doerr, 2010).

Kontraindikationen sind akute fieberhafte Erkrankungen, Immunsuppression, Schwangerschaft und vorherige allergische Reaktionen auf den MMR-Impfstoff (Alexewicz et al., 2016). Impfreaktionen als Nebenwirkung wie Rötung und Schwellung an der Einstichstelle, Fieber $<39,5^{\circ}\text{C}$ oder Kopf- und Gliederschmerzen können auftreten (Ständige Impfkommission, 2020a). Impfmasern, die mit erhöhten Temperaturen und Exanthem einhergehen und nicht ansteckend sind, sind in seltenen Fällen zu beobachten (Doerr, 2010).

Eine Postexpositionsimpfung mittels MMR-Impfstoff nach Kontakt mit einem an Masern erkrankten Patienten wird Personen mit unklarem, keinem oder unzureichendem Impfstatus empfohlen. Diese sollte innerhalb von 72 Stunden erfolgen. Bei Kontraindikationen für eine aktive Impfung kann innerhalb von 6 Tagen nach Exposition, bei Patienten mit einem hohen Komplikationsrisiko, eine passive Immunisierung mittels Immunglobulinen (*Off-label-use*) erfolgen. Hiernach ist eine aktive MMR-Impfung für 8 Monate nicht sicher wirksam. Bei Kontakt zu einer an Mumps erkrankten Person wird bei nicht-geimpften oder Personen mit unklarem Impfstatus die einmalige MMR-Impfung innerhalb von 3 Tagen empfohlen (Ständige Impfkommission, 2020a). Derzeit gibt es für die Rötelnvirusinfektion keine eindeutigen Empfehlungen zur Postexpositionsprophylaxe (Doerr, 2010).

1.5 Aktuelle Daten zu Infektionen mit Masern, Mumps und Röteln

Masern zählen weltweit trotz effektiver Impfung weiterhin zu einer der häufigsten Todesursachen im Kleinkindalter. 2016 starben etwa 90.000 Menschen an einer

Maserninfektion, hiervon waren hauptsächlich Kinder <5. Lebensjahr betroffen (Matysiak-Klose D, 2018). Im Jahr 2010 wurden bei der *World Health Assembly* der WHO 3 Ziele zur weltweiten Elimination der Maserninfektion festgelegt: 1) Steigerung der Durchimpfungsrate der ersten Masernimpfung bei Kindern im Alter von einem Lebensjahr auf $\geq 90\%$ auf nationaler und auf $\geq 80\%$ auf regionaler Ebene, 2) Reduktion der jährlichen Maserninzidenzrate auf $< 5:1.000.000$ Einwohner und 3) Reduktion der globalen Masernmortalität um 95% (M. K. Patel et al., 2020).

Dank zunehmender weltweiter Bemühungen zur Immunisierung stieg im Zeitraum 2000 bis 2010 die Zahl der Menschen die eine erste Masernimpfung erhalten hatten von 72% auf 84%. 2019 erreichten 122 Länder (63% der WHO-Mitgliedsstaaten) eine Durchimpfungsrate der ersten Impfdosis von $\geq 90\%$, eine Steigerung um 42%. Die Zahl der Patienten, die eine 2. Impfdosis erhalten hatten, vervierfachte sich fast von 18% auf 71%. Dies ist vor allem der zunehmenden Anzahl an Ländern (von 95 auf 177), die eine 2. Impfdosis in ihr Impfschema eingeführt haben, zu verdanken. Jedoch stagnieren die Durchimpfungsraten seit 2010 auf globalem Niveau zwischen 84-85%. Innerhalb der europäischen Region blieb seit 2010 die Anzahl derer, die eine Impfdosis erhalten haben bei 93-96% stehen. Weltweit haben im Jahr 2018 ca. 19,8 Millionen Kinder keine Masernimpfung erhalten (M. K. Patel et al., 2020).

Die Zahl der berichteten Masernfälle sank in den Jahren von 2000 bis 2016 um 84%, die Maserninzidenzrate um 88%. Die Anzahl der Länder, deren Inzidenzrate $< 5:1.000.000$ Einwohner betrug, stieg von 38% auf 70%, sank indes bis 2019 wieder auf 46% ab. 2016 erreichte die Inzidenz der Maserninfektionen ihren niedrigsten Wert seit 2000 mit 18 Fällen pro 1.000.000 Einwohner. Hingegen stieg die Anzahl der weltweit dokumentierten Masernfälle 2019 im Vergleich zu 2016 um 556% wieder an, der höchste beschriebene Anstieg seit 1996. Hiermit nahm auch die geschätzte globale Masernmortalität von 2016 bis 2019 um fast 50% zu. Grund für die deutliche Zunahme der Fallzahlen ist in allen WHO-Regionen das Versagen der Durchführung von Impfungen sowie das Erkennen und Schließen von Impflücken. Ungeachtet dessen sind die Bemühungen zur Elimination der Masern nicht erfolglos geblieben. In den Jahren 2000-2019 konnten durch Impfungen weltweit rund 25,5 Millionen Todesfälle verhindert werden, eine Reduktion um ca. 62% (M. K. Patel et al., 2020).

Seit Einführung der Meldepflicht für Maserninfektionen 2001 in Deutschland ging die Zahl der Masernfälle aufgrund von steigenden Impfquoten deutlich zurück. Von 6.040 Fällen 2001 sank die Fallzahl auf 780 im Jahr 2003. 2017 wurden bundesweit insgesamt 929 Fälle dem RKI gemeldet. 42% dieser Fälle betrafen Kinder im Alter von 0-9 Jahren, wobei die höchste altersspezifische Inzidenz mit 61% bei den 0- bis 2-Jährigen lag. Bei 836 Fällen lagen Daten zum Impfstatus vor. 82% der Maserninfektionen traten bei ungeimpften Personen auf, 18% bei Personen die eine oder mehr Impfdosen erhalten hatten (70% eine, 30% ≥ 2 Impfungen) (Matysiak-Klose D, 2018).

Bis zur Schuleingangsuntersuchung 2016 hatten 97% der Kinder eine Impfung erhalten, indes lag die Impfquote für eine zweite Impfung nur bei 92,9%. Diese Zahl stagniert seit 2011 bei 92-93%. 2014 hatten 95,6% der Kinder bis zum 2. Lebensjahr eine Impfdosis, aber nur 79,3% eine zweite Dosis erhalten. Impfungen werden häufig verschoben und dann im Verlauf vergessen. Zudem fehlt eine gute und ausführliche Aufklärung bezüglich der Impfung gegen Masern im Erwachsenenalter. Sowohl Kleinkinder als auch Erwachsene zählen daher zu den Gruppen bei denen die Impfquote besonders verbesserungsbedürftig ist. Gezielte Analysen zur Aufdeckung von Impflücken sollten installiert und die Schließung dieser Lücken angestrebt werden (Matysiak-Klose D, 2018).

Bedingt durch die Pandemie mit SARS-CoV-2 sank die Fallzahl der Maserninfektionen in Deutschland 2020 um 85,5%. Bis zu Beginn 2021 wurden nur 76 Fälle dem RKI gemeldet. Als Grund hierfür sind insbesondere der verminderte Import durch Grenzsicherungen und verminderte Kontaktmöglichkeiten anzusehen. Ein Wiederanstieg der Infektionszahlen nach Aufhebung der Einschränkungen des öffentlichen Lebens ist daher nicht auszuschließen (Matysiak-Klose et al., 2021).

Jährlich werden, seit der Einführung der Meldepflicht für Mumps 2013, zwischen 530-840 Erkrankungsfälle übermittelt. 2018 lag die Zahl bei 534 Mumpserkrankungen. Hiervon waren 75% älter als 15 Jahre. Die Inzidenz für Mumpserkrankungen lag 2018 bei 0,6 pro 100.000 Einwohner (Ständige Impfkommission, 2020b).

2020 wurden insgesamt 338 Mumpserkrankungen dem RKI gemeldet, eine Reduktion um 43% im Vergleich zum Vorjahr. Auch hier ist zu vermuten, dass die

aufgrund der SARS-CoV-2 Pandemie eingeleiteten Schutzmaßnahmen eine Übertragung und Ausbreitung von Mumpsinfektionen verhindert haben (Robert Koch-Institut, 2021). 2020 lag die bundesweite Inzidenz für Mumps bei 0,4 Erkrankungen pro 100.000 Einwohner. Vor allem die Altersklassen 0- bis 4-Jahre (0,9/100.000 Einwohner) und 5- bis 9-Jahre (1,2/100.000 Einwohner) zeigten die höchsten altersspezifischen Inzidenzen. Dennoch waren insgesamt mehr als 70% der Erkrankten älter als 15 Jahre (Robert Koch-Institut, 2021). Von den 338 übermittelten Fällen im Jahr 2020 war bei 77% der Impfstatus bekannt. Hiervon waren 46% geimpft und 54% ungeimpft. 52 der Mumps-Infizierten galten zum Zeitpunkt der Erkrankung als „ausreichend geimpft“ und wurden als Impfdurchbrüche gewertet. 11% der Erkrankungen konnten Ausbruchsgeschehen zugeordnet werden (Robert Koch-Institut, 2021).

Innerhalb der ersten Jahreshälfte 2020 wurden in der europäischen WHO Region insgesamt 150 Rötelfälle gemeldet. 11% der Fälle traten bei Kindern <1. Lebensjahr, 33% bei 1- bis 4-Jährigen, 23% bei 5- bis 19-Jährigen und 32% bei ≥ 20 -Jährigen auf. Bei allen 150 Patienten war der Impfstatus bekannt. 31% waren ungeimpft, hiervon waren 35% <1. Lebensjahr, 22% waren 1-4 Jahre, 7% 5-19 Jahre und 37% ≥ 20 Jahre alt. Die verbleibenden 104 Fälle (69%) hatten mindestens eine dokumentierte Impfung erhalten. Im Vergleich zum Vorjahr 2019 sank die Fallzahl der Rötelninfektionen von 409 auf 150 ab (World Health Organization Regional Office for Europe, 2020). 2020 lag die bundesweite Inzidenzrate der Rötelninfektionen bei 0,008 Erkrankungen pro 100.000 Einwohner. Insgesamt wurden dem RKI im Jahr 2020 147 Fälle übermittelt von denen nur 7 (5%) die Referenzdefinition erfüllten. Hauptsächlich betroffen waren männliche Patienten die ≥ 20 Jahre alt waren. Drei der erkrankten Personen waren geimpft, davon 2 zweimalig. Vier der erkrankten Patienten waren ungeimpft (Robert Koch-Institut, 2021).

Den Daten der WHO zufolge hatten 2018 74% der Länder der WHO-Region Europa den Status Elimination für Röteln erreicht. Aufgrund der Unterbrechung der endemischen Transmission von über 3 Jahren wurde im Dezember 2020 Deutschland von der WHO offiziell der Status der Elimination der Röteln zugesprochen (Matysiak-Klose et al., 2021).

1.6 Impfen bei Kindern mit Nierentransplantation

Die Zahl der Patienten, die eine Organtransplantation erhalten haben, ist weltweit über die letzten 30 Jahre deutlich gestiegen. Durch die nach Transplantation eingesetzten immunsuppressiven Medikamente kommt es zur Veränderung der Immunantwort (Verolet & Posfay-Barbe, 2015). Diese Medikamente können die B-Zell-Immunantwort sowohl direkt, durch ihre antiproliferative Wirkung, als auch indirekt, durch ihre Wirkung auf T-Helferzellen und Zytokine, beeinflussen (Dehghani et al., 2014). Folge ist ein erhöhtes Infektionsrisiko. Bei transplantierten immunsupprimierten Patienten können Infektionen schnell zu Abstoßungsreaktionen oder sogar zum Tod führen. Einen Schutz dagegen könnten Lebendimpfstoffe bieten (Verolet & Posfay-Barbe, 2015). Da Lebendimpfstoffe attenuierte Viren enthalten, können diese in einigen Fällen ggf. wieder virulent werden. Dies kann, insbesondere bei immunsupprimierten Patienten, zu einer unkontrollierten Vermehrung des Impfvirus und somit zur schweren Erkrankung des Patienten führen. Zum aktuellen Zeitpunkt liegen, aufgrund unzureichender Daten, keine evidenzbasierten Empfehlungen bezüglich einer sicheren Impfung mit Lebendimpfstoffen bei transplantierten Patienten vor (L'Huillier & Posfay Barbe, 2014). Daher gelten sie bei diesen Patienten bisher als kontraindiziert (Rocca et al., 2016). Folglich sollten Patienten, so weit möglich, vor einer geplanten Transplantation die vollständige Grundimmunisierung erhalten haben, um eine ausreichende Menge an B-Gedächtniszellen, und somit eine ausreichende Immunität, generieren zu können (Dehghani et al., 2014).

Nicht-immune oder ungeimpfte Kinder und Erwachsene profitieren indirekt von der Immunität ihrer Umgebung. Die Relevanz dieser Herdenimmunität wird immer wieder anhand von Ausbruchsgeschehen deutlich. Hier sind zum Teil bis zu 80% der Infizierten ungeimpft. Die Verabreichung eines Lebendimpfstoffs sollte mindestens 4 Wochen vor geplanter Transplantation erfolgt sein. Eine Impfung gegen Masern, Mumps und Röteln kann frühestens ab dem 6. Lebensmonat erfolgen und sollte dann mit 12 Monaten wiederholt werden. Zudem bleibt zu bedenken, dass das Ergebnis einer Impfung maßgeblich durch die Gabe von Immunglobulinen oder Immunsuppressiva beeinflusst werden kann. Leider sind Kinder zum Zeitpunkt der Transplantation häufig nicht komplett geimpft. Daten aus den USA zeigen, dass 82% der in Transplantationszentren gelisteten Patienten

aufgrund medizinischer Indikationen nicht geimpft wurden, 47% aufgrund der Ablehnung durch die Eltern. Nur 4% der Zentren hatten ein konkretes Konzept zur Impfung vor der entsprechenden Transplantation (Fox & Nailescu, 2019).

1.7 Allgemeine Informationen zu den angewandten Testverfahren

1.7.1 Immunoassay

Bei dem Immunoassay handelt es sich um eine Bestimmungsmethode unter Einsatz von Antigen und Antikörper, welche miteinander reagieren und Immunkomplexe bilden. Diese Immunkomplexe können entweder durch Trübung oder Lichtstreuung direkt gemessen werden. Zusätzlich können Bindungen mit radioaktiven, fluoreszierenden oder lumineszierenden Substanzen oder Enzymen erfolgen, welche aktiviert werden oder Farbstoffe ausbilden. Mittels dieser aktivierten lumineszierenden Substanzen oder Farbstoffe können dann indirekt die Antigen-Antikörper-Komplexe gemessen werden (Töpfer, 2019). Enzym Immunoassays (EIA) und Enzyme-*linked* Immunoassays (ELISA) gehören heutzutage zur Grundausstattung jedes medizinischen Labors. Das EIA Verfahren wurde 1971 von Anton Schuurs und Bauke van Weem erstmals beschrieben und in einem Artikel veröffentlicht. Seit Ende der 1970 und Anfang der 1980 Jahre wird dieses Verfahren weit verbreitet angewandt und weltweit in der Routine-Patientenversorgung eingesetzt (Lequin, 2005).

Der für diese Arbeit verwendete Chemilumineszenz Mikropartikel Immunoassay wird im „Material und Methoden“-Teil genauer beschrieben.

1.7.2 Neutralisationstest

Der Neutralisationstest dient als serologisches Nachweisverfahren zur Messung neutralisierender Antikörper. Hierzu werden Verdünnungsreihen von Serumproben angelegt, welche mit einer definierten Menge an Virusmaterial inkubiert werden. Enthalten die Proben spezifische Antikörper gegen das hinzugegebene Virus, können diese binden. Damit verliert das Virus seine Infektiosität. Um die Reaktion nachweisen zu können werden die Serum-Virus-Suspensionen auf Zellkulturen gegeben. Nach Inkubation der Zellkulturen wird der Neutralisationstiter bestimmt. Dieser entspricht der Probenverdünnung, bei der 50% der Zellinfektionen

ausbleiben im Vergleich zu den antikörperfreien Virus-Kontroll-Zellkulturen. Die infizierten Zellen können mikroskopisch oder mittels Plaquereduktionstest identifiziert werden (Stöcker & Schlumberger, 2019). Als Goldstandard für die Messung virusspezifischer Antikörper gilt der Plaquereduktions Neutralisationstest (PRNT) oder der *Foci* Reduktions Neutralisationstest (FRNT). Der FRNT nutzt das Prinzip der Immunfärbung zur Visualisierung von Plaques, so genannte *Foci* (Whiteman et al., 2018).

Im „Material und Methoden“ -Teil wird der für diese Arbeit angewandte *Foci* Reduktions Neutralisationstest detailliert beschrieben.

1.8 Ziel der Arbeit

Impfungen zählen heutzutage immer noch zu den wichtigsten Präventionsmaßnahmen der modernen Medizin. Gerade mit der seit 2020 bestehenden SARS-CoV-2 Pandemie wird deutlich, wie wichtig und aktuell das Thema Impfungen heutzutage noch ist. Nach den Empfehlungen der Ständigen Impfkommission des Robert Koch-Instituts sollte die Grundimmunisierung für Masern, Mumps und Röteln bis zum Ende des zweiten Lebensjahres abgeschlossen sein. Hat ein Patient zweimalig eine MMR-Impfung erhalten, wird von einer lebenslangen Immunität ausgegangen. Dies ist insbesondere für Patienten unter immunsuppressiver Therapie von Bedeutung, da Lebendimpfungen hier bisher als kontraindiziert gelten. Zur Messung des Impftiters, und damit der Immunität eines Patienten, stehen verschiedene Testverfahren zur Verfügung.

In dieser Arbeit werden zwei dieser Testverfahren, der Chemilumineszenz-Mikropartikel-Immunoassay (CMIA) und der *Foci* Reduktions Neutralisationstest (FRNT), miteinander verglichen. Als Material dienten Serumproben von nierentransplantierten Kindern, die zum Zeitpunkt der Blutentnahme eine immunsuppressive Therapie erhielten.

Dabei waren folgende Fragen von Bedeutung:

- 1) Inwiefern lässt sich in unserem Kollektiv ein ausreichender Impftiter nachweisen?
- 2) Zeigen sich Unterschiede innerhalb der Testverfahren bezogen auf die bestimmten Impftiter (Masern, Mumps und Röteln)?
- 3) Können positive oder negative Einflussfaktoren determiniert werden?
Welche Rückschlüsse lassen sich gegebenenfalls ziehen?

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Patientendaten

Diese Arbeit basiert auf den Daten von insgesamt 64 Patienten des Zentrums für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Essen, die im Zeitraum von April 1999 bis Februar 2015 eine Nierentransplantation erhalten haben.

Das Studienprotokoll dieser Arbeit wurde von der Ethikkommission des Universitätsklinikums Essen genehmigt. Nach schriftlicher und mündlicher Aufklärung über die Studie wurde von allen Sorgeberechtigten der Patienten das schriftliche Einverständnis bezüglich der Teilnahme an dieser Studie eingeholt. Die Patientendaten bezüglich Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht, Impfungen, etc. wurden anhand der Dokumente und Daten der NTX-Patientenakten und des Krankenhausinformationssystems „Medico“ des Uniklinikums Essen erhoben.

Zur Bestimmung des Impfstatus wurde den Teilnehmern dieser Studie während eines Termins in der nephrologischen Ambulanz Blut in 2 Serumröhrchen abgenommen. Das Material wurde mittels LIAISON® Chemilumineszenz-Mikropartikel-Immunoassay am Institut für Virologie des Universitätsklinikums Essen und mittels *Foci* Reduktions Neutralisationstest am nationalen Referenzzentrum für MMR am Robert Koch-Institut in Berlin analysiert.

2.2 Verwendete Materialien

2.2.1 Chemilumineszenz-Mikropartikel-Immunoassay (CMIA)

Für die Chemilumineszenz-Analyse wurde das Gerät LIAISON®XL der Firma *DiaSorin* verwendet. Die hierfür gebrauchsfertig gelieferten Reagenzintegrale enthielten die in der folgenden Tabelle aufgezählten Substanzen.

Reagenzintegrale	Enthaltene Substanzen
Magnetpartikel	Magnetpartikel beschichtet mit rekombinantem Masernvirus / rekombinantem Mumpsvirus-Nukleoprotein / inaktiviertem Rötelnvirus, Rinderserumalbumin, PBS-Puffer und <0,1% Natriumazid

Kalibrator 1	Humanserum mit niedrigem Anti-Masernvirus-Niveau / Anti-Mumpsvirus-Niveaus/ Anti-Röteln-Virus IgG Niveaus, Rinderserumalbumin, Phosphatpuffer, EDTA, Detergenzien, 0,2% ProClin® 300 und inerter gelber Farbstoff. Die Konzentrationen der Kalibratoren für Masern und Mumps (AU/ml) sind nach einer Antikörper-Innenpräparation standardisiert. Die Konzentration der Kalibratoren für Röteln (IE/ml) sind nach dem 1. Internationalen Standard für Anti-Röteln-Human-Immunglobulin standardisiert.
Kalibrator 2	Humanserum mit hohem Anti-Masern-Niveau / Anti-Mumps-Niveaus / Anti-Röteln-Virus-IgG Niveaus, Rinderserumalbumin, Phosphatpuffer, EDTA, Detergenzien, 0,2% ProClin® 300 und inerter blauer Farbstoff. Die Konzentrationen der Kalibratoren für Masern und Mumps (AU/ml) sind nach einer Antikörper-Innenpräparation standardisiert. Die Konzentration der Kalibratoren für Röteln (IE/ml) sind nach dem 1. Internationalen Standard für Anti-Röteln-Human-Immunglobulin standardisiert.
Probenverdünnungslösung Masern und Mumps	Casein, Rinderserumalbumin, Phosphatpuffer, EDTA, Detergenzien, Konservierungsmittel und inerter blauer Farbstoff
Probenverdünnungslösung Röteln	Rinderserumalbumin, Phosphatpuffer, 0,2% ProClin® 300 und inerter gelber Farbstoff
Konjugat	Monoklonale Maus-Anti-Human-IgG-Antikörper mit Isoluminol Derivat konjugiert, Rinderserumalbumin, Phosphatpuffer, 0,2% ProClin® 300, Konservierungsmittel und inerter gelber Farbstoff

Tabelle 3: Reagenzintegrale mit genauen Inhaltsangaben (CMIA)

Zusätzlich zu den gebrauchsfertig gelieferten Integralen wurden folgende Materialien zur Messung benötigt.

LIAISON®XL Cuvettes
LIAISON®XL Disposable Tips
LIAISON®XL Starter Kit

LIAISON®XL Wash/System Liquid
LIAISON®XL Waste Bags
LIAISON® Measles IgG Kontrollen (positiv und negativ)
LIAISON® Mumps IgG Kontrollen (positiv und negativ)
LIAISON® Rubella IgG Kontrollen (positiv und negativ)
Rechner, Drucker und USV

Tabelle 4: Weitere verwendete Materialien (CMIA)

Die gebrauchsfertig gelieferten Kontroll-Reagenzien enthielten folgende Substanzen.

Kontroll-Reagenzien	Enthaltene Substanzen
Negativ Kontrolle Masern (2x0,7ml)	Humanserum/defibriniertes Plasma, nicht-reaktiv auf Masernvirus IgG-Antikörper, 0,2% ProClin® 300, Konservierungsmittel
Positiv Kontrolle Masern (2x0,7ml)	Humanserum/defibriniertes Plasma, reaktiv auf Masernvirus IgG-Antikörper, 0,2% ProClin® 300, Konservierungsmittel
Negativ Kontrolle Mumps (2x0,7ml)	Humanserum/defibriniertes Plasma, nicht-reaktiv auf Mumpsvirus IgG-Antikörper, 0,2% ProClin® 300, Konservierungsmittel
Positiv Kontrolle Mumps (2x0,7ml)	Humanserum/defibriniertes Plasma, reaktiv auf Mumpsvirus IgG-Antikörper, 0,2% ProClin® 300, Konservierungsmittel
Negativ Kontrolle Röteln (2x0,7ml)	Humanserum/-plasma nicht-reaktiv für Anti-Röteln-Virus IgG-Antikörper, in PBS-Puffer, Rinderserumalbumin und 0,2% ProClin® 300 stabilisiert
Positiv Kontrolle Röteln (2x0,7ml)	Humanserum/-plasma reaktiv für Anti-Röteln-Virus IgG-Antikörper, in PBS-Puffer, Rinderserumalbumin, 0,2% ProClin® 300 und einem inerten gelben Farbstoff stabilisiert

Tabelle 5: Kontroll-Reagenzien mit genauen Inhaltsangaben (CMIA)

2.2.2 Foci Reduktions Neutralisationstest (FRNT)

Für die Durchführung des FRNT wurden die nachstehenden Materialien verwendet.

Serum ohne Konservierungsstoffe bei 56°C im Wasserbad für 30 Min. inaktiviert
Zellkulturflaschen á 25cm ² und 75cm ²
Messzylinder
Pipetten
CO ₂ Inkubator (36°C / 5% CO ₂)
Wasserbad 37°C
Werkbank
Tiefkühler -80°C, Stickstofftank oder -150°C Truhe
Schutzhandschuhe und Schutzbrille
Transportbox
Zellkulturplatten (48er und 96er)
Verdünnungsröhrchen
Washer

Tabelle 6: Aufzählung eingesetzter Materialien (FRNT)

Als Reagenzien wurden die untenstehenden Substanzen eingesetzt.

