

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

**Aus der chirurgischen Abteilung des akademischen Lehrkrankenhauses
Klinikum rechts der Isar**

(Direktor: Univ.-Prof. Dr. H. Friess)

Langzeitanalyse des Eurotransplant Senior Programms

- eine retrospektive Studie -

Nina Susanne Elfinger

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der
Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen
Grades eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzer:

Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. R. B. Brauer

2. Univ.-Prof. Dr. Dr. h. c. U. Heemann

Die Dissertation wurde am 17.08.2011 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 07.03.2012 angenommen.

Abkürzungsverzeichnis	4
1 Einleitung	5
1.1 Entwicklung der Nierentransplantation	5
1.2 Physiologische Veränderungen der Niere, Niereninsuffizienz und Nierenersatztherapie	9
1.2.1 Veränderungen der Niere im Alter	9
1.2.2 Niereninsuffizienz und Nierenersatztherapie	10
1.3 Nierentransplantation: Abstoßungen und ATG-Therapie	13
1.3.1 Abstoßungsreaktionen	13
1.3.2 HLA-Typisierung	15
1.3.3 Immunsuppression	16
1.3.4 Die Prüfsubstanz: Antithymozyten Globulin (ATG)	16
1.4 Nierentransplantation: Vergabeverfahren	19
1.4.1 Das Eurotransplant Kidney Allocation System (ETKAS)	19
1.4.2 Das Eurotransplant Senior Programm (ESP)	19
1.4.3 Das ESP im Vergleich mit dem ETKAS	23
1.5 Fragestellung	24
2 Material und Methoden	25
2.1 Studiendesign	25
2.1.1 Studienaufbau und Studienziel	25
2.1.2 Festlegung der Ausschlusskriterien	26
2.1.3 Erfassung der Zielkriterien	27
2.1.4 Aufzeichnung klinisch relevanter Nebenkriterien	30
2.2 Studienrelevante Medikation	32
2.3 Statistische Verfahren	33
2.3.1 Statistische Maßzahlen	33
2.3.2 Statistische Testverfahren	33
2.3.3 Graphische Darstellungen	34
3 Ergebnisse	35
3.1 Analyse der Eurotransplant Senior Programm-Gruppe	35
3.1.1 Empfängerkollektiv	35
3.1.2 Spenderkollektiv	37

3.1.3 Transplantationsergebnisse	38
3.1.4 ATG-Induktionstherapie	43
3.1.5 Analyse des Transplantat- und Patientenüberlebens	44
3.2 Vergleich der Untergruppen der Spendernieren im ESP	49
3.3 Vergleich der ESP-Gruppe mit der Kontrollgruppe	58
3.3.1 Vergleich der Patientenkollektive	58
3.3.2 Vergleich der Ischämiezeiten	62
3.3.3 Vergleich der verzögerten Organfunktion (DGF)	63
3.3.4 Vergleich der Abstoßungsreaktionen	64
3.3.5 Vergleich des Transplantat- und Patientenüberlebens	69
4 Diskussion	74
5 Zusammenfassung	86
6 Literaturverzeichnis	88
7 Abbildungsverzeichnis	95
8 Tabellenverzeichnis	98
9 Anhang: Signifikanzanalysen	100
10 Danksagung	104