Reagenzien	Enthaltene Substanzen
Standardisiertes Nährmedium	<i>Dulbecco's Modified Eagle Medium</i> (D-MEM)
Vero/hSlam-Zellen	Nierenzellen der Grünen Meerkatze mit einem Oberflächenrezeptor (CDw150)
Bovines Serum Albumin 30% (BSA)	
Fötale Kälberserum (FKS)	
L-Glutamin 200mM	
Paraformaldehyd 16% (PFA)	
Methanol 99,5%	
Ma AK NP 120	Spezifischer monoklonaler Antikörper (MAb 120) der an das MV-Nukleoprotein (NP) bindet, ein Aliquot aus dem Überstand von kultivierten Hybridoma-Zellen
HRP Konjugat	Ziege-Anti-Maus-IgG Peroxidase-konjugiert für

	Ma, Mu, Rö
BM <i>Blue</i> POD Substrat	
<i>Carboxymethylcellulose</i> Natriumsalz (CMC)	
Tween 20	
PBS ohne Ca ⁺⁺ und Mg ⁺⁺	
10x MEM	
Na-Bikarbonat 7,5%.	
Penicillin/Streptomycin (P/S)	

Tabelle 7: Reagenzien und Inhaltsangaben (FRNT)

Zur weiteren Vorbereitung wurden die in der Tabelle beschriebenen Reagenzien angesetzt.

Angesetzte Reagenzien	Enthaltene Substanzen
<i>Blockingpuffer</i> Ansatz	500ml PBS, 5ml FKS, 10ml BSA und 0,5ml Tween 20. Dient als Absättigung von unspezifischen Bindungsstellen
CMC 1% Ansatz	3g CMC 1% auf 300ml Aqua Dest gelöst und autoklaviert
CMC <i>Overlay</i> : Ansatz für 1-2 Platten 48- oder 96-Well	In einem 50ml Messzylinder 25ml CMC1%, 3ml 10x MEM, 1,5ml FKS, 0,5ml P/S und 1,1ml Na- <i>Bicarbonate</i> 7,5% und 50ml D-MEM zum auffüllen
PFA 2% Ansatz	10ml PFA 16% (1 Ampulle) mit 70ml PBS
Wachstumsmedium	10% FKS, 1% P/S und 1% Glutamin
Erhaltungsmedium 2%	2% FKS, 1% P/S und 1% Glutamin

Tabelle 8: Angesetzte Reagenzien mit Inhaltsangaben (FRNT)

2.3 Methoden

2.3.1 Chemilumineszenz-Mikropartikel-Immunoassay (CMIA)

Die Proben, die mittels des LIAISON[®]XL analysiert werden, dienen zur Unterstützung der Diagnostik von viralen und bakteriellen Infektionen. Anhand der Bestimmung verschiedener serologischer Marker ist eine Bewertung des Krankheitsverlaufs bzw. der Immunität möglich. Das Chemilumineszenz-Mikropartikel-Immunoassay ist eine Variante des Enzymimmunoassay- (EIA-)

Prinzips und dient dem quantitativen und qualitativen Nachweis von Antikörpern und/oder Antigenen im Serum eines Patienten. Es handelt sich um einen semiquantitativen Test. Die Methode zur Bestimmung der spezifischen IgG-Antikörper basiert auf einem indirekten *Sandwich*-Test, der sich auf das Prinzip der Chemilumineszenz stützt. Dieser Test ist nur für eine *in-vitro*-Diagnostik geeignet.



Abbildung 1: Liaison®XL CMIA Gerät, Institut für Virologie Universitätsklinikum Essen

2.3.1.1 Testverfahren und Ablauf

Nach der Probenentnahme am Patienten ist diese schnellstmöglich in das zuständige Institut zu bringen. Eine längere Liegezeit am Entnahmeort, extreme Temperaturschwankungen oder direkte UV-Strahlung sind zu vermeiden. Nach der Entnahme kann das Probenmaterial bei +2 bis +8°C für 7 Tage gelagert werden. Das Serum sollte grundsätzlich vom Blutkuchen getrennt werden. Kommt es zu längeren Wartezeiten bis zur Bestimmung, müssen die Proben bei -20°C oder kälter gelagert werden. Die Proben sind zu zentrifugieren, um sie von trüben oder lipämischen Teilchen und Erythrozytenresten zu reinigen. Zentrifugierte Humansenen mit einem Lipidüberstand auf der Oberfläche müssen sorgfältig in ein Sekundärröhrchen überführt werden. Nur die geklärte Probe ohne lipidhaltiges

Material ist dabei ab zu pipettieren. Zu beachten ist, dass aufgetaute Proben vor der Bestimmung ausreichend aufgeschüttelt werden müssen. Der Mindestprobeneinsatz besteht aus einmalig 150µl Totvolumen mit, je nach Test, 20-200µl Probe. Zur Durchführung einer Testung sind die vom Hersteller vorbereiteten Reagenz-Integral-Chargen zu benutzen. In diesen Chargen sind beschichtete Magnetpartikel, zwei Kalibratoren, Probenverdünnungslösungen und ein Konjugat enthalten.

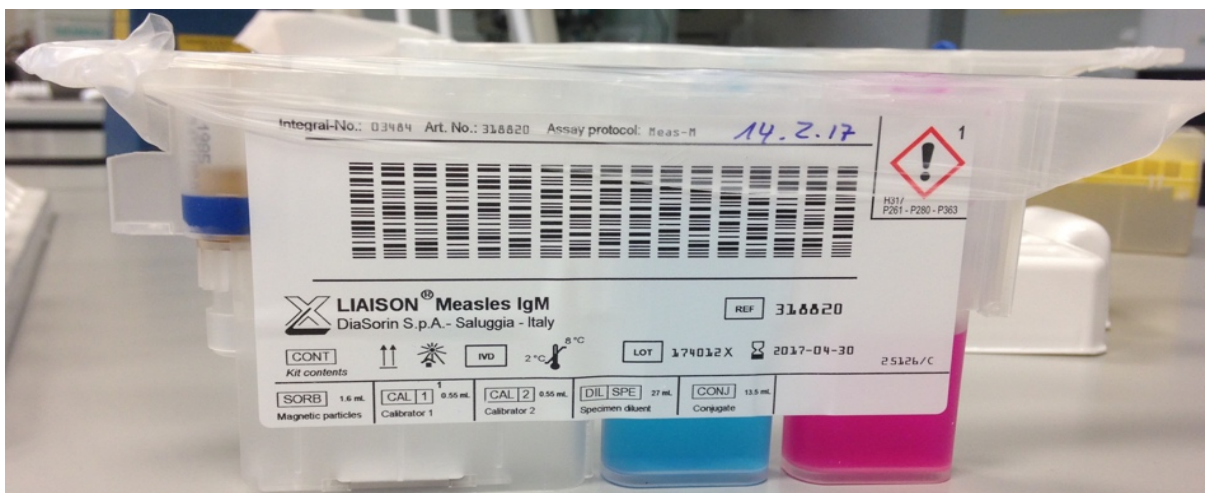


Abbildung 2: Reagenz-Integral-Charge, LIAISON®Measles IgM

Zur Vorbereitung für den Test müssen zunächst folgende Schritte erfolgen. Vor dem Einführen des Integrals in das Gerät müssen die enthaltenen Magnetpartikel vollständig resuspendiert werden. Dies kann per Hand oder am *Accelerator* des Geräts erfolgen. Das Integral wird für 30 Minuten geschüttelt, wobei die Magnetpartikel automatisch in Bewegung gehalten werden. Der LIAISON®XL *Analyzer* enthält eine interne Magnetvorrichtung, die die Dispersion der Mikropartikel fördert. Hierbei ist eine Schaumbildung in den Reagenzien zu vermeiden. Nach erfolgter Resuspension und Sichtkontrolle kann das Reagenz-Integral mit dem Barcode nach links in das Gerät platziert werden. Angebrochene Reagenzien sind im Gerät oder außerhalb des Geräts abgeklebt bei +2 bis +8°C für mindestens 8 Wochen haltbar. Darüber hinaus kann das Reagenz-Integral verwendet werden, solange die Kontrollen innerhalb des Sollbereichs bleiben.



Abbildung 3: Reagenzien (CMIA)

Für jede neue Reagenz-Integral-Charge muss, vor Durchführung der Probestellung, eine Kalibration stattfinden. Die Kalibratoren sind im Reagenz-Integral enthalten. Die meisten Tests werden mittels einer 2-Punkt-Kalibration kalibriert. Für die Kalibrierung des LIAISON®XL Assays müssen die Kalibratoren in Dreifachbestimmung getestet werden. Unter Verwendung der spezifischen Kalibratoren und der ermittelten relativen Lichteinheit wird die vom Hersteller vorgegebene Masterkurve in eine Arbeitskurve angepasst. Nach erfolgreicher Kalibrierung wird diese gespeichert, und es dürfen Patientenproben getestet werden. Eine Neukalibrierung ist erforderlich, wenn eine neue Reagenz-Integral- oder Starterreagenz-Charge eingesetzt wird, wenn die Kalibration >4 Wochen zurückliegt, wenn das Gerät einem technischen Wartungseingriff unterzogen wurde oder wenn die durch die Kontrollen gemessenen Werte außerhalb der erwarteten Grenzen liegen.

Zu Beginn der Serienmessung sind alle dem jeweiligen Assay zugehörigen Kontrollen zu messen. Liegen die Ergebnisse der Kontrollen in dem vom Hersteller definierten Bereich, dürfen die Patientenproben abgearbeitet werden. Bei den Messungen von *Rubella* IgG handelt es sich um eine quantitative Bestimmung, die eine zweite Positiv-Kontrolle benötigt. Nach erfolgter Überprüfung des Füllstandes und der Qualität der Patientenserum können diese auf ein *X-Rack* gestellt werden. Aufgetaute Proben müssen vorsichtig vor der Bestimmung geschüttelt werden. Die Barcodes aller Probenröhrchen sind in den *Carriern* mittig nach vorne und zur gleichen Seite auszurichten. Die Probenladungsklappe am Gerät kann nun geöffnet werden und das *X-Rack* in die durch eine blinkende LED-Lampe angezeigte Spur geschoben und eingerastet werden.



Abbildung 4: Eingeschobenes Reagenzintegral

Der Barcodescanner liest beim Einschieben das *Racklabel* und die Barcodes auf den Proben ab. Die erkannten Proben werden auf dem Monitor angezeigt. Wird die Testanforderung im Netz gefunden, erscheint der durchzuführende Test in „Ausstehend“. Ein defekter Barcode, zu schnelles oder zu langsames Beladen sowie das Benutzen einer falschen Spur werden als „Error“ angezeigt. Nach erfolgreichem Beladen kann die „Start“-Taste gedrückt werden.

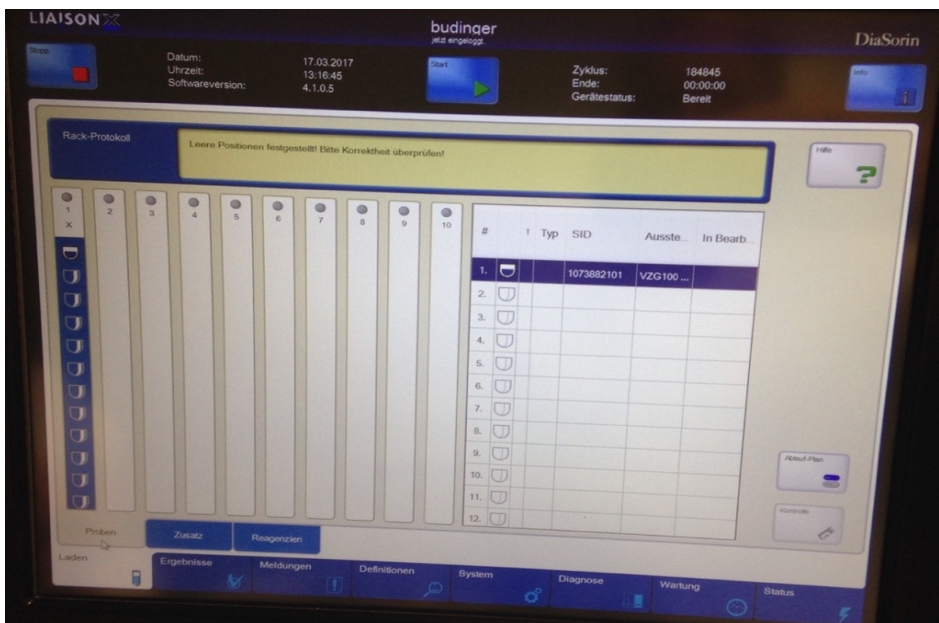


Abbildung 5: Bildschirm LIAISON®XL

Der Reaktionseinsatz wird in den Arbeitskanal transportiert. Die Probe wird angesaugt und nach gegebenenfalls erfolgter Vorverdünnung in den Reaktionseinsatz gegeben.

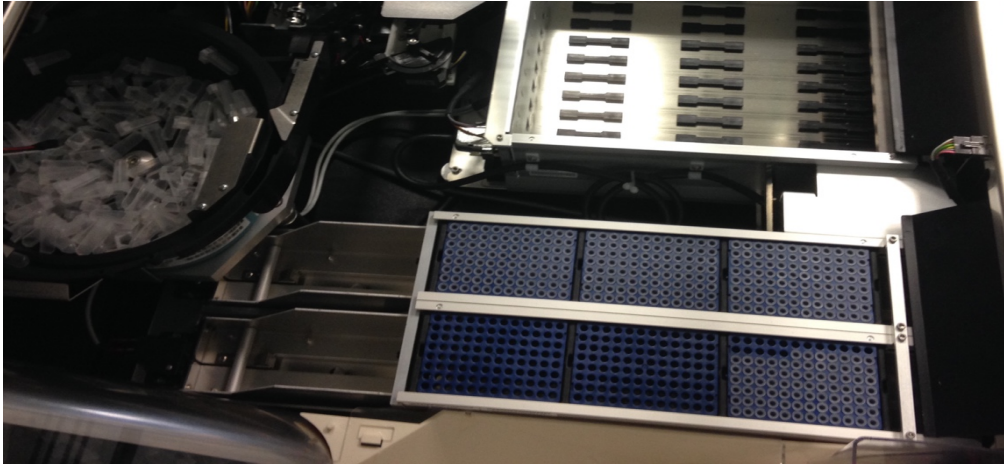


Abbildung 6: Innenansicht LIAISON®XL Gerät, Reaktionseinsätze

Im nächsten Schritt werden die mit Antigenen oder Antikörpern behafteten magnetischen Mikropartikel (Festphase) in den Reaktionseinsatz hinzugegeben. Enthält die zu messende Patientenprobe komplementäre Antikörper oder Antigene, können diese nun an die Festphase binden. Nach der ersten Inkubation erfolgt ein Waschzyklus. Anschließend wird ein Konjugat, das mit Isoluminol markiert ist, in den Reaktionseinsatz pipettiert. Die hierin enthaltenen Antikörper können nun in einer zweiten Inkubationsphase an die humanen IgG-Antikörper binden. Ein weiterer Waschzyklus schließt sich an. Als Nächstes erfolgt die Zugabe des Starterreagenz 1 (4%ige Natriumhydroxid-Lösung) und die Hintergrundmessung (*Darkground*-Messung). Nachfolgend wird Starterreagenz 2 (0,12%ige Wasserstoffperoxid-Lösung) hinzugegeben.



Abbildung 7: Starterreagenzien 1 und 2 im LIAISON®XL Gerät

Durch ihre Zugabe kommt es zur Emission der Photonen (Chemilumineszenzsignal), die optisch mittels eines Photomultipliers in relativen Lichteinheiten (RLU) gemessen wird. Das Lichtsignal ist proportional zur Menge der gebundenen Isoluminol-Antikörper und zeigt die An- oder Abwesenheit der humanen Anti-Virus-IgG-Antikörper an. Die Errechnung der RLU erfolgt automatisch durch folgende Gleichung:

$$\text{Endmessung (RLU)} = \text{aktivierte Messung} - \text{Hintergrundmessung}$$

Aus diesen relativen Lichteinheiten werden vollautomatisch quantitative Ergebnisse berechnet.

Zu den Einflussgrößen und Störfaktoren zählen hitzeinaktivierte Proben, Luftblasen sowie in den Proben enthaltenes Fibrin, Erythrozyten oder feste Bestandteile. Potentielle Fehlerquellen sind tiefgefrorene Proben, die nach dem Auftauen nicht ausreichend gemischt wurden, falsche Kontrollwerte aufgrund der Missachtung eines Qualitätskontrollzertifikats zur Zielwertanpassung, eine während der Kalibrationspipettierung gestartete Kontrollpipettierung, Übersehen des Verfallsdatums der Kontrollen und eine vor Ablauf der Schüttelzeit gestartete Pipettierung.

Die Qualitätskontrolle mittels einer LIAISON® Masen-, Mumps- oder Röteln-IgG Kontrolle hat mindestens einmal pro Arbeitstag, bei Verwendung neuer Reagenz-Integrale, bei Kalibration der Kit, bei Verwendung neuer Starterreagenz-Chargen

und zur Funktionsprüfung von angebrochenen Reagenz-Integralen nach überschreiten eines Zeitraums von 8 Wochen zu erfolgen. Die Kontroll-Reagenzien werden gebrauchsfertig geliefert. Der Konzentrationsbereich jeder Kontrolle ist auf dem Analysezertifikat vermerkt und zeigt die vom Hersteller festgelegten Kontrollwert-grenzen. Die gemessenen Werte der Kontrollen müssen innerhalb dieser festgelegten Grenzen liegen. Ist dies nicht der Fall, muss eine erneute Kalibrierung durchgeführt werden. Dies dient der Ermittlung der Zuverlässigkeit der mit dem LIAISON® IgG Assay erzielten Ergebnisse.

Die gemessenen Werte werden im Reiter „Erledigt“ angezeigt. Sie werden einem analytisch spezifischem positivem, grenzwertigem oder negativem Ergebnis zugeordnet.

Neben der Speicherung der Ergebnisse im Analysegerät muss einmal täglich der Ausdruck eines Listenberichts auf Papier erfolgen.

Die analytische Spezifität wird als die Kapazität des Tests definiert, Proben, trotz des Vorhandenseins von potentiellen Interferenz-Faktoren in der Proben-Matrix oder Kreuzreaktionen mit potentiellen interferierenden Antikörpern, genau zu bestimmen. Kontrollstudien über mögliche interferierende Faktoren haben gezeigt, dass die Leistungsfähigkeit des Tests nicht durch Antikoagulantien (EDTA, Heparin), Hämolyse (bis 1000mg/dl Hämoglobin), Lipämie (bis 3000mg/dl Triglyzeride), Bilirubinämie (bis 20mg/dl Bilirubin) oder Tiefgefrieren und Auftauen der Proben beeinflusst wird. In der Regel wird der Test ebenfalls nicht durch das Vorhandensein von potentiell interferierenden Antikörpern (überprüft wurden: Immunglobuline gegen HCMV, HSV, HHV 6, EBV, VZV, Parvovirus B19, Rheumafaktor [Anti-Fc-Immunglobuline] und antinukleäre Antikörper) beeinflusst.

2.3.1.2 Masern – CMIA

Der LIAISON® *Measles* IgG CMIA Test wird, unter Verwendung der Chemilumineszenz-Technologie, als immunologischer Test zur Bestimmung von masernspezifischen IgG-Antikörpern im Serum angewandt und dient der Bestimmung des Maserninfektionsstatus beim Menschen.

Die für den Masernvirus-Antikörpertest verwendeten Reagenz-Integrale enthalten 2,5ml Magnetpartikel, 0,55ml Kalibrator 1, 0,55ml Kalibrator 2, 2x27ml Probenverdünnungslösung und 28ml Konjugat. Die hierbei verwendeten Magnetpartikel sind mit rekombinantem Masernvirus (in Baculovirus exprimiert) beschichtet. Die

Reagenzien werden in einem Reagenz-Integral gebrauchsfertig geliefert. Für die Qualitätskontrolle werden LIAISON® Meas/les IgG positiv und negativ Kontrollen analysiert. Die Reagenzien der Kontrollen werden gebrauchsfertig geliefert. Die erwarteten Werte und Bereiche der Anti-Masern IgG-Konzentrationen in den Kontrollen sind im Analysezertifikat beschrieben. Die Werte der Kontrollen müssen im erwarteten Bereich liegen. Ist dies nicht der Fall muss die Kalibration erneut durchgeführt werden. Die Ergebnisse werden in der beliebigen Einheit AU/ml angegeben, der Messbereich liegt zwischen 5-300AU/ml.

Antikörperkonzentration	Wertung
<13,5 AU/ml	negativ
≥16,5 AU/ml	positiv
13,5-16,5 AU/ml	grenzwertig und kontrollbedürftig

Tabelle 9: Grenzwerte Antikörperkonzentration für Masern und Bewertung

Spezifität und Sensitivität betragen:

diagnostische Spezifität 97,4%	95% Konfidenzintervall: 94,1-99,2%
diagnostische Sensitivität 94,7%	95% Konfidenzintervall: 91,7-96,9%

Tabelle 10: Spezifität und Sensitivität; Konfidenzintervall Masern

2.3.1.3 Mumps – CMIA

Wie auch für Masern dient der LIAISON® Mumps IgG CMIA Test zur immunologischen Bestimmung von spezifischen IgG-Antikörpern im Patientenserum.

Das für diesen Test verwendete Reagenz-Integral enthält 2,5ml Magnetpartikel, 0,55ml Kalibrator 1, 0,55ml Kalibrator 2, 2x27ml Probenverdünnungslösung und 28ml Konjugat. Die Magnetpartikel sind mit einem rekombinanten Mumps-Nukleoprotein beschichtet. Das Gerät errechnet die Ergebnisse für die IgG-Mumpsvirus-Konzentration automatisch und klassifiziert diese. Angegeben werden die Ergebnisse in beliebigen Einheiten (AU/ml). Das Bestimmungsintervall liegt für Anti-Mumpsvirus IgG zwischen 5-300AU/ml. Der Grenzwert zwischen An- und Abwesenheit von Mumps-Antikörpern hat einen Index-Wert von 10.

Antikörperkonzentration	Wertung
<9,0 AU/ml	negativ
≥11,0 AU/ml	positiv
0,9-11,0 AU/ml	grenzwertig und kontrollbedürftig

Tabelle 11: Grenzwerte Antikörperkonzentration für Mumps und Bewertung

Spezifität und Sensitivität betragen:

diagnostische Spezifität 98,2%	95% Konfidenzintervall: 94,8-99,6%
diagnostische Sensitivität 98,5%	95% Konfidenzintervall: 96,5-99,6%

Tabelle 12: Spezifität und Sensitivität; Konfidenzintervall Mumps

2.3.1.4 Röteln – CMIA

Der LIAISON® *Rubella* IgG CMIA Test ist ein immunologischer quantitativer Test zur Bestimmung rötelnspezifischer IgG-Antikörper. Für die Testung werden Reagenz-Integrale mit 2,5ml Magnetpartikeln, 2,4ml Kailbrator 1, 2,4ml Kalibrator 2, 2x28ml Probenverdünnungslösung und 28ml Konjugat benötigt. Die Magnetpartikel sind mit inaktiviertem Röteln-Virus (Stamm HPV 77) beschichtet. Alle Reagenzien werden gebrauchsfertig in einem Reagenz-Integral geliefert. Eine Qualitätskontrolle muss mittels der LIAISON® *Rubella* IgG Kontrollen durchgeführt werden.

Die gemessenen Anti-Rötelnvirus-IgG-Niveaus werden vom Gerät automatisch errechnet und klassifiziert. Das Bestimmungsintervall liegt hierbei zwischen 3-350IE/ml Anti-Rötelnvirus-IgG. Proben, die größere Konzentrationen als das Bestimmungsintervall enthalten, können verdünnt und Neubestimmt werden. Der empfohlene Verdünnungsfaktor liegt hierbei bei 1:10. Die Ergebnisse werden dann automatisch mit dem Verdünnungsfaktor multipliziert, um die unverdünnten Antikörper-Niveaus zu erhalten.

Antikörperkonzentration	Wertung
<5IE/ml	negativ
≥10IE/ml	positiv
5-10IE/ml	grenzwertig und kontrollbedürftig

Tabelle 13: Grenzwerte Antikörperkonzentration für Röteln und Bewertung

Spezifität und Sensitivität betragen:

diagnostische Spezifität 98,4%	95% Konfidenzintervall: 94,2-99,8%
diagnostische Sensitivität 100%	95% Konfidenzintervall: 99,3-100%

Tabelle 14: Spezifität und Sensitivität; Konfidenzintervall Röteln

2.3.2 *Foci* Reduktions Neutralisationstest (FRNT)

Der *Foci* Reduktions Neutralisationstest dient dem quantitativen Nachweis von neutralisierenden Antikörpern gegen Masern, Mumps und Röteln im Blut. Zur Durchführung der FRNT-Methode sind folgende Schritte notwendig: das Anlegen einer geeigneten Zellkultur, die Neutralisation der Viren mit Serumverdünnungen, die Anzucht der nicht neutralisierten Viren und anschließender Färbung.

Die Zellpassage erfolgt am ersten Tag. Hierfür werden Vero/hSlam-Zellen 1:10 passagiert und in die Zellkulturplatten pipettiert. Eine 25cm² Flasche reicht dabei für vier Zellkulturplatten. Die Zellen werden aus einer konfluent gewachsenen 25cm² Flasche abgelöst und in eine mit 100ml Wachstumsmedium befüllte 75cm² Flasche überführt. Aus dieser Flasche werden nun 500µl/Well Suspension in die 48-er oder alternativ nur 200µl/Well Suspension in die 96-er Zellkulturplatten pipettiert. Am zweiten Tag erfolgen die Serumverdünnung und die Virusneutralisierung. Zunächst werden die Seren bei 56°C in einem Wasserbad für 30 Minuten inaktiviert. Gleichzeitig wird das 2%ige Erhaltungsmedium angesetzt. Zur Serumverdünnung werden geometrische Verdünnungsreihen (1:4, 1:8, 1:16, 1:32, 1:64) in Röhrchen hergestellt. Hierzu werden 225µl Erhaltungsmedium ins erste Röhrchen pipettiert und mit 75µl Serum versetzt (1:4). In die restlichen Röhrchen werden 150µl Erhaltungsmedium gegeben. In diese werden anschließend jeweils 150µl Serumverdünnung aus dem ersten Röhrchen pipettiert. Die Viren werden jeweils in einem Volumen von 150µl Virus (ca. 30PFU in 50µl) pro Well zu den Serumverdünnungen pipettiert. Für die Neutralisierung werden die Röhrchen eine Stunde lang bei 37°C im Wasserbad inkubiert.

In die bewachsenen Zellkulturplatten werden anschließend 100µl Serum/Virus Verdünnungen pipettiert. Die Zellkulturplatten werden dann für 1 Stunde bei 36°C im CO₂ Inkubator bebrütet. Danach werden 0,5ml CMC *Overlay* Ansatz auf die 48-er oder 0,2ml auf die 96-er Zellkulturplatte gegeben. Im Anschluss werden die Zellkulturplatten für 5 Tage in den 36°C warmen CO₂ Inkubator gestellt. Die

Fixierung findet am 5. Tag statt. Hierzu werden die Zellkulturplatten abgesaugt und nachfolgend mit 0,5ml (bzw. 0,2ml bei der 96-er Platte) PBS gewaschen. Es erfolgt ein erneutes Absaugen der Platten. Darauffolgend werden 200 (bzw. 100) μ l/Well kaltes PFA 2% auf die Platten pipettiert und für 30 Minuten gekühlt. Die Platten werden abgesaugt, mit 0,5 (bzw. 0,2) ml/Well PBS gewaschen und nochmals abgesaugt. Im Anschluss werden 200 (bzw. 100) μ l/Well kaltes Methanol auf die Zellkulturplatten pipettiert und für 10 Minuten bei -20°C inkubiert. Erneut werden die Platten abgesaugt und mit 0,5 (0,2) ml/Well PBS gewaschen und anschließend erneut abgesaugt. Für den letzten Schritt der Fixierung werden 200 (bzw. 100) μ l/Well *Blockingpuffer* auf die Platten pipettiert und 30 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Wird der Test nicht direkt weiterbearbeitet, kann der Ansatz für 4-8 Wochen im Kühlschrank aufbewahrt und zu einem späteren Zeitpunkt bearbeitet werden. Für den Nachweis nicht neutralisierter Viren mittels Färbung erfolgt zunächst ein Absaugen und anschließend das Pipettieren von 100 (bzw. 50) μ l/Well des spezifischen monoklonalen Antikörpers. Die Platten werden für 30 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Es schließt sich ein zweimaliger Waschzyklus mittels 0,5 (bzw. 0,2) ml/Well *Blockingpuffer* an. Auf die Platte werden nun 100 (bzw. 50) μ l HRP Konjugat pipettiert und für 30 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Es schließen sich erneut zwei Waschzyklen mit *Blockingpuffer* an. Danach werden 100 μ l/Well Substrat auf die Platte pipettiert und für 5 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Die Inkubation wird mittels vollentsalztem (VE) oder isotonischem Wasser gestoppt. Nun kann die Platte ausgewertet werden. Für die Bestimmung des Antikörpertiters wird das Patientenserum verdünnt. Der neutralisierende Titer ist als die reziproke Serumverdünnung definiert, die eine 50%ige Reduktion der Plaquezahl hervorruft. Die Berechnung des Antikörpertiters erfolgt mittels der Formel nach Ho and Babiuk, Can. J. Microbiol. 25, (1979), 680-685:

$$\frac{1}{2} (a \times b/c + d \times b/e) = 50\% \text{ Plaquereduktionstiter}$$

Hierbei stellt „a“ die reziproke Serumverdünnung mit $>50\%$ Plaquereduktion, „d“ die reziproke Serumverdünnung mit $<50\%$ Plaquereduktion, „b“ die Hälfte der Plaquezahl der Viruskontrolle, „c“ die Plaquezahl von „a“ und „e“ die Plaquezahl

von „d“ dar. Der Test kann nicht bewertet werden, sobald einer der 4 Einzelwerte außerhalb des 95% Konfidenzintervalls des Mittelwertes der Plaquezahl in den Viruskontrollen bzw. Serumverdünnungen liegt. Ein Plaquereduktionstiter von $\geq 1:8$ gilt als positiv.

Es werden in jedem Test Kontrollen mitgeführt. Die Zellkontrolle stellt hierbei eine unbeimpfte Zellkultur dar. Die Viruskontrolle ist eine mit Virusverdünnung beimpfte Zellkultur, die Negativkontrolle ein negatives Serum und die Positivkontrolle ein positives Serum mit bekanntem Titer. Als Einflussgrößen, Störfaktoren und Kreuzreaktionen gelten verschiedenen Arten von Kontaminationen, zum Beispiel mit Bakterien (inklusive Mykobakterien), Mykoplasmen, Pilzen, viralen Infektionen oder anderen Zelllinien. Zu den Kontaminationsquellen zählen Reagenzien, Medien, Zellen, Luftkeime und Menschen.

2.4 Auswertung

Die erhobenen Daten und Ergebnisse wurden anonymisiert, verglichen und ausgewertet. Die Auswertung erfolgte mittels Excel Tabellen und Excel Graphiken. Hierbei wurden die Ergebnisse des LIAISON® CMIA Test mit denen des FRNT verglichen. Des Weiteren wurde untersucht, ob Zusammenhänge zwischen den Testergebnissen des FRNT und den Patientendaten bestehen könnten. Hierbei betrachteten wir vor allem die erhobenen Daten der Patienten zu Geschlecht, Alter bei Blutentnahme, Alter bei Nierentransplantation, audiologische Parameter (Größe, Gewicht), vorliegende Grunderkrankung, Daten zur Dialyse (Alter bei Beginn Dialyse, Dialyseform, -dauer), Alter bei Impfung, Anzahl der Impfung, eingesetzte Immunsuppressiva, Abstoßungsreaktionen, Gabe von Rituximab und ob zu einem Zeitpunkt eine PTLD vorlag. Es erfolgte dazu die Einteilung der Patienten in 4 Kollektive. Verglichen wurden die Patienten mit positivem Ergebnis in allen 3 mittels FRNT durchgeführten Testungen (Masern, Mumps und Röteln) mit den Angaben der Patienten mit negativem Ergebnis (Kollektiv I: Masern, Mumps und Röteln negativ; Kollektiv II: Masern und Mumps negativ; Kollektiv III: Mumps und Röteln negativ).

3 ERGEBNISSE

3.1 Patientenkollektiv

Es haben insgesamt 64 nierentransplantierte Patienten aus der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Essen an dieser Studie teilgenommen. Die folgenden Angaben der Patienten beziehen sich auf den Zeitpunkt der Blutentnahme.

Patientendaten	Durchschnittswerte
weiblich	20 (31,2%)
männlich	44 (68,8%)
Alter	12,5 ± 4,25 Jahre (<i>range</i> 4-22)
Größe	141,7 ± 21,7 cm (<i>range</i> 92,5-174,7)
Gewicht	44,3 ± 18,5 kg (<i>range</i> 12,9-87,5)

Tabelle 15: Angaben zum Patientenkollektiv (Anzahl mit prozentualem Anteil, Mittelwert ± Standardabweichung (SD) und Verteilungsbreite)

Von den 64 Patienten waren bei 22 dysplastische Nieren als Grunderkrankung beschrieben worden, zum Teil begleitet von Zysten oder einem vesikoureteralem Reflux (VUR). Drei der Patienten mit dysplastischen Nieren zeigten eine HNF1-beta Mutation, 1 Patient eine VACTERL (*vertebral, anorektal, cardial, tracheal, esophageal, renal, limbs*) Assoziation. Bei 9 Patienten lautete die Diagnose der Grunderkrankung dysplastische Nieren mit Urethralklappen, wobei hiervon 2 Patienten gleichzeitig einen VUR aufwiesen. Bei 7 Patienten war als Grunderkrankung ein genetisch bedingtes nephrotisches Syndrom beschrieben worden, das bei 2 dieser Patienten mit einer homozygoten Podocin-Mutation einherging. Eine autosomal-rezessiv polyzystische Nierenerkrankung (ARPKD) lag bei 6 Patienten vor. Vier Patienten hatten ein atypisch hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS) als Grunderkrankung, bei 4 weiteren lag eine fokale segmentale Glomerulosklerose (FSGS) vor. Von den 4 FSGS-Patienten war bei 3 ein Denys-Drash- und bei einem ein Charcot-Marie-Tooth-Syndrom nachgewiesen. Bei drei Patienten basierte die chronische Nierenerkrankung auf einem nicht genetisch bedingtem nephrotischem Syndrom (Immunkomplex-Nephritis, Poststreptokokken-

Glomerulonephritis). Zwei Patienten hatten eine Nephronophthise, 2 weitere Patienten eine Oxalose als Grunderkrankung. Jeweils ein Patient wies ein Bor-Syndrom (Branchio-Oto-Renales Syndrom), eine nephropathische Zystinose, einen Zustand nach Nierenvenenthrombose, einen Zustand nach Poststreptokokken Glomerulonephritis und ein Feto-Fetales-Transfusions-Syndrom als Grunderkrankung auf.

Diagnose Grunderkrankung	Anzahl Patienten
dysplastische Nieren	22 (34,4%)
dysplastische Nieren mit Urethralklappen	9 (14,1%)
genetisch bedingtes nephrotisches Syndrom	7 (10,9%)
autosomal-rezessive polyzystische Nierenerkrankung	6 (9,3%)
atypisch hämolytisch-urämisches Syndrom	4 (6,2%)
Fokal segmentale Glomerulosklerose	4 (6,2%)
nicht genetisch bedingtes nephrotisches Syndrom	3 (4,7%)
Nephronophthise	2 (3,1%)
Oxalose	2 (3,1%)
Bor Syndrom	1 (1,6%)
nephrotische Zystinose	1 (1,6%)
Nierenvenenthrombose	1 (1,6%)
poststreptokokken Glomerulonephritis	1 (1,6%)
feto-fetales Transfusions-Syndrom	1 (1,6%)

Tabelle 16: Grunderkrankungen der 64 untersuchten Patienten und deren Verteilung im Patientenkollektiv

Die Anzahl der vor Transplantation durchgeführten Masern-Mumps-Röteln Impfungen variierte zwischen 1 bis 4 Impfungen pro Patient und betrug im Durchschnitt $2,1 \pm 0,68$ (*range* 1-4). Dabei hatten 11 Patienten 1 Impfung, 40 Patienten 2 Impfungen und 12 Patienten >2 Impfungen erhalten. Bei einem Patienten waren bezüglich des Impfstatus keine Daten zu erheben.

Anzahl erhaltener Impfungen	prozentualer Anteil des Kollektivs
1 Impfung	17,5%
2 Impfungen	63,5%
>2 Impfungen	19%

Tabelle 17: Anzahl erfolgter Impfungen und deren prozentuale Verteilung im Kollektiv

Bei 25% (16 Patienten) der 64 Patienten des Kollektivs war eine präemptive Nierentransplantation durchgeführt worden. Die restlichen 48 Patienten wurden vor der Transplantation dialysiert. Die Dialyse erfolgte durchschnittlich über einen Zeitraum von $1,7 \pm 1,1$ (*range* 0,33-5,42) Jahren. Von diesen 48 Patienten erhielten 7 eine Hämodialyse, 24 eine Peritonealdialyse und 17 beide Dialyseformen.

erhaltene Dialyseform	prozentualer Anteil des Kollektivs
Peritonealdialyse	50%
Hämodialyse	14,6%
Beide Dialyseformen	35,4%

Tabelle 18: Dialyseformen und deren prozentuale Verteilung im Kollektiv

In diesem Kollektiv hatten 10 Patienten eine Lebendspende und 54 Patienten eine postmortale Spende erhalten. Zwei dieser Patienten wurden insgesamt 2 Mal transplantiert. Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der ersten Nierentransplantation lag bei $6,4 \pm 4$ (*range* 1,4-16) Jahren.

Spendenform	prozentualer Anteil des Kollektivs
Lebendspende	15,6%
Postmortale Spende	84,4%

Tabelle 19: Spendenform und deren prozentuale Verteilung im Kollektiv

Alle Patienten erhielten aufgrund ihrer Nierentransplantation zum Zeitpunkt der Blutentnahme eine immunsuppressive Therapie.

Kombination Immunsuppressiva	prozentualer Anteil des Kollektivs
Prednisolon + Tacrolimus	34,4%
Prednisolon + Tacrolimus + Mycophenolat Mofetil	28,1%
Prednisolon + Cyclosporin + Mycophenolat Mofetil	10,9%
Prednisolon + Cyclosporin	9,4%
Tacrolimus	4,7%
Prednisolon + Cyclosporin + Everolimus	4,7%
Prednisolon + Everolimus	3,1%
Prednisolon + Sirolimus	1,6%
Prednisolon + Tacrolimus + Everolimus	1,6%
Tacrolimus + Mycophenolat Mofetil	1,6%

Tabelle 20: Immunsuppressive Medikamente und deren prozentuale Verteilung im Kollektiv

Sieben (10,9%) der 64 Patienten haben in dem Zeitraum zwischen Nierentransplantation und Blutentnahme Rituximab erhalten. Hiervon haben vier Patienten Rituximab einmalig und drei Patienten zweimalig erhalten.

Insgesamt war bei 18 (28,1%) der 64 Patienten eine Abstoßungsreaktion in der Vorgeschichte beschrieben. In 5 Fällen handelte es sich um eine *borderline* Abstoßung, 5 weitere zeigten eine akute bis chronische humorale Abstoßung, bei 2 Fällen handelte es sich um eine interstitielle Abstoßung, ein Fall wurde als Abstoßungsreaktion der Banff-Klassifikation Typ IIb, 2 Fälle als Banff Typ IIa und ein Fall als Banff Typ Ia beschrieben. Ein Fall zeigte eine zelluläre Abstoßungsreaktion vom Banff Typ Ia und ein Fall wurde nicht näher beschrieben. Alle Patienten erhielten eine leitliniengerechte Therapie mit Anpassung der immunsuppressiven Therapie, Gabe von Prednisolon, ggf. Gabe von Immunglobulinen, Rituximab oder Plasmapherese. Eine *post-transplant lymphoproliferative disorder* (PTLD) war bei 3 Patienten (4,69%) beschrieben worden.

3.2 Gegenüberstellung der FRNT und CMIA-Testergebnisse

Für die Auswertung dieser Studie wurden die Ergebnisse des FRNT für Masern, Mumps und Röteln mit den Ergebnissen des CMIA für Masern, Mumps und Röteln verglichen. Hierbei galt für den FRNT ein Titer von >8 als positiv und ein Titer <8 als negativ. Für den CMIA-Test wurde nach den Grenzwerten (siehe „Material und Methoden“ -Teil) 2 als positiv, 1 als grenzwertig und 0 als negativ definiert. Insgesamt wurden 79 Patientenproben untersucht. Des Weiteren wurden die Ergebnisse der Testverfahren der Anzahl der erfolgten Impfungen gegenübergestellt.

3.2.1 Masern

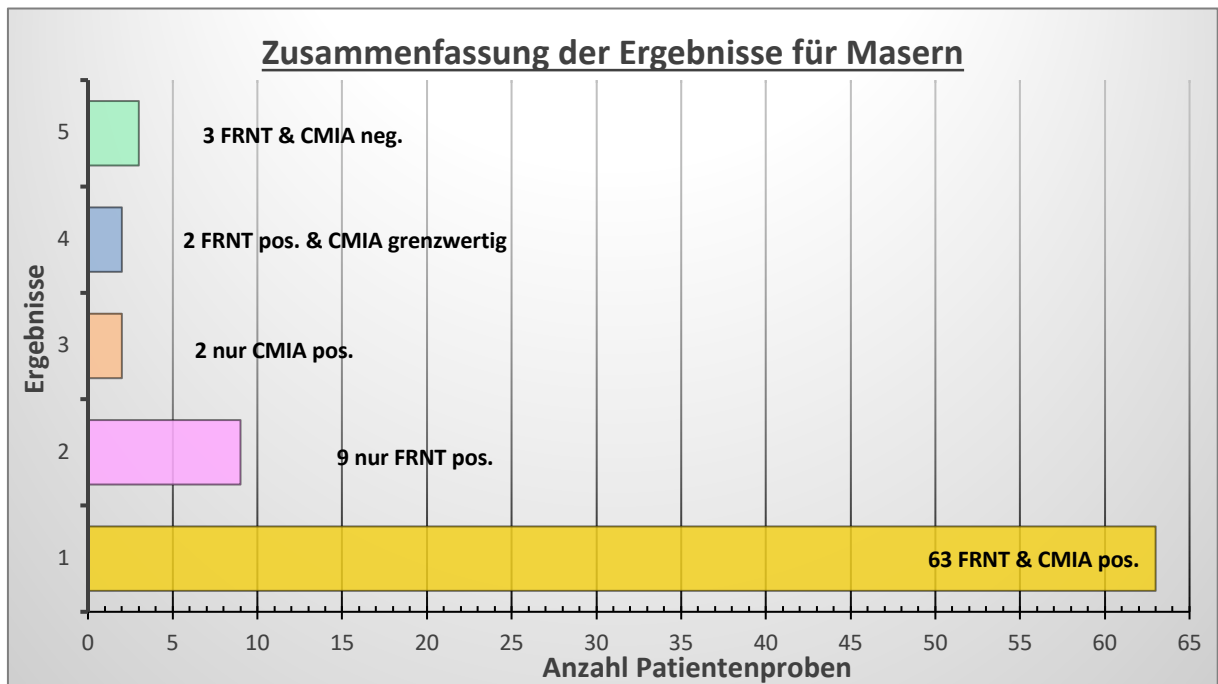
Im Testvergleich des Masernimpfstatus zeigten 63 (79,7%) der 79 untersuchten Patientenproben sowohl im FRNT als auch im CMIA-Test ein positives Ergebnis. 9 (11,4%) der untersuchten Proben zeigten nur im FRNT ein positives Ergebnis. Dagegen wiesen 2 (2,5%) Patientenproben nur im CMIA-Test ein positives Ergebnis auf. Zwei weitere (2,5%) zeigten im FRNT ein positives und im CMIA-Test ein grenzwertiges Ergebnis. Von allen untersuchten Proben hatten 3 (3,8%) in beiden Testverfahren ein negatives Ergebnis (siehe Graphik 1).

Im Masern-FRNT zeigten 74 (93,7%) der 79 getesteten Patientenproben einen positiven Titer. Von den zu den 74 Proben zugeordneten Patienten hatten 16 (22%) mehr als zwei, 44 (59%) zwei und 13 (18%) eine Impfung gegen Masern erhalten, bei einem (1%) lagen uns keine Angaben bezüglich des Impfstatus vor (siehe Graphik 2). Fünf (6%) der untersuchten Proben zeigten ein negatives Ergebnis im Masern-FRNT. Von den hier zugeordneten Patienten hatte einer (20%) mehr als zwei, drei (60%) zwei und einer (20%) eine Impfung gegen Masern erhalten (siehe Graphik 3).

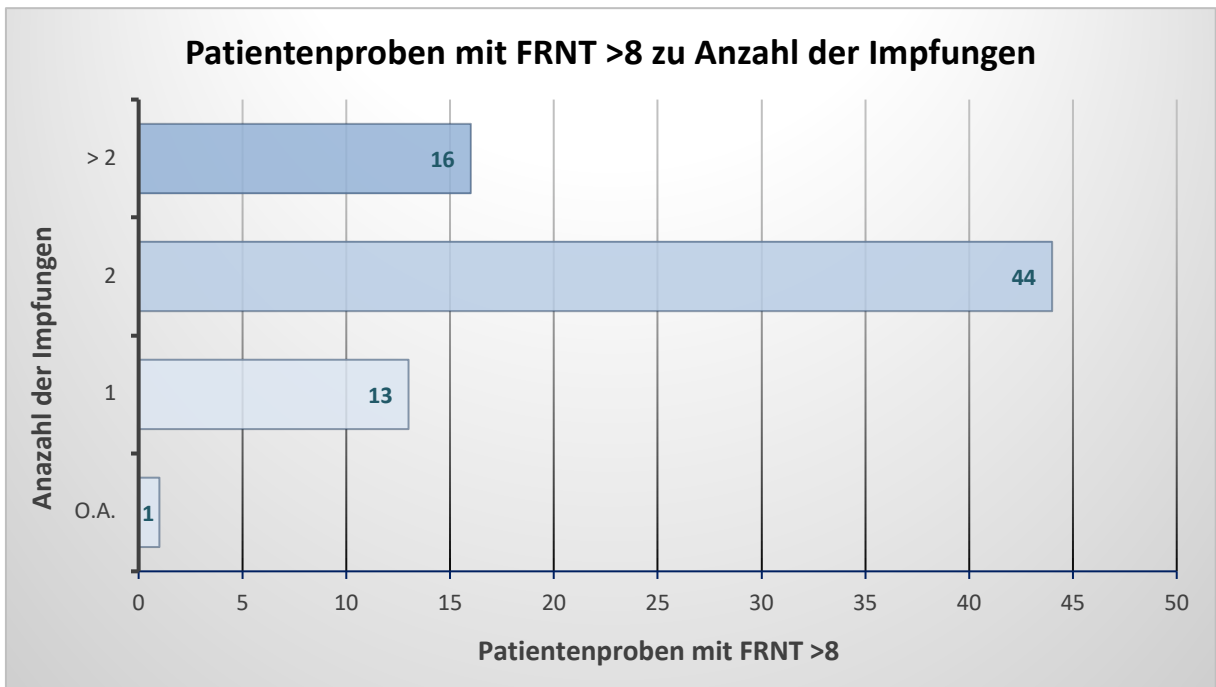
Im Masern-CMIA wiesen 64 (81%) der 79 getesteten Patientenproben ein positives Testergebnis auf. Insgesamt hatten hier 15 (23%) der zugeordneten Patienten mehr als zwei, 37 (59%) zwei und 11 (17%) nur eine Impfung gegen Masern erhalten. Bezüglich einer getesteten Probe (1%) lagen uns keine Angaben zum Impfstatus vor (siehe Graphik 4). Drei (4%) der untersuchten Proben weisen im Masern-CMIA ein grenzwertiges Ergebnis auf. Unter den hier zugeordneten

Patienten hatte einer (33%) mehr als zwei und zwei (67%) zwei Impfungen erhalten (siehe Graphik 5).

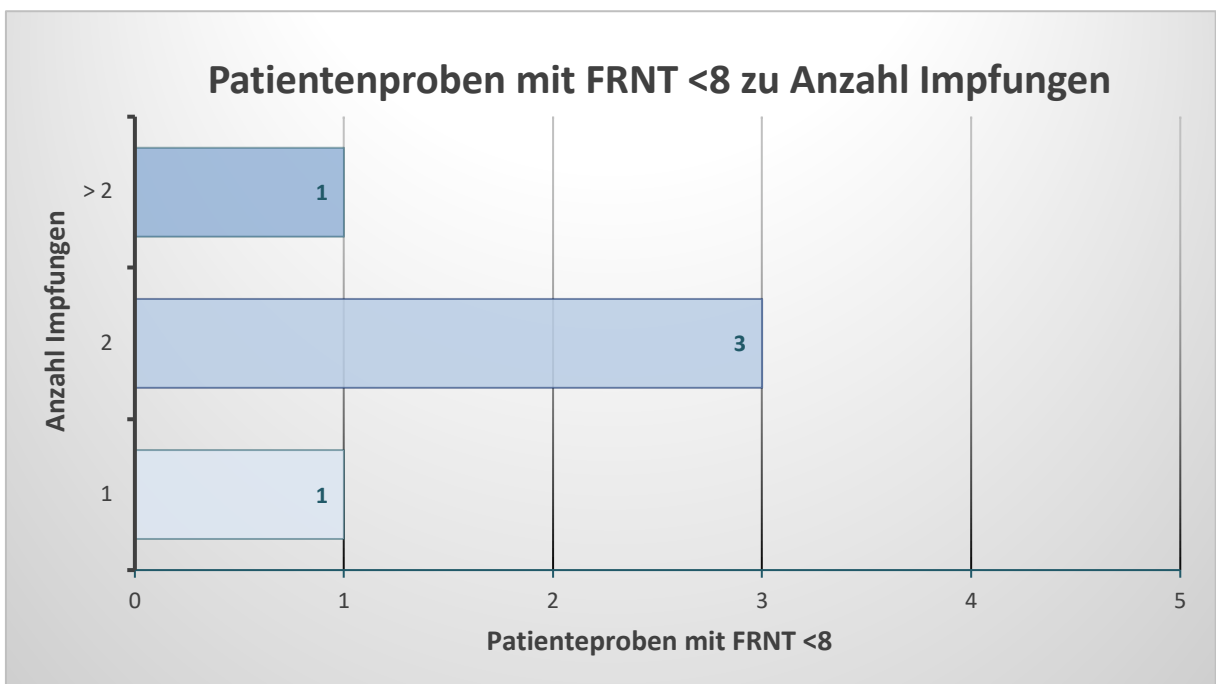
Insgesamt hatten 12 (15%) der untersuchten Proben ein negatives Masern-CMIA Testergebnis. Von den zuzuordnenden Patienten hatte einer (8%) mehr als zwei, acht (67%) zwei und drei (25%) eine Impfung gegen Masern erhalten (siehe Graphik 6).



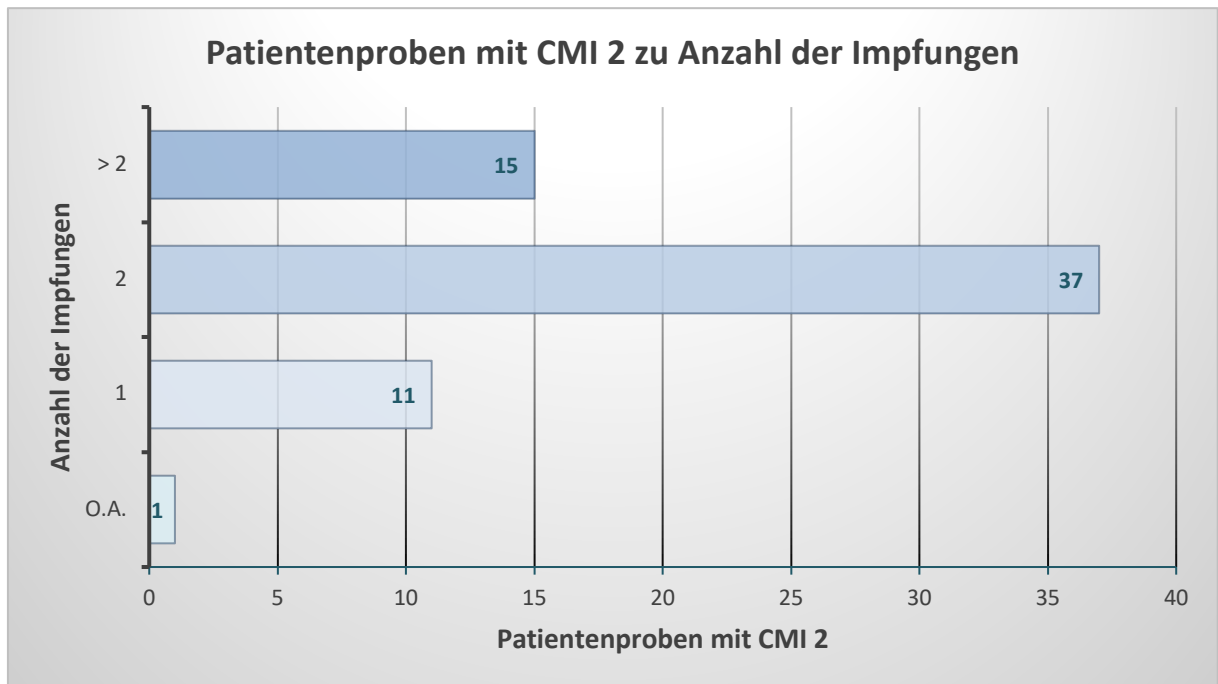
Graphik 1: Überblick der Ergebnisse FRNT und CMIA für Masern (Anzahl der Patientenproben bezogen auf die 5 Kombinationen: FRNT und CMIA positiv, nur FRNT positiv, nur CMIA positiv, FRNT positiv und CMIA grenzwertig, FRNT und CMIA negativ)



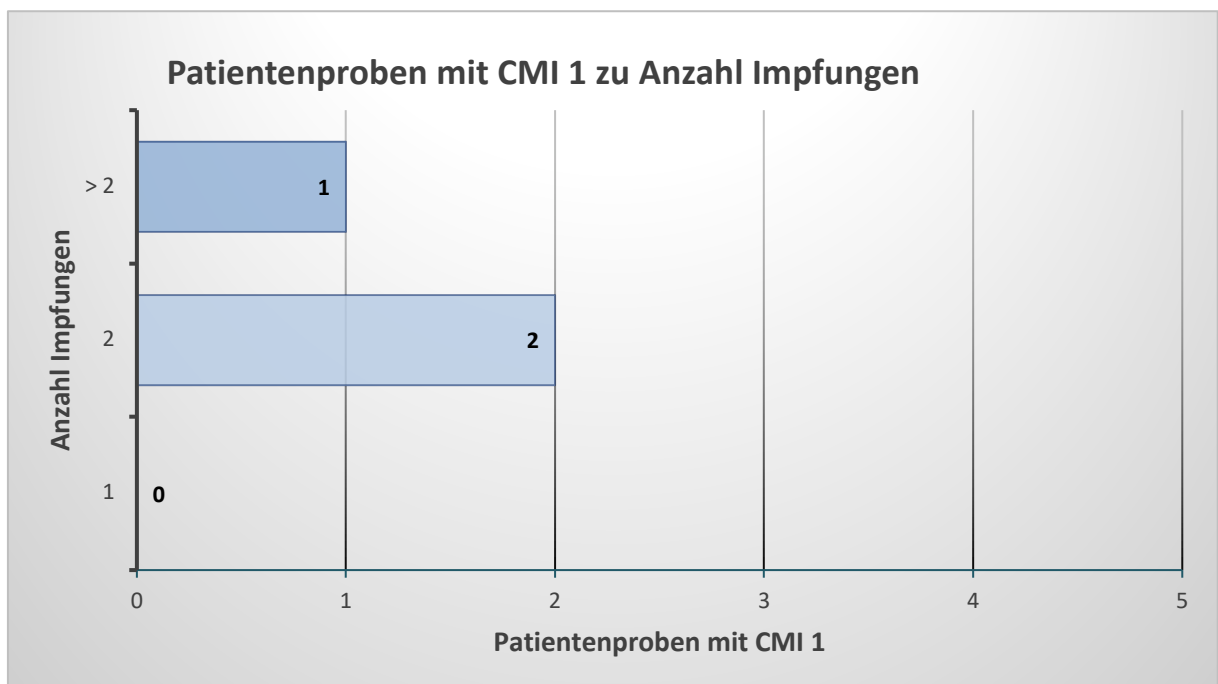
Graphik 2: Verhältnis Anzahl Patientenproben mit positivem FRNT zu Anzahl erhaltener Impfungen



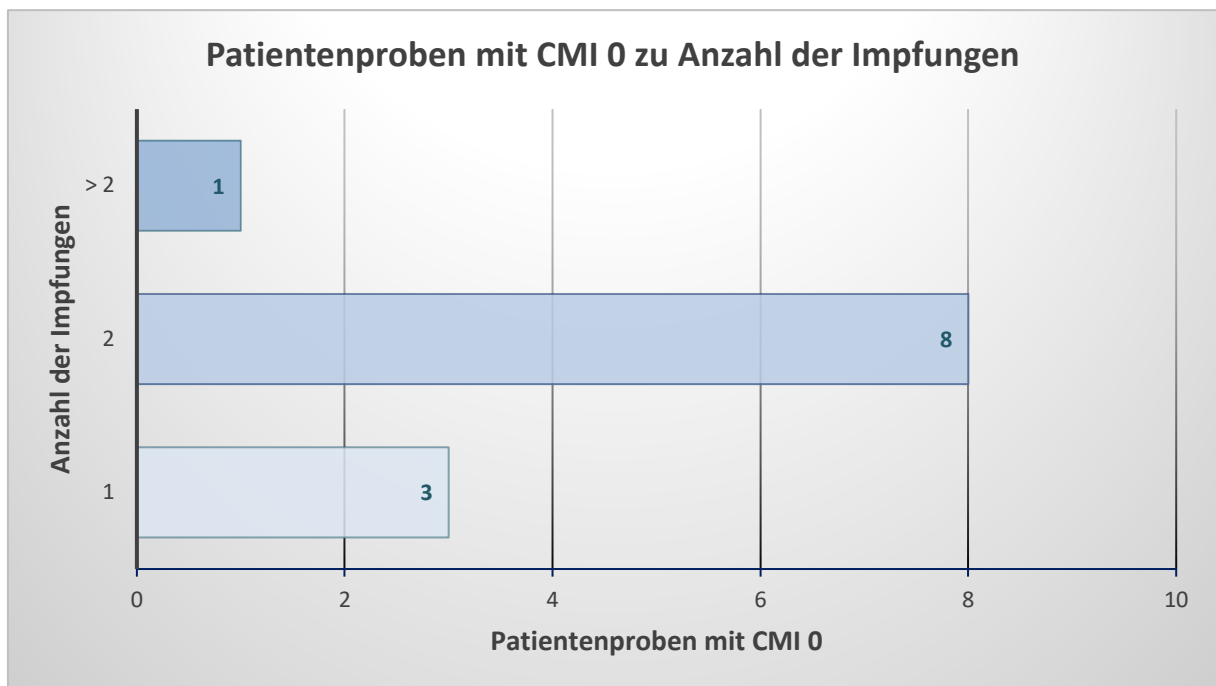
Graphik 3: Verhältnis Anzahl Patientenproben mit negativem FRNT zu Anzahl erhaltener Impfungen



Graphik 4: Verhältnis Anzahl Patientenproben mit positivem CMIA zu Anzahl erhaltener Impfungen



Graphik 5: Verhältnis Anzahl Patientenproben mit grenzwertigem CMIA zu Anzahl erhaltener Impfungen



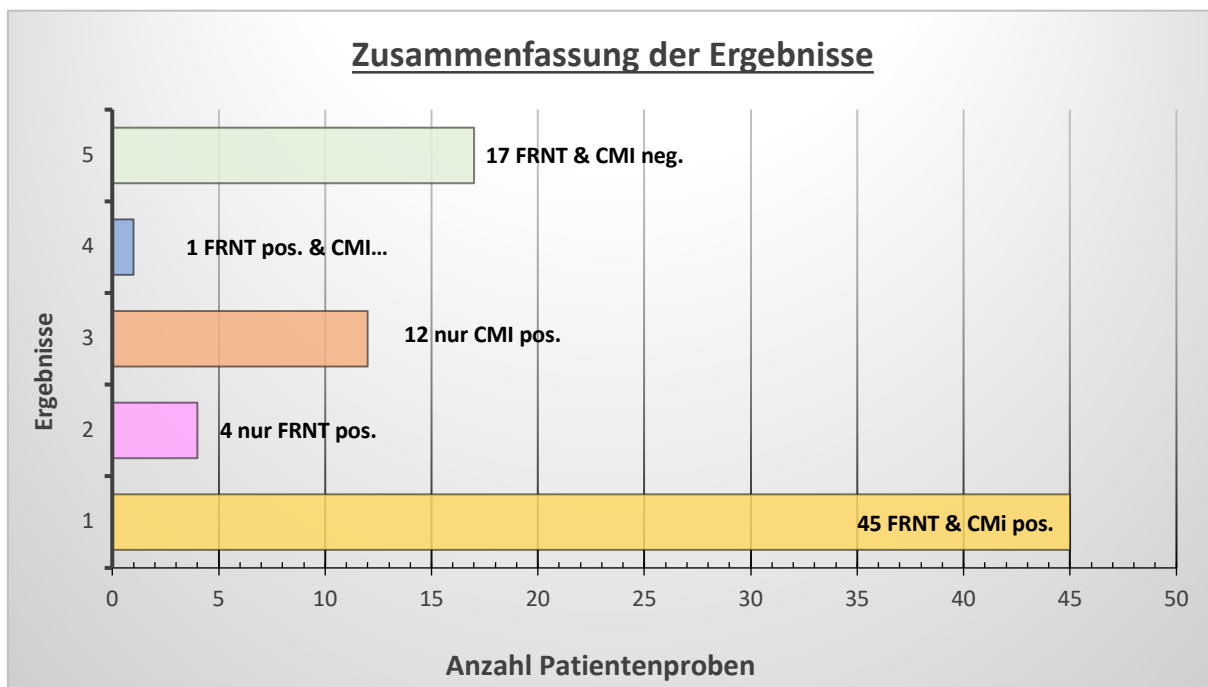
Graphik 6: Verhältnis Anzahl Patientenproben mit negativem CMIA zu Anzahl erhaltener Impfungen

3.2.2 Mumps

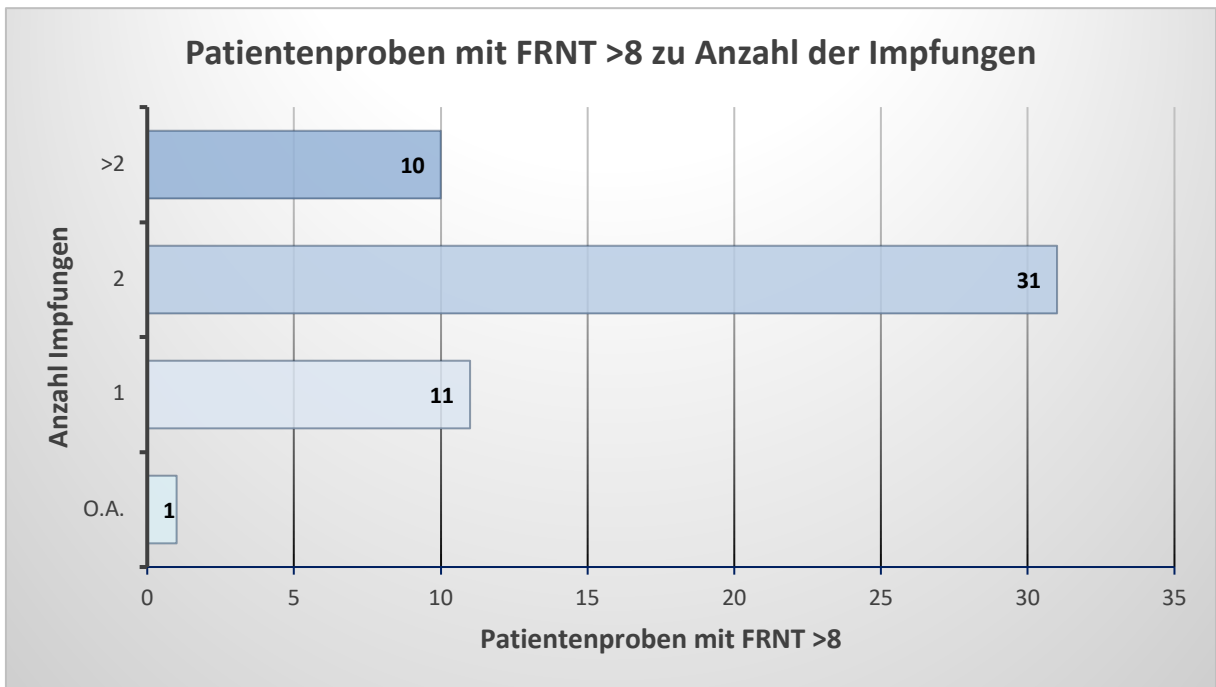
Im Vergleich der beiden Testverfahren, bezogen auf den Impfstatus gegen Mumps, wiesen 45 Patientenproben (57%) ein positives Ergebnis sowohl im FRNT als auch im CMIA auf. Vier Proben (5%) zeigten nur im FRNT und 12 (15%) nur im CMIA ein positives Ergebnis. Eine Probe (1%) wies im FRNT ein positives und im CMIA ein grenzwertiges Ergebnis auf. 17 (22%) der getesteten Patientenproben zeigten sowohl im FRNT als auch im CMIA ein negatives Testergebnis (siehe Graphik 7). Von den 79 untersuchten Patientenproben wiesen 53 (67%) ein positives FRNT-Ergebnis auf. Hier hatten 10 (19%) der zuzuordnenden Patienten mehr als zwei, 31 (59%) zwei und 11 (21%) eine Impfung gegen Mumps erhalten. Bei einem (1%) lagen keine Angaben zum Impfstatus bezüglich Mumps vor (siehe Graphik 8). Insgesamt zeigten 26 (33%) der getesteten Proben ein negatives FRNT-Ergebnis. Hier hatten 7 (27%) der zugeordneten Patienten mehr als zwei, 16 (62%) zwei und 3 (11%) eine Impfung gegen Mumps erhalten (siehe Graphik 9).

57 (72%) der 79 Patientenproben wiesen im Mumps-CMIA ein positives Ergebnis auf. Von den hier zugeordneten Patienten hatten 11 (19%) mehr als zwei, 38 (68%) zwei und 7 (12%) eine Impfung gegen Mumps erhalten. Zu einem (1%)

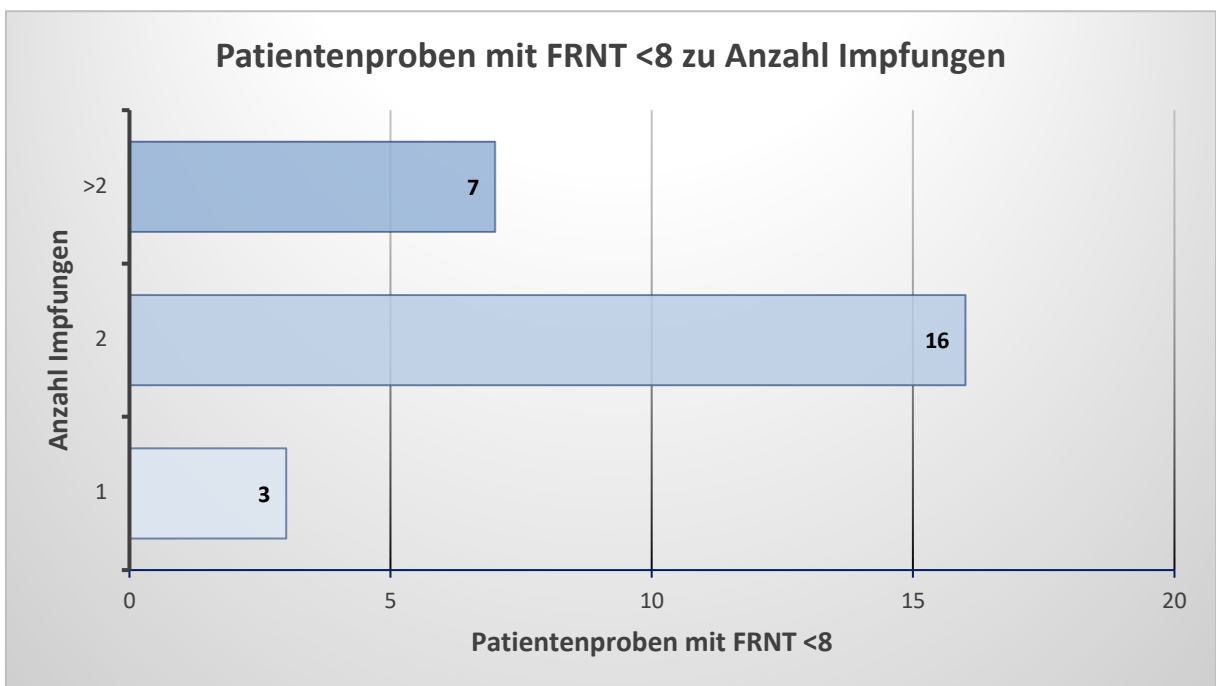
lagen keine Angabe bezüglich des Impfstatus vor (siehe Graphik 10). Eine Patientenprobe wies ein grenzwertiges CMIA Ergebnis auf. Der zugeordnete Patient hatte eine Impfung erhalten. 21 (27%) der getesteten Proben zeigten ein negatives CMIA Ergebnis. Von den zugeordneten Patienten hatten 7 (33%) mehr als zwei, 8 (38%) zwei und 6 (29%) eine Impfung gegen Mumps erhalten (siehe Graphik 11).



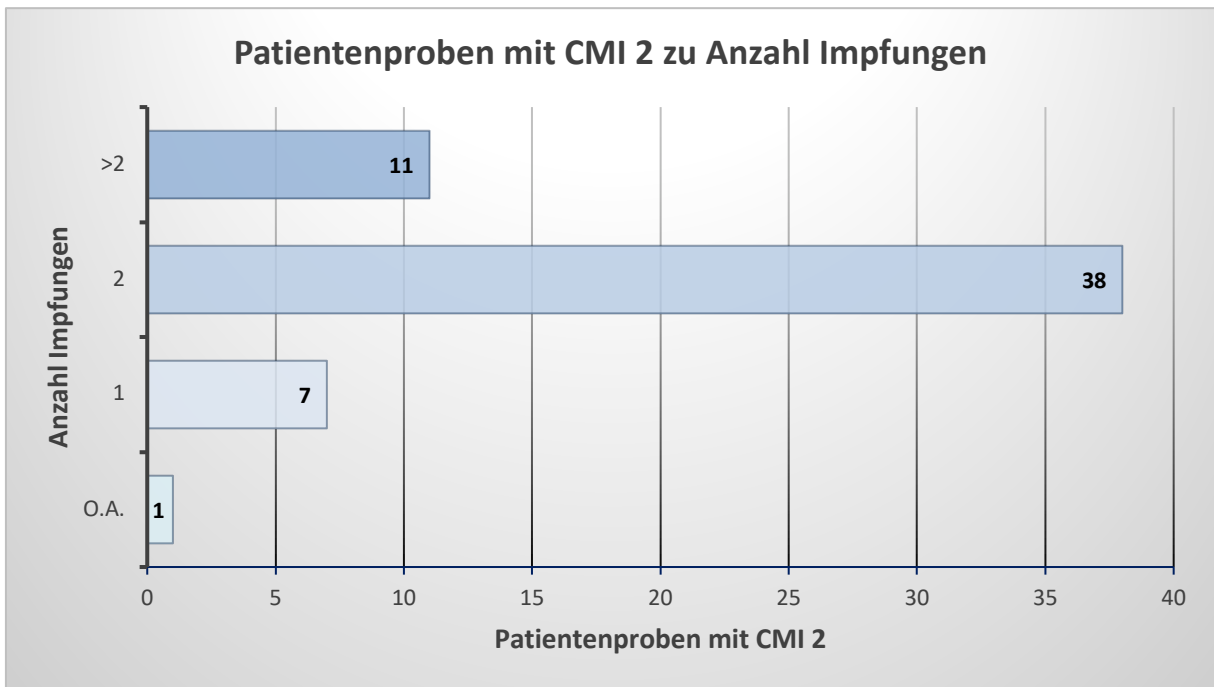
Graphik 7: Überblick der Ergebnisse FRNT und CMIA für Mumps (Anzahl der Patientenproben bezogen auf die 5 Kombinationen: FRNT und CMIA positiv, nur FRNT positiv, nur CMIA positiv, FRNT positiv und CMIA grenzwertig, FRNT und CMIA negativ)



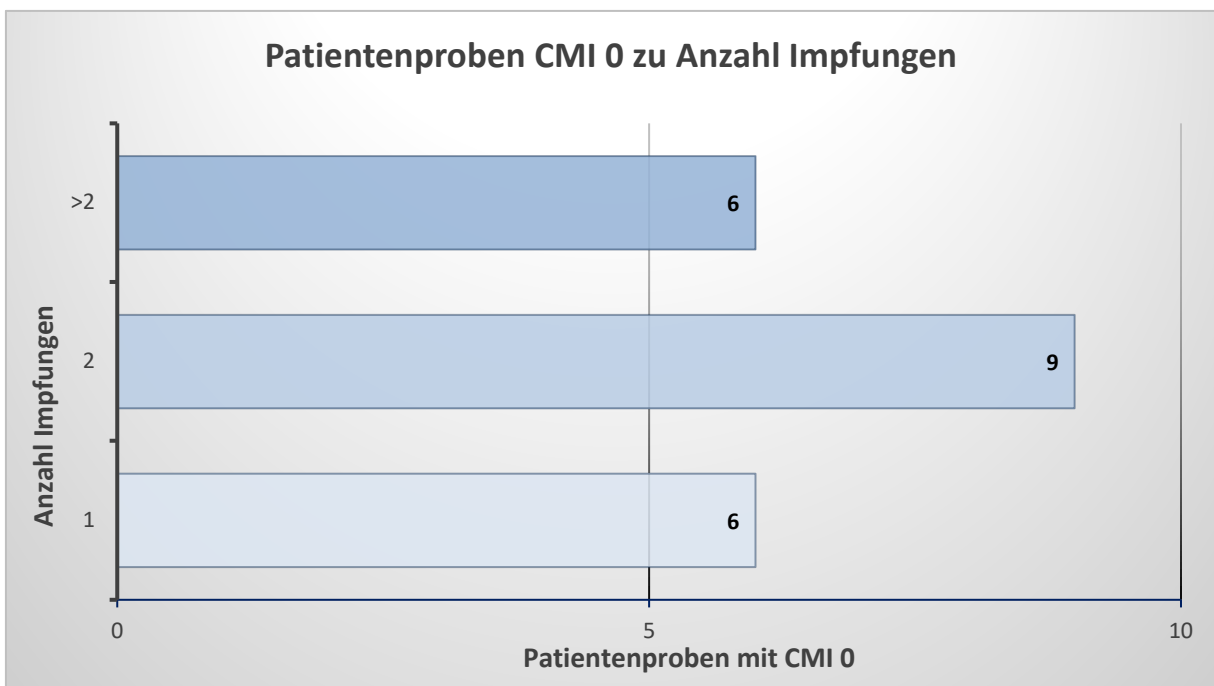
Graphik 8: Verhältnis Anzahl Patientenproben mit positivem FRNT zu Anzahl erhaltener Impfungen



Graphik 9: Verhältnis Anzahl Patientenproben mit negativem FRNT zu Anzahl erhaltener Impfungen



Graphik 10: Verhältnis Anzahl Patientenproben mit positivem CMIA zu Anzahl erhaltener Impfungen



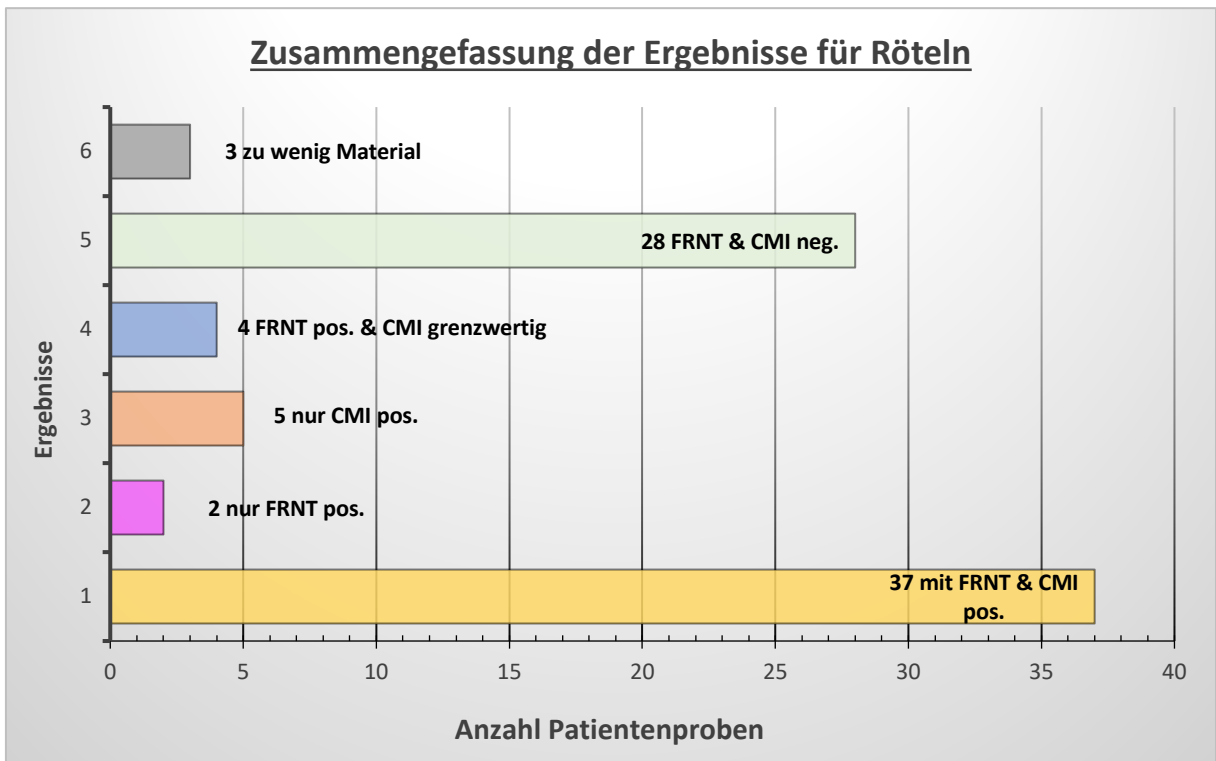
Graphik 11: Verhältnis Anzahl Patientenproben mit negativem CMIA zu Anzahl erhaltener Impfungen

3.2.3 Röteln

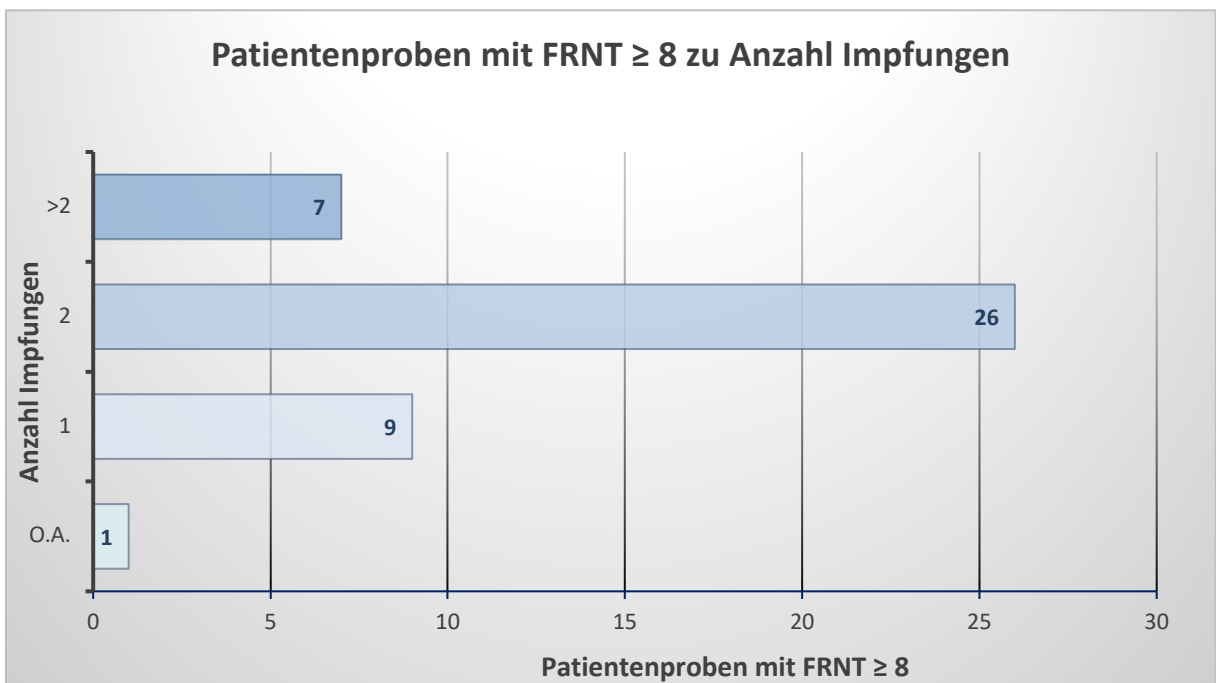
Bezogen auf den Impfstatus gegen Röteln hatten insgesamt 37 Proben (47%) sowohl im FRNT als auch im CMIA ein positives Testergebnis. 2 Patientenproben (3%) hatten nur im FRNT und 5 (6%) nur im CMIA ein positives Ergebnis. Vier Proben (5%) zeigten im FRNT ein positives und im CMIA ein grenzwertiges Ergebnis. 28 (35%) der untersuchten Patientenproben hatten sowohl im FRNT als auch im CMIA für Röteln ein negatives Ergebnis. Bei 3 Proben (4%) lag zu wenig Material für die Untersuchung auf neutralisierende Röteln-Antikörper mittels FRNT vor (siehe Graphik 12).

Im FRNT für Röteln hatten 43 (54%) der 76 ausgewerteten Patientenproben ein positives Ergebnis. Hiervon hatten 7 (16%) der zugeordneten Patienten mehr als zwei, 26 (61%) zwei und 9 (21%) eine Impfung gegen Röteln erhalten. Bei einem Patienten (2%) lagen keine Informationen bezüglich des Impfstatus vor (siehe Graphik 13). 33 (43%) der 76 untersuchten Proben zeigten im FRNT ein negatives Testergebnis. Hier hatten 9 (27%) der zugeordneten Patienten mehr als zwei, 20 (61%) zwei und 4 (12%) eine Impfung gegen Röteln erhalten (siehe Graphik 14).

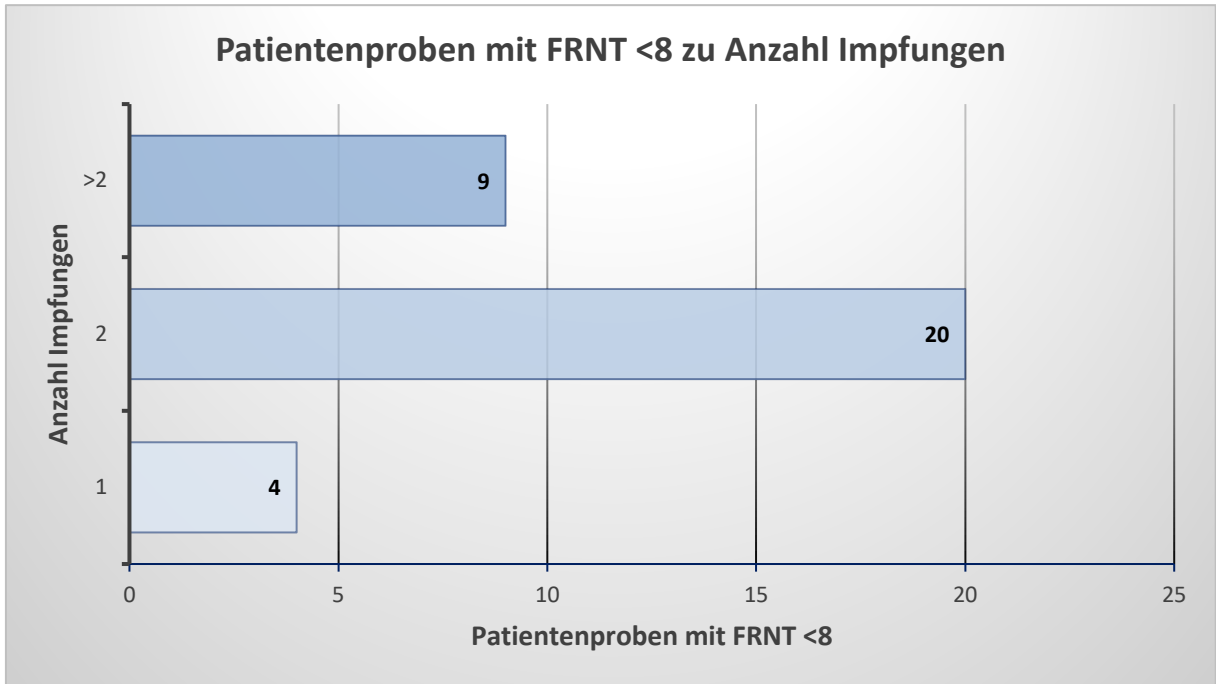
Von den 79 untersuchten Patientenproben hatten 43 (54%) im CMIA für Röteln ein positives Ergebnis. Sieben (16%) der zugeordneten Patienten hatten mehr als zwei, 26 (61%) zwei und 9 (21%) eine Impfung gegen Röteln erhalten. Bei einer Probe (2%) lagen keine Daten bezüglich des Impfstatus vor (siehe Graphik 15). Sieben (9%) der untersuchten Proben wiesen ein grenzwertiges CMIA-Testergebnis auf. Von den hier zugeordneten Patienten hatten 2 (29%) mehr als zwei, 4 (57%) zwei und einer (14%) eine Impfung erhalten (siehe Graphik 16). 29 der getesteten Proben (37%) hatten ein negatives Ergebnis im CMIA-Test. Hiervon hatten 9 (31%) der zugeordneten Patienten mehr als zwei, 16 (55%) zwei und 4 (14%) eine Impfung gegen Röteln erhalten (siehe Graphik 17).



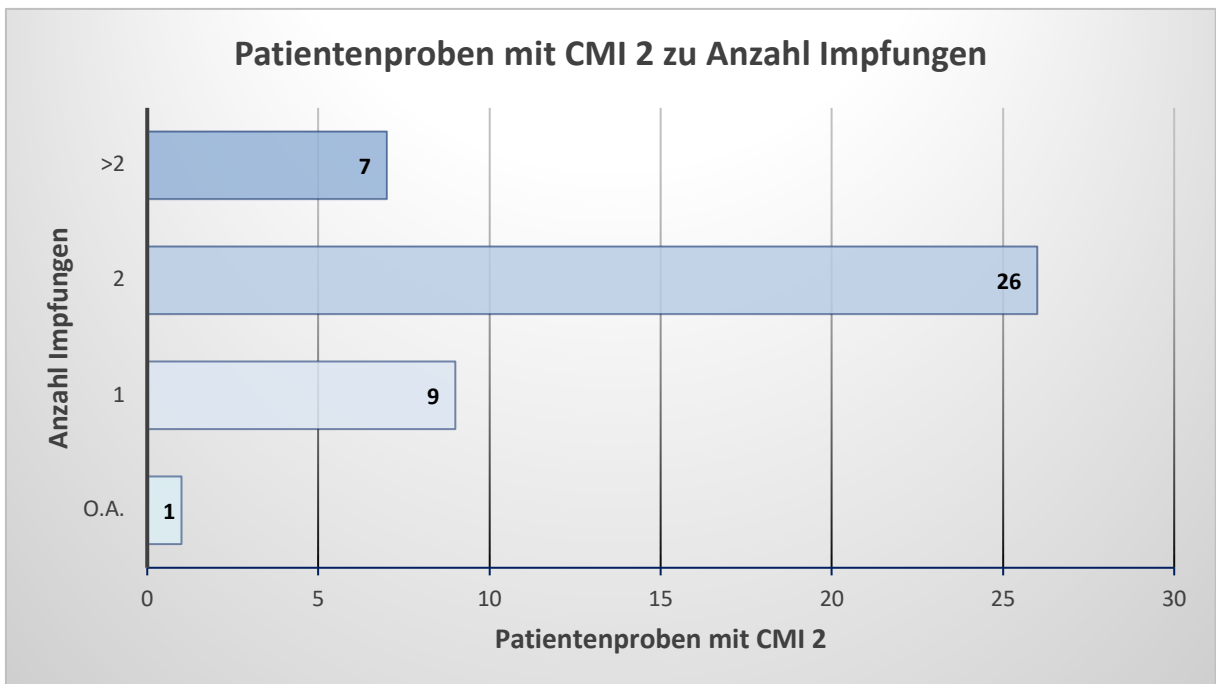
Graphik 12: Überblick der Ergebnisse FRNT und CMIA für Röteln (Anzahl der Patientenproben bezogen auf die 6 Kombinationen: FRNT und CMIA positiv, nur FRNT positiv, nur CMIA positiv, FRNT positiv und CMIA grenzwertig, FRNT und CMIA negativ, zu wenig Material)



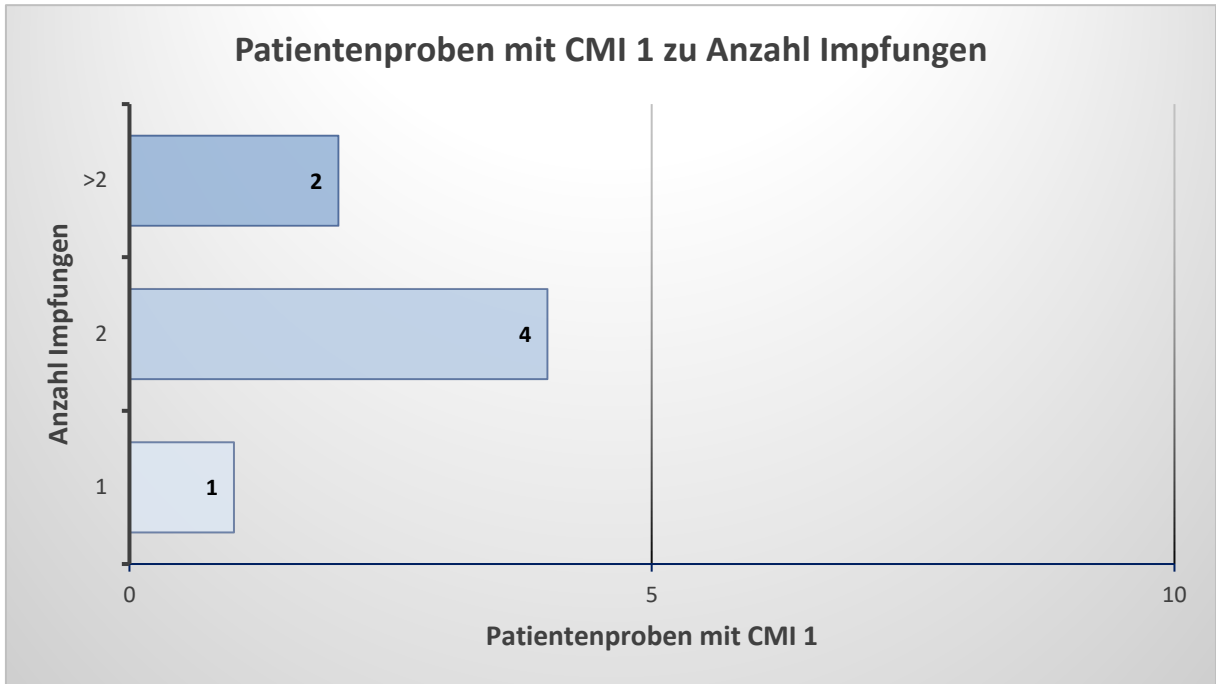
Graphik 13: Verhältnis Anzahl Patientenproben mit positivem FRNT zu Anzahl erhaltener Impfungen



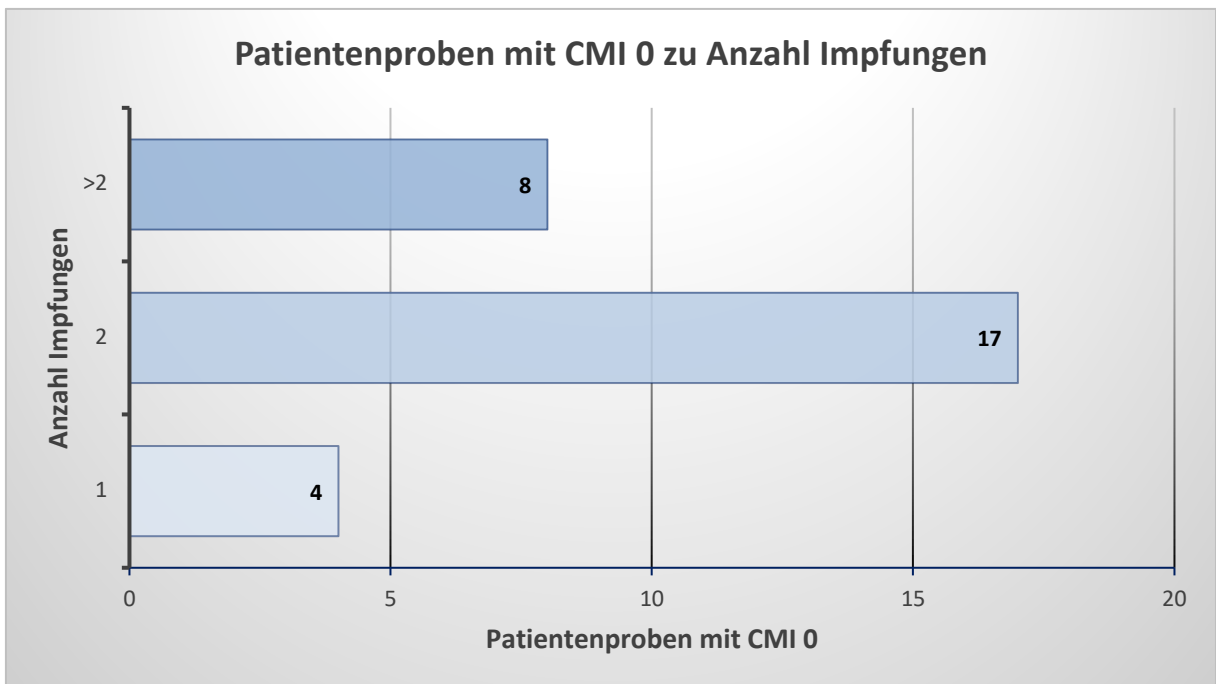
Graphik 14: Verhältnis Anzahl Patientenproben mit negativem FRNT zu Anzahl erhaltener Impfungen



Graphik 15: Verhältnis Anzahl Patientenproben mit positivem CMIA zu Anzahl erhaltener Impfungen



Graphik 16 Verhältnis Anzahl Patientenproben mit grenzwertigem CMIA zu Anzahl erhaltener Impfungen



Graphik 17: Verhältnis Anzahl Patientenproben mit negativem CMIA zu Anzahl erhaltener Impfungen

3.3 Vergleich von positiven mit negativen FRNT Ergebnissen

Für den Vergleich der Testergebnisse des FRNT wurden die Daten und Angaben der Patienten mit positivem Ergebnis sowohl im Masern-, Mumps- wie auch Röteln-FRNT (positives Patientenkollektiv) denen mit negativem Testergebnis (negatives Patientenkollektiv) gegenübergestellt. Hierbei wurde das negative Patientenkollektiv nochmals in drei Gruppen unterteilt. Die erste Patientengruppe hatte in allen drei FRNT (Masern, Mumps und Röteln) ein negatives Testergebnis (negatives Kollektiv I), die zweite Gruppe (negatives Kollektiv II) wies nur im Masern- und Mumps-FRNT ein negatives Ergebnis auf und die dritte Gruppe nur im Mumps- und Röteln-FRNT (negatives Kollektiv III).

Zum positiven Kollektiv zählen insgesamt 26 (41%) der 64 untersuchten Patienten. Zum negativen Kollektiv I zählen 3 Patienten (5%), zum negativen Kollektiv II 2 Patienten (3%) und zum negativen Kollektiv III 10 Patienten (16%).

Die restlichen Patienten sind weder dem positiven noch den negativen Kollektiven I-III zuzuordnen.

3.3.1 Vergleich negatives Kollektiv I (Masern, Mumps und Röteln negativ) mit positivem Kollektiv

Die drei Patienten des negativen Kollektivs I sind alle männlich (100%). Die Patienten des positiven Kollektivs sind zu 53,8% männlich (14) und zu 46,2% weiblich (12).

Im Durchschnitt lag das Alter der Patienten im negativ Kollektiv I zum Zeitpunkt der Blutentnahme bei $13,5 \pm 4$ (*range* 9,6 – 17,6) Jahren. Das Alter des positiven Kollektivs zum Zeitpunkt der Blutentnahme lag im Mittel bei $12,2 \pm 4,2$ (*range* 3,2 – 18,2) Jahren. Das Alter zu Beginn der Dialyse lag im Durchschnitt bei $0,9 \pm 0,6$ (*range* 0,25 - 1,5) Jahren im negativen Kollektiv, im positiven Kollektiv im Mittel bei $5 \pm 4,4$ (*range* 0,3 – 15,5) Jahren. Die Patienten des negativen Kollektivs I wurden im Durchschnitt im Alter von $2,9 \pm 0,33$ (*range* 2,8 – 3,33) Jahren transplantiert. Die Patienten im positiven Kollektiv dagegen im durchschnittlichen Alter von $7,6 \pm 4,3$ (*range* 2,0 – 16,0) Jahren. Der Abstand zwischen Zeitpunkt der Blutentnahme und Zeitpunkt der Nierentransplantation lag beim Kollektiv I im Durchschnitt bei 10,6 Jahren, im Positivkollektiv bei 4,7 Jahren. Das durchschnittliche Gewicht des

negativen Kollektivs I zum Zeitpunkt der Blutentnahme lag auf der 46. \pm 11,5 Perzentile mit einer z-Zahl von $-0,1 \pm 0,3$. Die Patienten des positiven Kollektivs hatten im Durchschnitt ein Gewicht um die 43. \pm 33 Perzentile mit einer z-Zahl von $-0,4 \pm 1,4$. Die Größe der drei Patienten im negativen Kollektiv I lag im Mittel auf der 35. \pm 39 Perzentile mit einer z-Zahl von $-0,7 \pm 1,4$. Die des positiven Kollektivs im Mittel auf der 11. \pm 16 Perzentile mit einer z-Zahl von $-1,6 \pm 1$.

Ein Patient (33%) des negativen Kollektivs I wies eine immunologische (nicht genetisch bedingtes steroidresistentes nephrotisches Syndrom), die zwei (67%) anderen Patienten eine kongenitale Grunderkrankung (dysplastische Nieren) auf. Von den 26 Patienten des positiven Kollektivs wiesen 4 (15%) eine immunologische (post-Streptokokken-Glomerulonephritis, atypisches HUS, Immunkomplexnephritis), 18 (70%) eine kongenitale (Denys-Drash-Syndrom, VACTERL assoziiert, ARPKD, dysplastische Nieren, Charcot-Marie-Tooth-Syndrom, homozygote Podocin-Mutation, CAKUT) und 4 (15%) eine weder immunologische noch kongenitale (Nierenvenen-Thrombose, Nephrokalzinose, Oxalose) Grunderkrankung auf.

Von den drei Patienten des negativen Kollektivs I hat keiner Rituximab erhalten. Von den 26 Patienten des positiven Kollektivs erhielt ein Patient (4%) im Alter von 2,8 Jahren einmalig Rituximab. Zwischen der ersten MMR-Impfung und der Rituximab-Gabe lagen hier 1,8 Jahre.

Zwei (67%) der drei Patienten des negativen Kollektivs I hatten laut Impfbuch 2 und ein Patient (33%) >2 Impfungen gegen Masern, Mumps und Röteln erhalten. Im positiven Kollektiv hatten 6 Patienten (23%) <2 , 15 Patienten (58%) 2 und vier Patienten (15%) >2 Impfungen erhalten. Bei einem Patienten des positiven Kollektivs konnten keine Daten zur Impfanamnese erhoben werden.

Zum Zeitpunkt der Blutentnahme erhielten zwei (67%) der drei Patienten des negativen Kollektivs I eine kombinierte Immunsuppression bestehend aus Prednisolon und Tacrolimus (+/- MMF) und ein Patient (33%) nur Tacrolimus (+/- MMF). Die Kombination aus Prednisolon und Tacrolimus (+/- MMF) erhielten 15 Patienten (58%) des positiven Kollektivs. Sieben weitere Patienten (27%) erhielten Prednisolon und Cyclosporin A (+/- MMF), 2 Patienten (8%) erhielten Prednisolon und Everolimus (+/- CsA), ein Patient (4%) Prednisolon und Sirolimus und ein Patient (4%) nur Tacrolimus (+/- MMF).

Die Kreatinin-Clearance, errechnet nach der Schwartz-Formel, lag beim negativen Kollektiv I durchschnittlich bei $70 \pm 50,3$ (*range* 20,5 – 121,1) ml/min x 1,73 m² und beim positiven Kollektiv bei $74,4 \pm 16,2$ (*range* 42,6 – 102,5) ml/min x 1,73 m².

Insgesamt zeigt sich, dass das Kollektiv I im Vergleich zum Positivkollektiv im Durchschnitt jünger war zum Zeitpunkt der Dialyse, der Nierentransplantation und der ersten Impfung und häufiger eine immunologische Grunderkrankung vorlag.

3.3.2 Vergleich negatives Kollektiv II (Masern und Mumps negativ) mit positivem Kollektiv

Beide Patienten des negativen Kollektivs II sind weiblich (100%). Im positiven Kollektiv sind 53,8% männlich und 46,2% weiblich. Zum Zeitpunkt der Blutentnahme lag das Durchschnittliche Alter im Kollektiv II bei $10,6 \pm 4,5$ (*range* 7,4 – 13,8) Jahren.

Das Alter des positiven Kollektivs lag hier im Mittel bei $12,2 \pm 4,2$ (*range* 3,2 – 18,2) Jahren. Zum Beginn der Dialyse betrug das durchschnittliche Alter des negativen Kollektivs II $4,3 \pm 1,7$ (*range* 3,1 – 5,5) Jahre. Im positiven Kollektiv lag das Alter zu Dialysebeginn im Mittel bei $5 \pm 4,4$ (*range* 0,3 – 15,5) Jahren. Das Alter bei Nierentransplantation betrug im negativen Kollektiv II im Mittel $7,2 \pm 2,7$ (*range* 5,3 – 9,1) Jahre und im positiv Kollektiv $7,6 \pm 4,3$ (*range* 2,0-16,0) Jahre. Im Schnitt lag zwischen dem Zeitpunkt der Blutentnahme und dem der Nierentransplantation beim negativen Kollektiv II ein Zeitraum von 3,5 Jahren, beim Positivkollektiv von 4,7 Jahren. Das Gewicht der beiden Patientinnen des negativen Kollektivs II lag auf der 0. Perzentile mit einer z-Zahl von $-5,7 \pm 3,5$. Im positiven Kollektiv lag das durchschnittliche Gewicht auf der 43. ± 33 Perzentile mit einer z-Zahl von $-0,4 \pm 1,4$. Die Größe des negativen Kollektivs II lag im Mittel auf der 0. Perzentile mit einem z-Zahl von $-4,7 \pm 2,9$. Die durchschnittliche Größe des positiven Kollektivs lag auf der 11. ± 16 Perzentile mit einer z-Zahl von $-1,6 \pm 1$.

Die Grunderkrankungen der beiden Patientinnen des negativen Kollektivs II sind den immunologischen Erkrankungen zuzuordnen (atypisches HUS, nicht genetisch bedingtes steroidresistentes nephrotisches Syndrom). Im positiven Kollektiv lag bei 4 Patienten (15%) eine immunologische (post-Streptokokken-

Glomerulonephritis, atypisches HUS, Immunkomplexnephritis), bei 18 Patienten (58%) eine kongenitale (Denys-Drash-Syndrom, VACTERL assoziiert, ARPKD, dysplastische Nieren, Charcot-Marie-Tooth-Syndrom, homozygote Podocin-Mutation, CAKUT) und bei 4 Patienten (15%) eine weder immunologische noch kongenitale (Nierenvenen-Thrombose, Nephrokalzinose, Oxalose) Grunderkrankung vor.

Aus dem negativ Kollektiv II erhielt eine Patientin (50%) zweimalig Rituximab im Abstand von 8 Tagen im Alter von 4,1 Jahren. Die Zeit zwischen 1. MMR-Impfung und der ersten Rituximab-Gabe betrug 3,1 Jahre. Im positiven Kollektiv erhielt ein Patient (4%) eine einmalige Rituximab-Gabe im Alter von 2,8 Jahren. Zwischen der 1. MMR-Impfung und der Rituximab-Gabe lagen bei diesem Patienten 1,8 Jahre.

Eine Patientin (50%) des negativ Kollektivs II hatte laut Impfdokumentation mehr als 2 Impfungen erhalten, die andere Patienten (50%) 2 Impfungen. Im positiven Kollektiv hatten 6 Patienten (23%) >2 Impfungen, 15 Patienten (58%) 2 Impfungen und 4 Patienten (15%) <2 Impfungen erhalten. Bei einem Patienten waren keine Angaben zur Impfanamnese vorhanden.

Beide Patientinnen des negativen Kollektivs II erhielten zum Zeitpunkt der Blutentnahme eine Kombinations-Immunsuppression bestehend aus Prednisolon und Tacrolimus (+/- MMF). Aus der Gruppe des positiven Kollektivs erhielten 15 Patienten (58%) ebenfalls die Kombination aus Prednisolon und Tacrolimus (+/- MMF), 7 Patienten (27%) eine Kombination aus Prednisolon und Cyclosporin A (+/- MMF), 2 Patienten (8%) eine Kombination aus Prednisolon und Everolimus (+/- CsA), 1 Patient (4%) die Kombination Prednisolon und Sirolimus und 1 Patient (4%) nur Tacrolimus (+/- MMF).

Die Kreatinin-Clearance, errechnet nach der Schwartz-Formel, betrug im negativen Kollektiv II durchschnittlich $89 \pm 36,6$ (range 63,1 – 114,9) ml/min x 1,73 m². Sie lag im positiven Kollektiv bei durchschnittlich $74,4 \pm 16,2$ (range 42,6 – 102,5) ml/min x 1,73 m².

Zusammenfassend fällt auf, dass das Kollektiv II im Durchschnitt deutlich kleiner und leichter war und häufiger eine immunologische Grunderkrankung aufwies als das Positivkollektiv.

3.3.3 Vergleich negatives Kollektiv III (Mumps und Röteln negativ) mit positivem Kollektiv

Sieben (70%) der 10 Patienten des negativen Kollektivs III sind männlich, drei (30%) sind weiblich. 53,8% des positiven Kollektivs sind männlich, 46,2% sind weiblich.

Das mittlere Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Blutentnahme lag im negativen Kollektiv III bei $15,1 \pm 3,5$ (*range* 9 – 21) Jahren. Im positiven Kollektiv betrug das Alter zum Zeitpunkt der Blutentnahme im Durchschnitt $12,2 \pm 4,2$ (*range* 3,2 – 18,2) Jahre. Zum Zeitpunkt des Beginns der Dialyse lag das Alter im negativen Kollektiv III bei durchschnittlich $3,1 \pm 3,7$ (*range* 0,02 - 9,9) Jahren, das des positiven Kollektivs bei $5 \pm 4,4$ (*range* 0,3 – 15,5) Jahren. Im Schnitt erhielten die Patienten des negativen Kollektivs III im Alter von $2,9 \pm 0,3$ (*range* 2,4 -13,4) Jahren eine Nierentransplantation. Das mittlere Alter des positiven Kollektivs bei Nierentransplantation lag bei $7,6 \pm 4,3$ (*range* 2,0 – 16,0) Jahren. Zwischen dem Zeitpunkt der Blutentnahme und dem der Nierentransplantation lagen im negativen Kollektiv III durchschnittlich 7,9 Jahre, im positiven Kollektiv 4,7 Jahre. Das durchschnittliche Gewicht der Patienten des negativen Kollektivs III lag zum Zeitpunkt der Blutentnahme auf der 61. \pm 39 Perzentile mit einer z-Zahl von $0,3 \pm 2$. In der Gruppe des positiven Kollektivs lag das mittlere Gewicht zum Zeitpunkt der Blutentnahme auf der 43. \pm 33 Perzentile mit einer z-Zahl von $-0,5 \pm 1,4$. Die Größe der Patienten des negativen Kollektivs III lag zum Zeitpunkt der Blutentnahme durchschnittlich auf der 11. \pm 17 Perzentile mit einer z-Zahl von $-1,9 \pm 1,2$. Die Größe des positiven Kollektivs lag ebenfalls auf der 11. \pm 16 Perzentile mit einer z-Zahl von $-1,6 \pm 1$.

Zwei Patienten (20%) des negativen Kollektivs III wiesen eine immunologische Grunderkrankung (infantiles nephrotisches Syndrom, atypisches HUS) auf, sieben Patienten (70%) eine kongenitale (dysplastische Nieren, Denys-Drash-Syndrom, HNF-1-beta Mutation, nephropathische Zystinose) und ein Patient (10%) Urethralklappen. In der Gruppe des positiven Kollektivs hatten 4 Patienten (15%) eine immunologische Grunderkrankung (post-Streptokokken-Glomerulonephritis, atypisches HUS, Immunkomplexnephritis), 18 (70%) Patienten eine kongenitale Grunderkrankung (Denys-Drash-Syndrom, VACTERL assoziiert, ARPKD,

dysplastische Nieren, Charcot-Marie-Tooth-Syndrom, homozygote Podocin-Mutation, CAKUT) und 4 (15%) Patienten eine weder immunologische noch kongenitale Grunderkrankung (Nierenvenen-Thrombose, Nephrokalzinose, Oxalose).

Von den insgesamt 10 Patienten des negativen Kollektivs III erhielten zwei (20%) im Verlauf Rituximab. Ein Patient erhielt eine einmalige Gabe im Alter von 14,4 Jahren. Zwischen der ersten MMR-Impfung dieses Patienten und der Rituximab-Gabe lagen 13,3 Jahre. Der zweite Patient erhielt zweimalig Rituximab im Abstand von 21 Tagen im Alter von 7,3 Jahren. Hier betrug die Zeit zwischen erster MMR-Impfung und erster Rituximab-Gabe 4,8 Jahre. Von den 26 Patienten des positiven Kollektivs hatte ein Patient (4%) Rituximab im Verlauf erhalten. Die Gabe erfolgte einmalig im Alter von 2,8 Jahren. Zwischen erster MMR-Impfung und der Rituximab-Gabe lagen bei diesem Patienten 1,8 Jahre.

Von den 10 Patienten des negativen Kollektivs III hat ein Patient (10%) >2 Impfungen erhalten, sechs Patienten (60%) 2 Impfungen und drei Patienten (30%) <2 Impfungen. Im positiven Kollektiv sah die Verteilung der Anzahl an MMR-Impfungen wie folgt aus: 6 Patienten (23%) >2 Impfungen, 15 Patienten (58%) 2 Impfungen und 4 Patienten (15%) <2 Impfungen. Bei einem Patienten konnten keine Angaben zur Impfanamnese erhoben werden.

Fünf Patienten (50%) des negativen Kollektivs III erhielten zum Zeitpunkt der Blutentnahme eine Kombinations-Immunsuppression mit Prednisolon und Tacrolimus (+/- MMF). Drei Patienten (30%) erhielten eine Kombination aus Prednisolon und Cyclosporin A (+/- MMF) und zwei Patienten (20%) eine Kombination aus Prednisolon und Everolimus (+/- CsA). Von den 26 Patienten des positiven Kollektivs erhielten 15 (58%) die immunsuppressive Kombinations-Therapie aus Prednisolon und Tacrolimus (+/- MMF), sieben (27%) die Kombination aus Prednisolon und Cyclosporin A (+/- MMF), zwei (8%) eine Kombination aus Prednisolon und Everolimus (+/- CsA), ein Patient (4%) eine Kombination aus Prednisolon und Sirolimus und ein Patient (4%) nur Tacrolimus (+/- MMF).

Die Kreatinin-Clearance, errechnet nach der Schwartz-Formel, zum Zeitpunkt der Blutentnahme lag im negativen Kollektiv III bei durchschnittlich $67,5 \pm 23,4$ (range 27,4 – 105,7) ml/min x 1,73 m². Die errechnete Kreatinin-Clearance des positiven

Kollektivs lag zum Zeitpunkt der Blutentnahme im Mittel bei $74,4 \pm 16,2$ (*range* 42,6 – 102,5) ml/min x 1,73 m².

Es sticht heraus, dass im negativen Kollektiv III die Patienten im Durchschnitt zum Zeitpunkt des Dialysebeginns, der Nierentransplantation und der ersten Impfung jünger waren, dass auch hier etwas häufiger eine immunologische Grunderkrankung vorlag und häufiger Rituximab gegeben worden war.

4 DISKUSSION

4.1 Diskussion der Ergebnisse FRNT und CMIA im Vergleich

In dieser Arbeit wurde bei immunsupprimierten Kindern nach NTX der Immunstatus gegen Masern, Mumps und Röteln mit dem „Goldstandard“, dem FRNT, und einem CMIA vergleichend bestimmt.

Um die individuelle Anfälligkeit eines Patienten für eine Infektion messen zu können, sollte zuerst ein geeignetes Testverfahren zur Verfügung stehen. Weiterhin muss ein Grenzwert festgelegt werden, der den Schutz vor einer Infektion sicher ermittelt (Charlton et al., 2016). Als Korrelat der Wirksamkeit einer Impfung und dem damit einhergehenden ausreichenden Schutz dient häufig die humorale Immunantwort, also die Bestimmung protektiver Antikörper im Blut. Hierfür werden insbesondere ELISA und Neutralisationstestverfahren angewandt. Die verwendeten Grenztiter wurden zum Teil klinisch oder anhand von historischen Kohorten festgelegt (Kowalzik et al., 2017). Dabei gilt der Neutralisationstest als sensitiver und spezifischer als ein EIA und wird als Goldstandard angesehen, da er alle neutralisierenden Antikörper unabhängig ihrer Immunglobulin-Klasse misst (Ratnam et al., 1995).

Das Patientenkollektiv dieser Untersuchung ist einem besonders hohen Risiko für Infektionskrankheiten ausgesetzt, wodurch die Anwendung eines möglichst aussagekräftigen Verfahrens zur Bestimmung der Immunität gegenüber impfpräventablen Erkrankungen anzustreben ist. In dieser Arbeit wurde ein CMIA mit dem FRNT verglichen. Die ermittelten Daten wiesen bei 83,5% der auf Masern getesteten Serumproben ein übereinstimmendes Ergebnis (positiv und negativ) in beiden Testverfahren auf. Für Mumps zeigten sich in 78,5% der Fälle kongruente Ergebnisse. Bei der Messung der Röteltiter waren die Ergebnisse von 85,5% der Proben in beiden Verfahren übereinstimmend. In Summe betrachtet weisen somit beide Testverfahren bei Gegenüberstellung eine hohe Kongruenz in der Messung von Antikörpertitern auf (durchschnittlich 82,5%). Dies ist ebenso in weiteren Studien belegt worden. In einer Untersuchung von S. R. Vaidya et al. wurden ebenfalls Serumproben mittels EIA und FRNT auf Masern-, Mumps- und Rötelnantikörper getestet. Auch hier zeigte sich insgesamt eine hohe Übereinstimmung beider Testverfahren. Im Vergleich zu den Messungen aus

dieser Arbeit zeigte sich allerdings für die Masernantikörper in nur 60,2% der getesteten Proben ein deckungsgleiches Ergebnis. Für Mumps und Röteln lag die Zahl der kongruenten Ergebnisse deutlich höher. So wiesen beide Verfahren für Mumps eine Übereinstimmung in 95,7%, für Röteln in 97,6% der getesteten Serumproben auf (Vaidya et al., 2014). In einer Studie von S. Ratnam et al. zeigte die quantitative Messung von Masernantikörpertitern beim Vergleich von 4 EIAs mit einem Plaque Reduktions Neutralisationstest ebenfalls im Allgemeinen eine gute Übereinstimmung (Ratnam et al., 1995).

Ein Grund für die Unterschiede der Studienergebnisse aus dieser Arbeit zu denen von Vaidya et al. bezüglich der Kongruenz der Masernantikörpertitern könnte darin liegen, dass bei Vaidya et al. nur in 54,1% der getesteten Serumproben Immunglobulin-G-Antikörper nachweisbar waren, mittels FRNT aber bei 93,9% der Proben neutralisierende Antikörper vorhanden waren (Vaidya et al., 2014). In der hier vorliegenden Arbeit wiesen die Ergebnisse für den FRNT zu 93,7% und im CMIA zu 82,3% einen ausreichenden Titer auf. Eine weitere Ursache für die unterschiedlichen Resultate könnten die verschiedenen angewandten EIA-Verfahren sein. Die Studie von Ratnam et al. zeigt, dass die Sensitivität von EIAs im Vergleich zwischen 69,8% und 91,1% variieren kann (Ratnam et al., 1995).

Betrachtet man die in dieser Studie erhobenen Daten genauer, so fallen deutliche Diskrepanzen im Vergleich vom angewandten Testverfahren mit den gemessenen Antikörpertitern der verschiedenen Viren auf. Bei der Bestimmung des Maserntiters konnten zusätzlich zu den 63 Proben mit ausreichendem Titer in beiden Testverfahren bei 9 weiteren Proben (11,4%) nur mittels FRNT ein ausreichender Titer gemessen werden, mittels CMIA bei nur zwei weiteren. Anhand des CMIA konnten demnach nicht bei allen Patienten die vorhandenen neutralisierenden Antikörper nachgewiesen werden, andererseits wurden bei wenigen Patienten Antikörper gemessen, die nicht mit einer Immunität korrelierten. Zusammenfassend zeigt der CMIA zum Nachweis von Antikörpern gegen Masern eine gute Korrelation zur Masernimmunität der Patienten. In der Testung auf Mumps- und Rötelnantikörpertiter zeigt sich ein anderes Bild. Für die Mumpstiterbestimmung waren zusätzlich zu den 45 Proben, welche in beiden Testverfahren ein positives Ergebnis aufwiesen, 12 weitere Proben (15,2%) nur im CMIA positiv, im Gegensatz dazu nur 4 weitere im FRNT. Der Nachweis von

Antikörpern gegen Mumps mittels CMIA korreliert nicht gut mit der Immunität gegen Mumps, da auch bei Patienten ohne neutralisierende Antikörper positive Ergebnisse vorhanden waren.

Bei der Testung des Röteltiters wiesen zusätzlich zu den 37 kongruenten Proben fünf der untersuchten Proben nur im CMIA einen ausreichenden Titer auf, dagegen nur zwei im FRNT. Ursache für diese Diskrepanzen könnte die Messung qualitativ unterschiedlicher Antikörper im EIA (einzelne Antikörperklassen, hier Gesamt-IgG) und im Neutralisationstest (neutralisierende Antikörper unabhängig ihrer Klasse) sein (Ratnam et al., 1995).

Die hier erhobenen Daten stellen in der Gesamtheit eine höhere Seroprävalenz für Masernantikörper im Vergleich zu Mumps- und Rötelnantikörper dar. Sowohl im FRNT (93,7%) als auch im CMIA (82,3%) lag die Seroprävalenz für Masern sehr hoch, für Mumps (63,3% FRNT; 72,2% CMIA) und Röteln (56,6% FRNT; 55,3% CMIA) deutlich niedriger. In der bereits oben benannten Studie von S. R. Vaidya et al. konnte mittels FRNT ebenfalls eine signifikant höhere Seroprävalenz für Masernantikörper (93,9%), als für Mumps- (51,1%) und Rötelnantikörper (64,7%) gezeigt werden (Vaidya et al., 2014). Eine Studie von G. Genc et al., bei der mittels EIA Antikörpertiter von Kindern mit chronischer Niereninsuffizienz vor Nierentransplantation bestimmt wurden, zeigte ebenfalls eine höhere Seroprävalenz für Masernantikörper (72,5%) im Gegensatz zu Mumps (64,7%) und Röteln (64,7%) (Genc et al., 2012). Auch die Daten von M. Prelog et al. weisen ein ähnliches Ergebnis auf. Hier wurden Serumproben von 35 Patienten vor Nierentransplantation untersucht. Für die Antikörper gegen Masern zeigte sich eine Seroprävalenz von 80%, für Mumps von 68,6%. Rötelnantikörper waren im Gegensatz zu den in dieser Arbeit erhobenen Daten bei 74,3% vorhanden (Prelog et al., 2007). Fernerhin zeigt sich in einer deutschlandweiten Untersuchung von Kindern im Alter von 1-17 Jahren zur Seroprävalenz von Masern-, Mumps- und Rötelnantikörpern und deren Einflussfaktoren vor allem für Masern und Mumps ein ähnliches Bild. Von insgesamt 13.930-13.977 mittels ELISA getesteten Serumproben waren 88,5% für Masern, 78,4% für Mumps positiv. Für Röteln lag auch hier die Seropositivität mit 87,6% deutlich höher als in den in dieser Arbeit durchgeführten Messungen (Poethko-Müller & Mankertz, 2012). Die in der hier vorliegenden Studie, wie auch in den anderen Arbeiten, hohe Seronegativität für

Mumps könnte auf eine geringere Wirksamkeit des Mumpsimpfstoffes hinweisen. In der Studie von Poethko-Müller et al. wies eins von fünf Kindern nach einmaliger Impfung keinen ausreichenden Titer für Mumps auf. Bei Kindern nach 2-fach erfolgter Impfung lag die Rate der Seronegativität immer noch bei 7,3% (Poethko-Müller & Mankertz, 2012). Eine Zusammenfassung der aktuellen Daten zu Epidemiologie, Pathogenese und Impfung gegen Mumps von S.-B. Su et al. zeigt, dass die Impfung mittels Jeryl-Lynn-Strang in mehreren Studien nach 2-facher Impfung zu einer Serokonversionsrate von 93-95% führt. Zunehmende Infektionen in Ländern mit hoher Durchimpfungsrate werfen jedoch Fragen bezüglich der Wirksamkeit des Impfstoffes auf. Eine Hypothese hierzu ist die abnehmende Immunität über die Zeit nach Impfung. Studien haben gezeigt, dass die Wirkung mit zunehmendem zeitlichem Abstand zur Impfung abnimmt und somit ein höheres Infektionsrisiko besteht. In den USA ist in den Jahren 2016-2017 die Anzahl der Mumpsinfektionen um fast den 2-fachen Wert gestiegen. Die Hypothese der abnehmenden Immunität im Verlauf der Zeit führt zu der Frage, ob eine zusätzliche dritte Mumpsimpfung im jungen Erwachsenenalter sinnvoll sein könnte (Su et al., 2020). Zur Beantwortung dieser Fragen ist die Erhebung weiterer Daten bezüglich der Serokonversion nach Mumpsinfektion und Impfung, sowie der Wirksamkeit des Impfstoffes notwendig.

Bei den in dieser Arbeit erfolgten Messungen war, im Vergleich zu anderen Studien, deutlich seltener ein ausreichender Röteltiter sowohl mittels FRNT als auch mittels CMIA nachweisbar. Ein Grund hierfür könnte die hohe Anzahl an männlichen Patienten sein. Von den 64 teilnehmenden Patienten waren 44 männlich (68,8%), davon waren 66% älter als 10 Jahre. In der Arbeit von Poethko-Müller et al. waren ebenfalls deutlich häufiger männliche Patienten im Alter von 11-17 Jahren für Röteln seronegativ. Allerdings war dies hier häufig auf fehlende Impfungen gegen Röteln zurückzuführen (Poethko-Müller & Mankertz, 2012). Im Gegensatz dazu hatten die Patienten dieser Arbeit alle mindestens eine Röteln-Impfung erhalten.

Eine weitere Ursache könnte die primäre chronische Niereninsuffizienz, sowie die Immunsuppression nach Transplantation sein. Diese Hypothese wird allerdings durch weitere Studienergebnisse in Frage gestellt. In der Studie von Prelog et al. wiesen 87,5% der untersuchten Proben einen ausreichenden Titer für Röteln auf. Jedoch wurden hier 35 Patienten im Alter von 15 Lebensmonaten bis 15 Jahre

und 9 Monate untersucht (Prelog et al., 2007). Damit war dieses Patientenkollektiv jünger als das Kollektiv dieser Arbeit. Zudem wurden die Titer vor Nierentransplantation gemessen, somit war noch keine lang bestehende Immunsuppression erfolgt. Des Weiteren stellt sich auch hier die Frage, ob die Immunität im Verlauf der Zeit nach erfolgter Impfung abnimmt. Zusätzliche Daten bezüglich des Röteltiters im Allgemeinen und speziell bei Kinder nach Nierentransplantation bleiben zu erheben.

4.2 Diskussion der Ergebnisse des FRNT und möglicher Einflussfaktoren

Von den in dieser Arbeit untersuchten 64 Patienten verfügten nur insgesamt 40,6% (26/64) in allen drei Messungen über einen ausreichenden Titer im FRNT. Es ist also zu vermuten, dass weniger als 50% unseres Kollektivs einen ausreichenden Schutz gegen Masern, Mumps und Röteln hatten. In der Studie von M. Prelog et al. wiesen nur 26% der untersuchten Patienten einen ausreichenden Titer für alle getesteten Pathogene auf. Hier wurden allerdings zusätzlich zu Masern, Mumps und Röteln auch die Titer von Varizellen, Hepatitis B, Diphtherie und Tetanus getestet (Prelog et al., 2007). Eine Ursache für die geringe Anzahl an Patienten mit ausreichendem Titer könnte die chronische Niereninsuffizienz und Urämie vor Transplantation sein. Ein über einen langen Zeitraum bestehendes Nierenversagen ist mit einer reduzierten Funktion des Immunsystems vergesellschaftet (Prelog et al., 2007). Bedingt durch die chronische Nierenerkrankung und die häufig präoperativ bestehende Urämie weist dieses besondere Patientenkollektiv nicht selten eine unzureichende Immunantwort bezüglich Impfungen auf. Eine *multicenter*, multinationale Kohortenanalyse aus Daten des *Cooperative European Paediatric Renal Transplan Initiative* (CERTAIN) Registers zeigt, dass innerhalb des ersten Jahres nach erfolgter Transplantation 38,1% der Patienten einen Titerverlust aufweisen. Trotz vollständig dokumentiertem Impfstatus hatten nur 77,4% einen ausreichenden Titer gegen Masern, 73% gegen Mumps und 89,8% gegen Röteln (Höcker et al., 2018). Auch in einer Studie von S. Rocca et al. wiesen 19% der untersuchten Patienten einen Antikörperverlust nach Transplantation auf (Rocca et al., 2016).

Zusätzlich zur bestehenden Niereninsuffizienz und Urämie kann auch die Dialyse vor Transplantation zur Beeinflussung der Immunreaktion führen. In einer Studie von J. T. Flynn et al. wurden 9 Kinder untersucht, die zum Zeitpunkt der Messung an einer chronischen Niereninsuffizienz litten und zum Teil bereits eine Peritonealdialyse erhielten. Auch hier zeigte sich ein geringeres Ansprechen auf die Impfung und ein verkürzter Zeitraum einer ausreichend bestehenden Immunität. Dies könnte im Zusammenhang mit einer schlechteren T- und B-Zellfunktion bei Urämie stehen (Flynn et al., 1999). S. L. Schulman et al. untersuchten die Immunantwort auf die MMR-Impfung bei Kindern mit CNI unter Dialyse. Nur 30% der untersuchten Patienten wiesen eine Serokonversion für alle 3 Impfstoffanteile auf. Dagegen lag die Serokonversionsrate bei gesunden Kindern bei 91%. Ursache könnte die bestehende Lymphozytopenie bei chronischer Niereninsuffizienz sein, welche durch die Dialyse nicht beeinflusst werden kann. Daher kommt es auch unter Dialyse weiterhin zu einer geringeren Anzahl an T- und B-Lymphozyten, wodurch sowohl die zelluläre als auch die humorale Immunantwort beeinträchtigt sind. Die Antikörperantwort auf bestimmte Stimuli ist also weiterhin erniedrigt (Schulman et al., 1992).

Von der STIKO werden in Deutschland, als Grundimmunisierung gegen Masern, Mumps und Röteln, zwei Impfungen bis zum Ende des zweiten Lebensjahres empfohlen (Robert Koch-Institut, 2022). Von unseren insgesamt 64 untersuchten Patienten hatten 17,2% (11 Patienten) <2 und 82,8% (53 Patienten) ≥ 2 MMR-Impfungen erhalten. Daten aus der Schuleingangsuntersuchung (SEU) 2008-2018 und aus den Abrechnungsdaten der Kassenärztlichen Vereinigungen 2008-2019 zeigen, dass bis zur Schuleingangsuntersuchung 93,1% der Kinder zwei Impfungen gegen MMR erhalten haben. Damit ist das nationale und internationale Ziel einer Durchimpfungsrate von 95% zur SEU bundesweit verfehlt worden. Insgesamt hatten 2,8% aller Kinder noch keine MMR-Impfung erhalten, womit 20.000 Kinder ohne jeglichen Schutz waren. Die Daten zeigen, dass bei allen Impfungen die empfohlenen Alterszeitpunkte nicht eingehalten werden und Impfserien unvollständig bleiben. Ein zu spätes und ungenügendes Impfen führt zu einer unnötigen Infektionsgefahr und auch eine weitere Verbreitung des Erregers ist dadurch noch immer möglich (Thorsten Rieck et al., 2020).

Im Vergleich weist das in dieser Arbeit untersuchte Patientenkollektiv somit eine Diskrepanz von ca. 10% (82,8% zu 93,1%) im Gegensatz zu den Kindern bei SEU, bezogen auf das Erreichen der Grundimmunisierung gegen MMR, auf. Ursache hierfür könnte die geringere Impfquote bei Kindern vor Transplantation sein. In einer Studie von G. Cortina et al. waren 70% der Kinder bis zum Zeitpunkt der Lebertransplantation nicht nach den bestehenden Empfehlungen geimpft. 60% der Kinder waren gegen MMR geimpft worden mit einer durchschnittlichen Anzahl von 1,6 Impfdosen. Hierin zeigt sich das Paradox, dass Kinder mit einer Transplantation eine der heutzutage hochwertigsten und modernsten Therapien erhalten und gleichzeitig nicht von einer der einfachsten und kostengünstigsten Präventionsmaßnahme profitieren (Cortina et al., 2019). Bei T. S. S. Chaves et al. waren 93,5% der Kinder vor Nierentransplantation gegen Masern vollständig geimpft worden, allerdings nur 71,7% gegen Mumps und 73,9% gegen Röteln. Die Gründe, weshalb die Impfungen bei Kindern vor Nierentransplantation nicht erfolgt waren, waren vielfältig. Zum Beispiel: häufige Hospitalisierung aufgrund der Grunderkrankung, Gabe von Immunsuppressiva, Angst vor Nebenwirkungen der Impfung sowie gegebenenfalls die fehlende Zeit zur Impfung vor einer Totspende (Chaves et al., 2008). Die Komplettierung der Grundimmunisierung bezüglich der MMR-Impfung stellt somit weiterhin ein Problem in diesem speziellen Patientenkollektiv dar und bedarf besonderer Aufmerksamkeit.

Im genaueren Vergleich der Ergebnisse des positiven Kollektivs mit dem negativen Kollektiv I (FRNT für Masern, Mumps und Röteln negativ) der vorliegenden Untersuchung, fallen Unterschiede vor allem bezogen auf Geschlecht, Alter bei erster Impfung, Alter bei Dialysebeginn und Alter bei Nierentransplantation auf. Alle drei Patienten des negativen Kollektivs I waren männlich. Hiermit stellt sich die Frage, ob es geschlechtsspezifische Unterschiede bei Impftitern gibt. In einer Studie von J. Hoes et al. wurden mögliche geschlechtsspezifische Differenzen von IgG-Titern nach Impfungen untersucht. Es ist bekannt, dass die Reaktion auf bestimmte Pathogene neben ökologischen Faktoren auch von intrinsischen Faktoren wie dem Geschlecht abhängig ist. So zeigen sich geschlechtsspezifische Unterschiede bezüglich Schwere der Erkrankung, Morbidität und Mortalität. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte die Wirkung von Sexualhormonen wie Estradiol oder Testosteron auf das

Immunsystem, sowie genetische Faktoren oder immunologische Gene auf den Geschlechts-chromosomen sein. Diese Differenzen könnten somit eine veränderte Immunantwort nach Impfungen hervorrufen. In der Studie von J. Hoes et al. wurden im Zeitraum von Februar 2006 bis Juni 2007 Serumproben von insgesamt 435 Jungen und 450 Mädchen auf IgG-Antikörpertiter gegen impfpräventable Erkrankungen untersucht. Insgesamt war die geometrische durchschnittliche IgG Konzentration für MMR bei Mädchen höher als bei Jungen. Dies unterstützt die These, dass Mädchen häufiger eine stärkere Immunreaktion auf Impfungen zeigen als Jungen. Zu untersuchen bleibt, ob diese geschlechtsspezifischen Unterschiede auch auf die Art des Impfstoffes zurückzuführen sind und Lebendimpfstoffe gegebenenfalls eine geschlechtsspezifisch andere Immunreaktion als Totimpfstoffe hervorrufen (Hoes et al., 2019).

Im Vergleich dazu sind im negativen Kollektiv II (FRNT für Masern und Mumps negativ) dieser Arbeit nur weibliche Patienten. Hier könnte die Ursache für die nicht ausreichende Generierung von Antikörpern in der immunologischen Grunderkrankung liegen, die gegebenenfalls zu einem schlechteren Ansprechen auf die Impfung geführt hat. Warum allerdings ein ausreichender Impftiter gegen Röteln in diesem Kollektiv aufgebaut werden konnte, bleibt hier nicht eindeutig zu eruieren. Im Kollektiv III (FRNT für Mumps und Röteln negativ) waren 70% der Patienten männlich. Dies unterstützt wiederum die These, dass es eine geschlechtsspezifische Abhängigkeit der Immunreaktion auf Impfungen geben könnte. Auch in der Studie von J. Hoes et al. waren die größten geschlechtsspezifischen Diskrepanzen bezüglich der IgG-Titer für die Messung von Mumps und Röteln zu sehen (Hoes et al., 2019). Weitere Analysen und Datenerhebungen bezüglich geschlechts-spezifischer Immunreaktionen nach Impfungen bleiben zur Bestätigung dieser Thesen durchzuführen.

Des Weiteren fällt im Vergleich der in dieser Arbeit erhobenen Daten auf, dass das negative Kollektiv I im Durchschnitt jung war, sowohl zum Zeitpunkt der ersten Impfung (11 Monate), als auch zum Zeitpunkt des Dialysebeginns (1 Jahr) und der Nierentransplantation (2,9 Jahre). Somit lässt sich die Hypothese aufstellen, dass bei einem frühen Beginn der Dialyse und einer frühzeitigen Nierentransplantation gegebenenfalls kein hinreichender Abstand zur Impfung vorliegt, um eine ausreichende Serokonversion hervorzurufen. Das Immunsystem unterliegt im

zeitlichen Verlauf von Geburt bis zum Erwachsenenalter großen Veränderungen. Der absolute und prozentuale Anteil an zirkulierenden T- und B-Zellen sowie deren Subtypen und weitere immunologische Faktoren unterliegen einer langsamen aber stetigen Entwicklung. Dies wird begleitet von einer zunehmenden Alloreaktivität. Kinder weisen im Vergleich zu Erwachsenen weniger antigenspezifische T-Vorläuferzellen, eine höhere Zahl an peripheren TH2- und weniger TH1-Zellen sowie weniger zirkulierende B-Zellen auf. Das Immunsystem ist also deutlich naiver (Dharnidharka et al., 2014). Die geringere Zahl an zirkulierenden B-Zellen im jungen Alter in Kombination mit einer reduzierten Reaktion des Immunsystems auf Impfungen aufgrund der bestehenden chronischen Niereninsuffizienz, sowie der frühzeitigen Dialyse und Immunsuppression nach Nierentransplantation könnten also Ursache für die ausbleibende Serokonversion innerhalb des Kollektiv I sein. Das Kollektiv III war im Vergleich zum positiven Kollektiv ebenfalls deutlich jünger in Bezug auf den Zeitpunkt der ersten Impfung, des Dialysebeginns und der Nierentransplantation. Dagegen war das Kollektiv II im Durchschnitt gleich alt wie das positiv Kollektiv. Weiterhin bleibt für das Kollektiv II die These bestehen, dass aufgrund der immunologischen Grunderkrankung ein schlechteres Ansprechen auf die Impfung und somit Ursache für die negativen Titer bezüglich Masern und Mumps sein könnte. Zusätzliche Untersuchungen und Studien bleiben zur Bestätigung dieser Hypothesen zu erheben.

Aus allen drei negativ Kollektiven hatten drei Patienten Rituximab erhalten, aus dem positiv Kollektiv nur ein Patient. Die Verabreichung von Rituximab könnte eine zusätzliche Ursache für die Seronegativität sein. In einer Studie von B. Höcker et al. galt die Gabe von Rituximab als einer der wichtigsten Risikofaktoren für den Impftiterverlust nach Transplantation. Patienten die Rituximab erhalten hatten, hatten ein vierfach erhöhtes Risiko für einen Titerverlust. Auch nach erneutem Anstieg der B-Zellen konnte bei 4 von 7 Patienten kein Titer-Wiederanstieg beobachtet werden. Es ist also nachvollziehbar, dass ein Rituximab-induzierter B-Zellverlust zu einem Titerverlust führt (Höcker et al., 2018).

In einer Langzeitstudie der *North American Pediatric Renal Kidney Transplant Cooperative Study* (NAPRKTCS) wurden von insgesamt 150 freiwillig zusammenarbeitenden pädiatrisch nephrologischen Abteilungen aus den USA, Kanada, Mexico und Costa Rica Daten von Kindern mit Nierentransplantation gesammelt. Von 1987 bis 1999 waren insgesamt 5.958 transplantierte Kinder in die Studie mit aufgenommen (Seikaly et al., 2001). Aufgrund der hohen Anzahl an untersuchten Kindern könnte man die Patienten der NAPRKTCS Studie als Standardkollektiv ansehen. Bezüglich der Altersverteilung zum Zeitpunkt der Nierentransplantation waren in der NAPRKTCS 1% 0-1 Jahre, 15,3% 2-5 Jahre, 34,5% 6-12 Jahre, 38,7% 13-17 Jahre und 6,4% älter als 17 Jahre (Seikaly et al., 2001). Im Vergleich dazu lag die Altersverteilung im Kollektiv der hier durchgeführten Studie zum jüngeren Alter hin verschoben. So wurden 6,3% im Alter von 0-1 Jahren, 48,4% im Alter von 2-5 Jahren, 35,9% im Alter von 6-12 Jahren und 9,4% im Alter von 13-17 Jahren transplantiert. Kein Patient des Kollektivs der vorliegenden Arbeit erhielt mit >17 Jahren die Transplantation. Grund für diesen Unterschied der beiden Kollektive könnte die Weiterentwicklung der Transplantationstechnik sein. Nur ein Patient des hier verwendeten Kollektivs wurde vor dem Jahr 2000 transplantiert. Aufgrund der fortschreitenden Entwicklung in der Medizin werden Kinder heutzutage gegebenenfalls früher transplantiert. Bezüglich der Geschlechterverteilung weisen die Daten dieser Arbeit im Vergleich zur NAPRKTCS annähernd ähnliche Angabe auf. In der vorliegenden Arbeit waren 68,8% der Patienten männlich und 31,2% weiblich, in der NAPRKTCS Studie waren 59,7% männlich und 40,3% weiblich (Seikaly et al., 2001). Betrachtet man die Grunderkrankungen, die der chronischen Niereninsuffizienz und damit auch der Nierentransplantation der beiden Kollektive zugrunde liegen, zeigen sich deutliche Unterschiede. Den größten Anteil hatten in der hier erfolgten Untersuchung die aplastischen, hypoplastischen oder dysplastischen Erkrankungen mit 48,3%, gefolgt von kongenitalen nephrotischen Syndromen mit 10,9% und der fokal segmentalen Glomerulosklerose mit 6,2%. Im Vergleich dazu waren die häufigsten zwei Grunderkrankungen des Kollektivs der NAPRKTCS Studie obstruktive Uropathien mit 16,3%, gefolgt von aplastischen, hypoplastischen oder dysplastischen Erkrankungen mit 15,7%. Die fokal segmentalen Glomerulosklerosen mit 11,7% waren auch hier die dritthäufigste Ursache für eine CNI (Seikaly et al., 2001). Eine Ursache für die Unterschiede

könnten die verschiedenen Ethnizitäten und damit die unterschiedlichen genetischen Hintergründe sein. Ein weiterer Unterschied im Vergleich der beiden Kollektive ist bei der Organspendenform zu sehen. Während die Patienten dieser Arbeit zu 84,4% eine postmortale Spende und nur zu 15,6% eine Lebendspende erhalten hatten, hatten im Kollektiv der NAPRKTCS 49% eine Lebend- und 51% eine postmortale Spende erhalten (Seikaly et al., 2001). Lebendnierenspenden hatten über Jahrzehnte nur eine geringe Bedeutung in Deutschland. Seit 1990 zeigt sich in Deutschland ein schleichender Rückgang der Organspenden. Folge ist ein chronischer Mangel an Organen und ein weiteres Zunehmen der Wartezeit. Hiermit rückt die Lebendspende immer mehr in den Fokus der aktuellen Diskussion. 1991 betrug der Anteil an Lebendnierenspenden nur rund 3%, 2001 war er bereits auf 20% gestiegen (Lück et al., 2003). Im Jahr 2021 betrug der prozentuale Anteil an Nierenlebendspenden innerhalb Deutschlands ca. 24%. Bezogen auf den Standort Essen waren es 15,7% aller Nierenspenden (Deutsche Stiftung Organtransplantation, 2022). Im Jahr 2009 betrug der Anteil der Lebendnierenspenden bei Kinder im Durchschnitt 25-50% (Offner, 2009). Damit liegt das Kollektiv der hier vorliegenden Arbeit mit 6,4% auch innerhalb Deutschlands unter dem Durchschnitt der Anzahl an Lebendnierenspenden im Kindesalter. Es zeigt sich somit, dass das Patientenkollektiv dieser Arbeit von anderen Kollektiven in einigen Punkten abweicht und nicht generell als Standardkollektiv angesehen werden kann. Unsere Hypothesen und Vermutungen müssen damit nicht im Allgemeinen zutreffend sein und bleiben durch weitere Studien zu diskutieren.

Zu den Limitationen der Arbeit zählt, dass das hier verwendete Kollektiv mit 64 Patienten verhältnismäßig klein ist. Des Weiteren haben wir keine Daten bezüglich der Impftiter vor Transplantation vorliegen. Daher ist keine Aussage bezüglich eines Titerverlusts möglich. Die Daten und Quellen, die in dieser Arbeit verwendet wurden, beziehen sich nur auf die Antikörpermessung nach erfolgter Impfung. Eine Aussage oder ein Vergleich bezüglich Antikörpertitern nach natürlicher Infektion sind somit nicht möglich. Die zum Vergleich herangezogenen Quellen basieren zum großen Teil auf Messungen mittels ELISA oder EIA, obwohl der Neutralisationstest als Goldstandard gilt. Die vorliegende Arbeit vergleicht dagegen die Bestimmung von Titern mittels CMIA und FRNT. Damit beruhen die

Daten zum Teil auch auf Messungen mittels Neutralisationstests und können somit gegebenenfalls von den Angaben aus den Quellen abweichen.

In dieser Studie werden Lücken im Impfschutz gegen Masern, Mumps und Röteln bei Kindern nach Nierentransplantation aufgezeigt. Die Forschungen bezüglich Impfungen und Impftitern bei Kindern mit chronischer Niereninsuffizienz sowie vor und nach Nierentransplantation haben in den letzten Jahren zugenommen. Dieses Patientenkollektiv bedarf besonderer Aufmerksamkeit, da Impfungen wie die MMR-Impfung nach Transplantation bisher weiterhin kontraindiziert sind. Ob eine Lebendimpfung in Zukunft auch für Patienten unter Immunsuppression eine Präventionsmaßnahme darstellen könnte, bleibt zu eruieren. Bis dahin gilt die Komplettierung des Impfstatus bei Kindern vor Organtransplantation als einer der wichtigsten Pfeiler in der Prävention vor Infektionskrankheiten und deren Folgen. Jedoch bedarf es nicht nur der Aufmerksamkeit bezüglich des Impfstatus beim Patienten selbst, sondern auch bei Eltern, Geschwistern und dem weiteren sozialen Umfeld. Die in der direkten Umgebung dieser Patienten bestehende Herdenimmunität bietet einen wichtigen und nicht zu vernachlässigenden Schutz. Seit dem 01.03.2020 gilt in Deutschland das Masernschutzgesetz. Dies fordert für besondere Patientengruppen eine Nachweispflicht der Immunität gegen Masern. Ziel dieses Gesetzes ist die Steigerung der Durchimpfungsrate innerhalb der Bevölkerung zur Unterbrechung und Eindämmung der Viruszirkulation. Damit soll der Schutz von Personen, die nicht geimpft werden können, ermöglicht werden (Küpke et al., 2020). Es bleibt abzuwarten, ob dieses Gesetz zur Steigerung der Impfquoten, zur Verbesserung der Herdenimmunität und zur Elimination der Masern führt und damit einen Schutz für das Patientenkollektiv nierentransplantierte Kinder darstellen kann.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Die Nierentransplantation stellt im Kindesalter eine der wichtigsten therapeutischen Maßnahmen bei chronischer Niereninsuffizienz dar. Im Anschluss an eine erfolgreiche Transplantation ist eine immunsuppressive Therapie lebenslang notwendig. Hierdurch sind Präventionsmaßnahmen wie Lebendimpfungen nach Transplantation kontraindiziert. In dieser Arbeit wurden zwei gut etablierte Testverfahren, der Chemilumineszenz-Mikropartikel-Immunoassay (CMIA) und der *Foci* Reduktions Neutralisationstest (FRNT), bezüglich der Testung von Impfantikörpertitern bei Kinder nach Nierentransplantation verglichen. Hierbei stellt der Immunoassay das am weitesten verbreitete Testverfahren dar, da es kostengünstiger und weniger aufwendig ist. Im Gegensatz dazu gilt der Neutralisationstest als Goldstandard, da er die Gesamtheit der neutralisierenden Antikörper misst. Er wird jedoch nur in wenigen Referenzlaboren angewandt, da er technisch und zeitlich aufwendiger ist. Im vorliegenden Vergleich zeigen beide Testverfahren eine hohe Kongruenz bezüglich der Erkennung positiver und negativer Antikörpertiter. Beim genaueren Betrachten unterscheiden sich die Testverfahren allerdings in Bezug auf den jeweilig zu messenden Antikörpertiter. Es konnte mittels FRNT für Masernantikörper bei mehr Patienten ein ausreichender Titer bestimmt werden als mittels CMIA. Für Mumps und Röteln zeigte sich ein genau umgekehrtes Bild. Die Aussage der CMIA-Ergebnisse bezüglich einer bestehenden Immunität ist somit nur eingeschränkt bewertbar. In Einzelfällen scheint eine zusätzliche Testung mittels FRNT im Speziallabor indiziert. Insgesamt wiesen mittels FRNT weniger als 50% der Patienten einen ausreichenden Titer für Masern, Mumps und Röteln auf. Dies ist vermutlich zum einen auf die vor Transplantation bestehende chronische Niereninsuffizienz, welche mit einer reduzierten Immunreaktion einhergeht, sowie auf die lange bestehende Immunsuppression nach Transplantation zurückzuführen, zum anderen aber auf die unvollständige Grundimmunisierung gegen Masern, Mumps und Röteln vor Transplantation. Fast 20% des Kollektivs waren nicht nach den aktuellen Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) geimpft. Impfungen bei Kindern vor Transplantation sollten somit weiterhin zunehmend in den Fokus der betreuenden Ärzte rücken.

6 LITERATURVERZEICHNIS

1. Ahmed, A., Sahota, A., Stephenson, I., Brown, K. E., Tang, J. W. (2017): Measles – A tale of two sisters, vaccine failure, and the resurgence of an old foe. *J Infect* 74, 318-320.
2. Alexewicz, M., Klingelhöfer, D., Groneberg, D. A., Brüggmann, D., Bundschuh, M. (2016): Röteln. *Zentralblatt für Arbeitsmedizin, Arbeitsschutz und Ergonomie* 66, 117-128.
3. Amaral, S., Sayed, B. A., Kutner, N., Patzer, R. E. (2016): Preemptive kidney transplantation is associated with survival benefits among pediatric patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 90, 1100-1108.
4. Becker, J. U., Pape, L., Tönshoff, B. (2017). Nierentransplantation. In: J. Dötsch, L. T. Weber (Hrsg.): *Nierenerkrankungen im Kindes- und Jugendalter*. S. 243-274. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg
5. Charlton, C. L., Lai, F. Y., Dover, D. C. (2016): How to determine protective immunity in the post-vaccine era. *Hum Vaccin Immunother* 12, 903-906.
6. Chaves, T., Pereira, L., Santos, S. D. S., David-Neto, E., Lopes, M. (2008): Evaluation of the vaccination status in pediatric renal transplant recipients. *Pediatr Transplant* 12, 432-435.
7. Chinnakotla, S., Verghese, P., Chavers, B., Rheault, M. N., Kirchner, V., Dunn, T., Kashtan, C., Nevins, T., Mauer, M., Pruett, T., Kim, Y., Najera, L., Hanna, C., Kizilbash, S., Cook, M., Cisek, L. J., Gillingham, K., Yang, Y., Matas, A., Najarian, J. (2017): Outcomes and Risk Factors for Graft Loss: Lessons Learned from 1,056 Pediatric Kidney Transplants at the University of Minnesota. *J Am Coll Surg* 224, 473-486.
8. Cortina, G., Ojinaga, V., Zlamy, M., Giner, T., Riedl, M., Rauchenzauner, M., Entenmann, A., Müller, T. (2019): Vaccination Status in Pediatric Solid-Organ Transplant Recipients and Their Household Members. *Exp Clin Transplant* 17, 429-434.
9. Dehghani, S. M., Shakiba, M. A., Ziaeyan, M., Imanieh, M. H., Haghghat, M., Sedaghat, M., Alborzi, A., Malek-Hosseini, S. A. (2014): Evaluation of immunity status to routine vaccination in pediatric liver transplant candidates. *Turk J Gastroenterol* 25 Suppl 1, 26-31.
10. Deutsche Stiftung Organtransplantation. (2022). Statistiken zur Organtransplantation. 2022, Online-Publikation; <https://dso.de/organspende/statistiken-berichte/organtransplantation> (abgerufen am 03.10.2022)
11. Dharnidharka, V. R., Fiorina, P., Harmon, W. E. (2014): Kidney transplantation in children. *N Engl J Med* 371, 549-558.
12. Dimech, W., Grangeot-Keros, L., Vauloup-Fellous, C. (2016): Standardization of Assays That Detect Anti-Rubella Virus IgG Antibodies. *Clin Microbiol Rev* 29, 163-174.
13. Doerr, H. W. (2010): *Medizinische Virologie : Grundlagen, Diagnostik, Prävention und Therapie viraler Erkrankungen*, 115 Tabellen (2., komplett überarb. und erw. Aufl.). Stuttgart [u.a.]: Thieme, S. 435-444 und S. 531-554.

14. Doi, T., Kwon, H. J., Honda, T., Sato, H., Yoneda, M., Kai, C. (2016): Measles virus induces persistent infection by autoregulation of viral replication. *Sci Rep* 6, 37163.
15. Ehl, S. (2005): Immunologische Grundlagen der Impfung gegen Viren. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 153, 1111-1122.
16. Enders, M., Biber, M., Exler, S. (2016): Kinderkrankheiten und Schwangerschaft – Mumps, Masern und Röteln. *Der Gynäkologe* 49, 575-581.
17. Flynn, J. T., Frisch, K., Kershaw, D. B., Sedman, A. B., Bunchman, T. E. (1999): Response to early measles-mumps-rubella vaccination in infants with chronic renal failure and/or receiving peritoneal dialysis. *Adv Perit Dial* 15, 269-272.
18. Fox, T. G., Nailescu, C. (2019): Vaccinations in pediatric kidney transplant recipients. *Pediatr Nephrol* 34, 579-591.
19. Geary, D. F., Schaefer, F., (2008): *Comprehensive pediatric nephrology*. Philadelphia, Pa.: Elsevier Mosby, S. 695-990.
20. Genc, G., Ozkaya, O., Aygun, C., Yakupoglu, Y. K., Nalcacioglu, H. (2012): Vaccination status of children considered for renal transplants: missed opportunities for vaccine preventable diseases. *Exp Clin Transplant* 10, 314-318.
21. Griffin, D. E. (2016): The Immune Response in Measles: Virus Control, Clearance and Protective Immunity. *Viruses* 8
22. Gulleroglu, K., Baskin, E., Moray, G., Ozdemir, H., Arslan, H., Haberal, M. (2016): Rituximab Therapy and Infection Risk in Pediatric Renal Transplant Patients. *Exp Clin Transplant* 14, 172-175.
23. Hajj Hussein, I., Chams, N., Chams, S., El Sayegh, S., Badran, R., Raad, M., Gerges-Geagea, A., Leone, A., Jurjus, A. (2015): Vaccines Through Centuries: Major Cornerstones of Global Health. *Front Public Health* 3, 269.
24. Hatzinger, M., Stastny, M., Grützmaker, P., Sohn, M. (2016): Die Geschichte der Nierentransplantation. *Der Urologe* 55, 1353-1359.
25. Hauser, U. (2015): Labordiagnostik im Rahmen der Mutterschaftsvorsorge. *gynäkologie + geburtshilfe* 20, 27-30.
26. Höcker, B., Aguilar, M., Schnitzler, P., Pape, L., Bald, M., König, J., Marks, S. D., Genc, G., Büscher, A., Kemper, M. J., Billing, H., Pohl, M., Dello Strologo, L., Webb, N. J. A., Rieger, S., Mankertz, A., Krupka, K., Bruckner, T., Fichtner, A., Tönshoff, B. (2018): Vaccination titres pre- and post-transplant in paediatric renal transplant recipients and the impact of immunosuppressive therapy. *Pediatr Nephrol* 33, 897-910.
27. Hoes, J., Knol, M. J., Mollema, L., Buisman, A., de Melker, H. E., van der Klis, F. R. M. (2019): Comparison of antibody response between boys and girls after infant and childhood vaccinations in the Netherlands. *Vaccine* 37, 4504-4510.
28. Hogg, R. J., Furth, S., Lemley, K. V., Portman, R., Schwartz, G. J., Coresh, J., Balk, E., Lau, J., Levin, A., Kausz, A. T., Eknoyan, G., Levey, A. S. (2003): National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative clinical practice guidelines for chronic kidney disease in children and adolescents: evaluation, classification, and stratification. *Pediatrics* 111, 1416-1421.

29. Hviid, A., Rubin, S., Mühlemann, K. (2008): Mumps. *The Lancet* 371, 932-944.
30. Kaspar, C. D., Bholah, R., Bunchman, T. E. (2016): A Review of Pediatric Chronic Kidney Disease. *Blood Purif* 41, 211-217.
31. Koch, J., Takla, A. (2013): Effekte der Masern-Mumps-Röteln (MMR)-Impfung auf die Epidemiologie von Mumps in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 56, 1305-1312.
32. Koletzko, B. (2013): *Kinder- und Jugendmedizin* (14., vollständig aktualisierte Auflage). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, S. 489-491.
33. Kowalzik, F., Faber, J., Knuf, M. (2017): Korrelate für Infektionsschutz nach Impfung. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 165, 588-595.
34. Küpke, N., Matysiak-Klose, D., Siedler, A., Wiechmann, O., Diercke, M. (2020): Gesetz für den Schutz vor Masern und zur Stärkung der Impfprävention (Masernschutzgesetz). *Epidemiologisches Bulletin*, 3-5.
35. L'Huillier, A. G., Posfay Barbe, K. (2014): Live viral vaccines in transplanted patients. *Swiss Med Wkly* 144, w14005.
36. Lange-Sperandio, B., Dötsch, J. (2013): Chronische Niereninsuffizienz im Kindesalter. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 161, 988-994.
37. Lequin, R. M. (2005): Enzyme immunoassay (EIA)/enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). *Clin Chem* 51, 2415-2418.
38. Lück, R., Schrem, H., Neipp, M., Nashan, B., Klempnauer, J. (2003): Ein Vergleich zwischen den skandinavischen Ländern und Deutschland. *Der Chirurg* 6, 523.
39. Mankertz, A. (2014): S2k-Leitlinie - Labordiagnostik schwangerschaftsrelevanter Virusinfektionen (D. V. z. B. d. V. e. V. D. e. V. G. f. V. e. V. G. e.V.) Hrsg.). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
40. Mankertz, A., Beutel, U., Schmidt, F. J., Borgmann, S., Wenzel, J. J., Ziegler, P., Weissbrich, B., Santibanez, S. (2015): Laboratory-based investigation of suspected mumps cases submitted to the German National Reference Centre for Measles, Mumps, and Rubella, 2008 to 2013. *Int J Med Microbiol* 305, 619-626.
41. Martinez-Quintana, E., Castillo-Solorzano, C., Torner, N., Rodriguez-Gonzalez, F. (2015): Congenital rubella syndrome: a matter of concern. *Rev Panam Salud Publica* 37, 179-186.
42. Matevossian, E., Kern, H., Huser, N., Doll, D., Snopok, Y., Nahrig, J., Altomonte, J., Sinicina, I., Friess, H., Thorban, S. (2009): Surgeon Yurii Voronoy (1895-1961) - a pioneer in the history of clinical transplantation: in memoriam at the 75th anniversary of the first human kidney transplantation. *Transpl Int* 22, 1132-1139.
43. Matysiak-Klose, D., Santibanez, S., Mankertz, A., Siedler, A. (2021): Stand der Elimination der Masern und Röteln in Deutschland – erste erfreuliche Ergebnisse erzielt. 3--7.

44. Matysiak-Klose D, S. S. (2018): Aktuelle Epidemiologie der Masern in Deutschland. *Epidemiologisches Bulletin* 33, 325-330.
45. Morris, P. J. K., S. J. (2014): *Kidney transplantation : principles and practice* (7. ed.). Edinburgh [u.a.]: Saunders Elsevier.
46. Moss, W. J., Griffin, D. E. (2011): Measles. *The Lancet* 379, 153-164.
47. Nagy, J. (1999): A note on the early history of renal transplantation: Emerich (Imre) Ullmann. *Am J Nephrol* 19, 346-349.
48. National Kidney Foundation. (2006): KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for 2006 Updates: Hemodialysis Adequacy, Peritoneal Dialysis Adequacy and Vascular Access. *Am J Kidney Dis* 48, S1-S322.
49. Niehues, T., Bogdan, C., Hecht, J., Mertens, T., Wiese-Posselt, M., Zepp, F. (2017): Impfen bei Immundefizienz. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 60, 674-684.
50. Offner, G. (2009): Nierentransplantation bei Kindern. *Der Urologe* 48, 1464-1467.
51. Pape, L., Ahlenstiel, T. (2014): mTOR inhibitors in pediatric kidney transplantation. *Pediatr Nephrol* 29, 1119-1129.
52. Patel, L. N., Arciuolo, R. J., Fu, J., Giancotti, F. R., Zucker, J. R., Rakeman, J. L., Rosen, J. B. (2016): Mumps Outbreak Among a Highly Vaccinated University Community-New York City, January-April 2014. *Clin Infect Dis* 64, 408-412.
53. Patel, M. K., Goodson, J. L., Alexander, J. P., Jr., Kretsinger, K., Sodha, S. V., Steulet, C., Gacic-Dobo, M., Rota, P. A., McFarland, J., Menning, L., Mulders, M. N., Crowcroft, N. S. (2020): Progress Toward Regional Measles Elimination - Worldwide, 2000-2019. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 69, 1700-1705.
54. Poethko-Müller, C., Mankertz, A. (2012): Seroprevalence of measles-, mumps- and rubella-specific IgG antibodies in German children and adolescents and predictors for seronegativity. *PLoS One* 7, e42867.
55. Prelog, M., Pohl, M., Ermisch, B., Fuchshuber, A., Huzly, D., Jungraithmayr, T., Forster, J., Zimmerhackl, L. B. (2007): Demand for evaluation of vaccination antibody titers in children considered for renal transplantation. *Pediatr Transplant* 11, 73-76.
56. Ratnam, S., Gadag, V., West, R., Burris, J., Oates, E., Stead, F., Bouillianne, N. (1995): Comparison of commercial enzyme immunoassay kits with plaque reduction neutralization test for detection of measles virus antibody. *J Clin Microbiol* 33, 811-815.
57. Ricci, Z., Romagnoli, S., Ronco, C. (2016): *Renal Replacement Therapy*. *F1000Res* 5
58. Rieck, T., Feig, M., Eckmanns, T., Benzler, J., Siedler, A., Wichmann, O. (2014): Vaccination coverage among children in Germany estimated by analysis of health insurance claims data. *Hum Vaccin Immunother* 10, 476-484.
59. Rieck, T., Feig, M., Wichmann, O., Siedler, A. (2020): Impfquoten von Kinderschutzimpfungen in Deutschland—aktuelle Ergebnisse aus der RKI-Impfsurveillance.

60. Robert Koch-Institut. (2021): Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2020.
61. Robert Koch-Institut. (2022, 27.01.2022). Impfkalender 2022. 2022, Online-Publikation;
<https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/STIKO/Empfehlungen/Aktuelles/Impfkalender.html> (abgerufen am 28.09.2022)
62. Rocca, S., Santilli, V., Cotugno, N., Concato, C., Manno, E. C., Nocentini, G., Macchiarulo, G., Cancrini, C., Finocchi, A., Guzzo, I., Dello Strologo, L., Palma, P. (2016): Waning of vaccine-induced immunity to measles in kidney transplanted children. *Medicine (Baltimore)* 95, e4738.
63. Ronco, C., Ricci, Z. (2015): Pediatric continuous renal replacement: 20 years later. *Intensive Care Med* 41, 985-993.
64. Schaefer, B., Wühl, E. (2012): Educational paper: progression in chronic kidney disease and prevention strategies. *Eur J Pediatr* 171, 1579-1588.
65. Schmitt, C. (2016). Rötelnvirus. In: S. Suerbaum, G.-D. Burchard, S. H. E. Kaufmann, T. F. Schulz (Hrsg.): *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*. S. 475-477. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg
66. Schulman, S. L., Deforest, A., Kaiser, B. A., Polinsky, M. S., Baluarte, H. J. (1992): Response to measles-mumps-rubella vaccine in children on dialysis. *Pediatr Nephrol* 6, 187-189.
67. Seikaly, M., Ho, P. M., Emmett, L., Tejani, A. (2001): The 12th annual report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study: renal transplantation from 1987 through 1998. *Pediatr Transplant* 5, 215-231.
68. Shroff, R., Calder, F., Bakkaloğlu, S., Nagler, E. V., Stuart, S., Stronach, L., Schmitt, C. P., Heckert, K. H., Bourquelot, P., Wagner, A.-M. (2019): Vascular access in children requiring maintenance haemodialysis: a consensus document by the European Society for Paediatric Nephrology Dialysis Working Group. *Nephrology Dialysis Transplantation* 34, 1746-1765.
69. Speer, C. P. G., M. (2013): *Pädiatrie (4)*: Springer-Verlag.
70. Ständige Impfkommision, R. (2022): Empfehlungen der Ständigen Impfkommision (STIKO) beim Robert Koch-Institut 2022.
71. Ständige Impfkommision. (2020a): Empfehlungen der Ständigen Impfkommision (STIKO) beim Robert Koch-Institut 2020/2021. *Epidemiologisches Bulletin* 34, 1-68.
72. Ständige Impfkommision. (2020b): Mitteilung der Ständigen Impfkommision beim Robert Koch-Institut: Empfehlung und wissenschaftliche Begründung für die Angleichung der beruflich indizierten Masern-Mumps-Röteln-(MMR-) und Varizellen-Impfung. *Epidemiologisches Bulletin* 2020, 3--22.
73. Stein, K., Maruschke, M., Protzel, C., Hakenberg, O. (2014): Allogene Nierentransplantation. *Der Urologe* 53, 91-102.
74. Stern, A. M., Markel, H. (2005): The history of vaccines and immunization: familiar patterns, new challenges. *Health Aff (Millwood)* 24, 611-621.

75. Stöcker, W., Schlumberger, W. (2019). Neutralisationstest. In: A. M. Gressner, T. Arndt (Hrsg.): Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik. S. 1744-1745. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg
76. Strassburg, C. P., Bahr, M. J., Becker, T., Klempnauer, J., Manns, M. P. (2008): Fortschritte in der Immunsuppression. *Der Chirurg* 79, 149-156.
77. Su, S. B., Chang, H. L., Chen, A. K. (2020): Current Status of Mumps Virus Infection: Epidemiology, Pathogenesis, and Vaccine. *Int J Environ Res Public Health* 17
78. Suerbaum, S., Burchard, G.-D., Kaufmann, S. H. E., Schulz, T. F. (2016): Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie (8).
79. Thumfart, J., Querfeld, U., Müller, D. (2014): Pädiatrische Nephrologie. *Der Nephrologe* 9, 395-403.
80. Tönshoff, B., Billing, H., Rieger, S., Höcker, B. (2012): Nierentransplantation im Kindesalter. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 160, 335-342.
81. Tönshoff, B., David-Neto, E., Ettenger, R., Filler, G., van Gelder, T., Goebel, J., Kuypers, D. R., Tsai, E., Vinks, A. A., Weber, L. T., Zimmerhackl, L. B. (2011): Pediatric aspects of therapeutic drug monitoring of mycophenolic acid in renal transplantation. *Transplant Rev (Orlando)* 25, 78-89.
82. Tönshoff, B., Pape, L. (2013): Transplantationsstandards des Arbeitskreises „Nierentransplantation im Kindes- und Jugendalter“ der Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie (GPN) (Vol. 1). Aachen: Shaker Verlag.
83. Töpfer, G. (2019). Immunoassay Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik. S. 1226-1226: Springer
84. Twardowski, Z. (2006). Pathophysiology of peritoneal transport Peritoneal Dialysis: A Clinical Update. Vol. 150, S. 13-19: Karger Publishers
85. Vaidya, S. R., Kumbhar, N. S., Bhide, V. S. (2014): Detection of measles, mumps and rubella viruses by immuno-colorimetric assay and its application in focus reduction neutralization tests. *Microbiol Immunol* 58, 666-674.
86. Verolet, C. M., Posfay-Barbe, K. M. (2015): Live virus vaccines in transplantation: friend or foe? *Curr Infect Dis Rep* 17, 472.
87. Whiteman, M. C., Bogardus, L., Giacone, D. G., Rubinstein, L. J., Antonello, J. M., Sun, D., Daijogo, S., Gurney, K. B. (2018): Virus reduction neutralization test: A single-cell imaging high-throughput virus neutralization assay for dengue. *The American journal of tropical medicine and hygiene* 99, 1430-1439.
88. Wiedermann, U., Garner-Spitzer, E., Wagner, A. (2016): Primary vaccine failure to routine vaccines: Why and what to do? *Hum Vaccin Immunother* 12, 239-243.
89. WHO EpiBrief, A report on the epidemiology of selective vaccine-preventable diseases in the European Region World Health Organization Regional Office for Europe. (2020). WHO EpiBrief, A report on the epidemiology of selective vaccine-preventable diseases in the European Region (Vol. 2, pp. 1-8): World Health Organization Regional Office for Europe.

90. Zhang, H., Zheng, Y., Liu, L., Fu, Q., Li, J., Huang, Q., Liu, H., Deng, R., Wang, C. (2016): Steroid Avoidance or Withdrawal Regimens in Paediatric Kidney Transplantation: A Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. PLoS One 11, e0146523.

7 DARSTELLUNGSVERZEICHNIS

7.1 Tabellen

Tabelle 1: Stadieneinteilung der chronischen Niereninsuffizienz (Tabelle adaptiert nach (Hogg et al., 2003)).....	7
Tabelle 2: Ursachen des terminalen Nierenversagens im Kindes- und Jugendalter (Tabelle adaptiert nach (Lange-Sperandio & Dötsch, 2013), prozentuale Angaben).....	8
Tabelle 3: Reagenzintegrale mit genauen Inhaltsangaben (CMIA).....	36
Tabelle 4: Weitere verwendete Materialien (CMIA).....	37
Tabelle 5: Kontroll-Reagenzien mit genauen Inhaltsangaben (CMIA).....	37
Tabelle 6: Aufzählung eingesetzter Materialien (FRNT).....	38
Tabelle 7: Reagenzien und Inhaltsangaben (FRNT).....	39
Tabelle 8: Angesetzte Reagenzien mit Inhaltsangaben (FRNT).....	39
Tabelle 9: Grenzwerte Antikörperkonzentration für Masern und Bewertung.....	47
Tabelle 10: Spezifität und Sensitivität; Konfidenzintervall Masern.....	47
Tabelle 11: Grenzwerte Antikörperkonzentration für Mumps und Bewertung.....	48
Tabelle 12: Spezifität und Sensitivität; Konfidenzintervall Mumps.....	48
Tabelle 13: Grenzwerte Antikörperkonzentration für Röteln und Bewertung.....	48
Tabelle 14: Spezifität und Sensitivität; Konfidenzintervall Röteln.....	49
Tabelle 15: Angaben zum Patientenkollektiv (Anzahl mit prozentualem Anteil, Mittelwert \pm Standardabweichung (SD) und Verteilungsbreite).....	52
Tabelle 16: Grunderkrankungen der 64 untersuchten Patienten und deren Verteilung im Patientenkollektiv.....	53
Tabelle 17: Anzahl erfolgter Impfungen und deren prozentuale Verteilung im Kollektiv.....	54
Tabelle 18: Dialyseformen und deren prozentuale Verteilung im Kollektiv.....	54
Tabelle 19: Spendenform und deren prozentuale Verteilung im Kollektiv.....	54
Tabelle 20: Immunsuppressive Medikamente und deren prozentuale Verteilung im Kollektiv.....	55

7.2 Abbildungen

Abbildung 1: Liaison®XL CMIA Gerät, Institut für Virologie Universitätsklinikum Essen.....	40
Abbildung 2: Reagenz-Integral-Charge, LIAISON®Measles IgM.....	41
Abbildung 3: Reagenzien (CMIA).....	42
Abbildung 4: Eingeschobenes Reagenzintegral.....	43

Abbildung 5: Bildschirm LIAISON®XL	43
Abbildung 6: Innenansicht LIAISON®XL Gerät, Reaktionseinsätze	44
Abbildung 7: Starterreagenzien 1 und 2 im LIAISON®XL Gerät	45

7.3 Graphiken

Graphik 1: Überblick der Ergebnisse FRNT und CMIA für Masern (Anzahl der Patientenproben bezogen auf die 5 Kombinationen: FRNT und CMIA positiv, nur FRNT positiv, nur CMIA positiv, FRNT positiv und CMIA grenzwertig, FRNT und CMIA negativ)...	57
Graphik 2: Verhältnis Anzahl Patientenproben mit positivem FRNT zu Anzahl erhaltener Impfungen.....	58
Graphik 3: Verhältnis Anzahl Patientenproben mit negativem FRNT zu Anzahl erhaltener Impfungen.....	58
Graphik 4:Verhältnis Anzahl Patientenproben mit positivem CMIA zu Anzahl erhaltener Impfungen.....	59
Graphik 5: Verhältnis Anzahl Patientenproben mit grenzwertigem CMIA zu Anzahl erhaltener Impfungen.....	59
Graphik 6: Verhältnis Anzahl Patientenproben mit negativem CMIA zu Anzahl erhaltener Impfungen.....	60
Graphik 7: Überblick der Ergebnisse FRNT und CMIA für Mumps (Anzahl der Patientenproben bezogen auf die 5 Kombinationen: FRNT und CMIA positiv, nur FRNT positiv, nur CMIA positiv, FRNT positiv und CMIA grenzwertig, FRNT und CMIA negativ)...	61
Graphik 8: Verhältnis Anzahl Patientenproben mit positivem FRNT zu Anzahl erhaltener Impfungen.....	62
Graphik 9: Verhältnis Anzahl Patientenproben mit negativem FRNT zu Anzahl erhaltener Impfungen.....	62
Graphik 10: Verhältnis Anzahl Patientenproben mit positivem CMIA zu Anzahl erhaltener Impfungen.....	63
Graphik 11: Verhältnis Anzahl Patientenproben mit negativem CMIA zu Anzahl erhaltener Impfungen.....	63
Graphik 12: Überblick der Ergebnisse FRNT und CMIA für Röteln (Anzahl der Patientenproben bezogen auf die 6 Kombinationen: FRNT und CMIA positiv, nur FRNT positiv, nur CMIA positiv, FRNT positiv und CMIA grenzwertig, FRNT und CMIA negativ, zu wenig Material).....	65
Graphik 13: Verhältnis Anzahl Patientenproben mit positivem FRNT zu Anzahl erhaltener Impfungen.....	65

Graphik 14: Verhältnis Anzahl Patientenproben mit negativem FRNT zu Anzahl erhaltener Impfungen.....	66
Graphik 15: Verhältnis Anzahl Patientenproben mit positivem CMIA zu Anzahl erhaltener Impfungen.....	66
Graphik 16 Verhältnis Anzahl Patientenproben mit grenzwertigem CMIA zu Anzahl erhaltener Impfungen.....	67
Graphik 17: Verhältnis Anzahl Patientenproben mit negativem CMIA zu Anzahl erhaltener Impfungen.....	67

8 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ARPKD	Autosomal-rezessive polyzystische Nierenerkrankung
ATGAM	Anti-Thymozyten-Antikörper
AU	<i>Antibody units</i>
BSA	<i>Body surface area</i>
Bzw.	Beziehungsweise
°C	Grad Celsius
ca.	Circa
CAKUT	<i>Congenital anomalies of the kidneys and urinary tract</i>
CKD	<i>Chronic Kidney Disease</i>
cm ²	Quadratcentimeter
CMIA	Chemilumineszenz-Mikropartikel-Immunoassay
CNI	Chronische Niereninsuffizienz
CsA	Cyclosporin A
CD	<i>Cluster of Differentiation</i>
dl	Deziliter
EBV	Epstein-Barr-Virus
EDTA	<i>Ethylenediaminetetraacetic acid</i>
ELISA	<i>Enzyme-linked immunosorbent assay</i>
etc.	<i>Et cetera</i>
DNA	<i>Desoxyribonucleic acid</i>
FRNT	Foci Reduktions Neutralisationstest
FSGN	Fokal segmentale Glomerulonephritis
g	Gramm
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
Ggf.	Gegebenenfalls
hCMV	Humanes Cytomegalie Virus
HD	Hämodialyse
HHT	Hämagglutinationshemmtest
hHV	Humanes Herpesvirus
HLA	Humanes Leukozytenantigen
HPV	Humanes Papillomavirus
HSV	Herpes Simplex Virus
HUS	Hämolytisch-urämisches Syndrom
IE	Internationale Einheiten

IgG	Immunglobulin G
IgM	Immunglobulin M
IU	<i>International unit</i>
kg	Kilogramm
LED	<i>Light emitting Diode</i>
mg	Milligramm
MHC	<i>Major Histocompatibility Complex</i>
min	Minute
ml	Milliliter
mM	Millimolar
MMF	Mycophenolat Mofetil
MMR	Masern-Mumps-Röteln
mTor	<i>Mammalian target of rapamycin</i>
m ²	Quadratmeter
n.Chr.	nach Christus
nm	Nanometer
NAPRKTCS	<i>North American Pediatric Renal Kidney Transplant Cooperative Study</i>
NT	Neutralisationstest
NTX	Nierentransplantation
PAMPS	<i>Pathogen-associated molecular patterns</i>
PBS	<i>Phosphate buffert saline</i>
PRR	<i>Pattern recognition-receptor</i>
PD	Peritonealdialyse
PTLD	Posttransplantationsproliferative Erkrankung
RKI	Robert Koch-Institut
RNA	<i>Ribonucleic acid</i>
RT-PCR	<i>Reverse transcription polymerase chain reaction</i>
RUL	<i>Relative light Units</i>
SSPE	Subakut sklerosierende Panenzephalitis
SSW	Schwangerschaftswoche
STIKO	Ständige Impfkommission
TNF α	Tumornekrosefaktor α
μ l	Mikroliter
UV	Ultraviolett
USV	Unterbrechungsfreie Stromversorgung
v.Chr.	Vor Christus

VUR	Vesikoureteraler Reflux
VZV	Varizella-Zoster-Virus
WHO	<i>World Health Organization</i>
z.B.	Zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem

9 DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mir die Vollendung meiner Promotion ermöglicht haben:

Zunächst möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Peter F. Hoyer für die Möglichkeit danken, in seiner Abteilung meine Promotionsarbeit anfertigen zu können.

Mein besonderer Dank gilt Frau Dr. med. Melanie Fiedler und Herrn Dr. med. Metin Cetiner für die durchweg hervorragende Betreuung. Sie standen mir von Anfang an jederzeit mit vielen Anregungen, fruchtbaren Gesprächen und hilfreichen Hinweisen zur Seite. Ohne ihre Hilfe wäre diese Arbeit so nicht möglich gewesen.

Insbesondere möchte ich mich auch bei meinen Eltern Eckhard und Sabine Ottow, meinem Bruder Sebastian Ottow und meiner Schwägerin Anne Bäro, meinem Bruder Morten Ottow, meinem Onkel und meiner Tante Klaus und Birgitt Ottow, meiner Tante Christine Mann und meinem Opa Hans-Dieter Mann für ihre uneingeschränkte, unermüdliche, liebevolle und vielseitige Unterstützung während meines Studiums und beim Schreiben dieser Doktorarbeit bedanken.

Des Weiteren möchte ich mich bei all meinen Freunden bedanken, die mich stets motiviert haben.

10 LEBENS LAUF

Der Lebenslauf ist aus Gründen des Datenschutzes nicht enthalten.