Abkürzungsverzeichnis

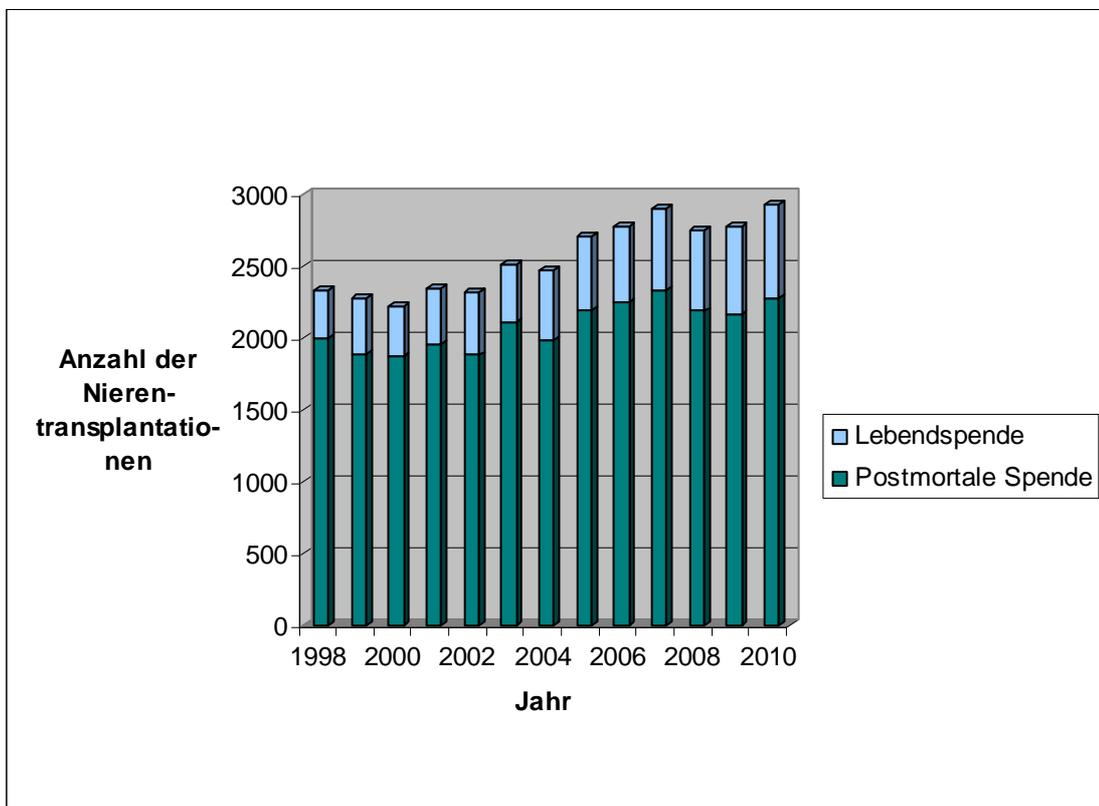
ALG:	Antilymphozyten Globulin
ATG:	Antithymozyten Globulin
BUN:	blood urea nitrogen (Harnstoff-N)
CD:	Cluster of Differentiation
CTLA-4-Ig:	Cytotoxic T-lymphocyte antigen 4-immunglobulin
DGF:	delayed graft function (Verzögerte Organfunktion)
DSO:	Deutsche Stiftung Organtransplantation
ESP:	Eurotransplant Senior Programm
ETKAS:	Eurotransplant Kidney Allocation System
GFR:	glomeruläre Filtrationsrate
HLA:	humanes Leukozytenantigen
KIZ:	kalte Ischämiezeit
MHC:	Major Histocompatibility Complex
MMF:	Mykophenolat-Mofetil
SAP:	Systems, Applications and Products
SD:	standard deviation (Standardabweichung)
TH1-Zellen:	T-Helferzellen Typ 1
WIZ:	warme Ischämiezeit

1 Einleitung

1.1 Entwicklung der Nierentransplantation

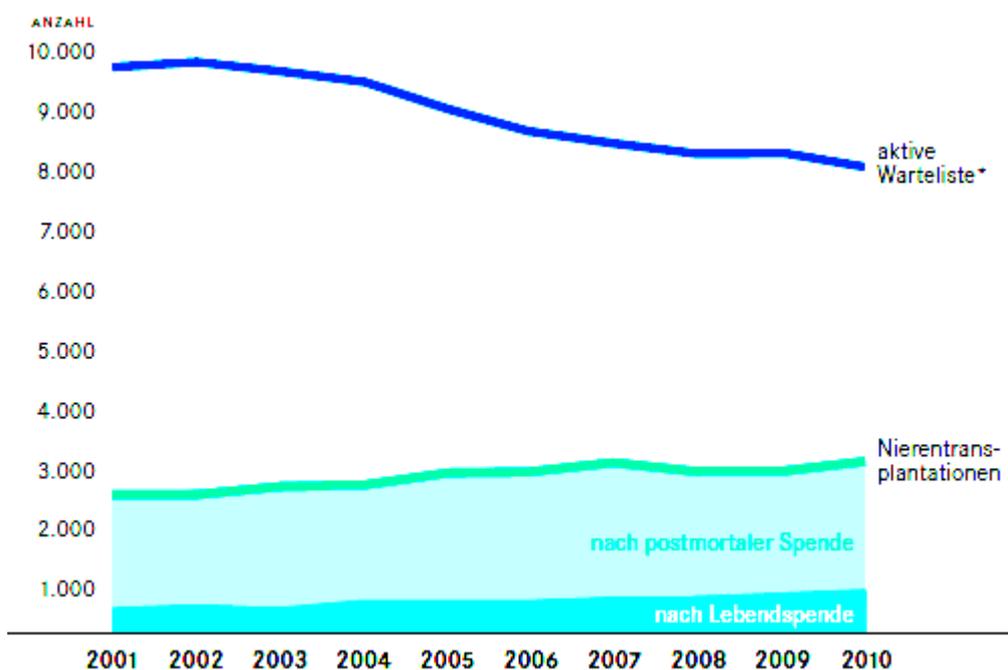
Von 1963 bis 2010 sind in Deutschland 68.263 Nieren transplantiert worden. Somit ist bis heute die Nierentransplantation, mit einem Anteil von 66 %, die häufigste aller Organtransplantationen [8].

Seit den 1960`er Jahren ist die Anfrage nach einem geeigneten Organ ständig gestiegen. Dies erklärt sich durch Zunahme von Gesellschaftskrankheiten, wie Diabetes mellitus oder Hypertonie, und durch den demografischen Wandel, der auch die Zahl von Nierenerkrankungen stetig ansteigen ließ. Seit den 1990`er Jahren stagniert jedoch das Organangebot [8, 24, 47, 71]. Wie in Grafik 1 veranschaulicht, zeigte sich zwischen 1998 und 2010, trotz leichtem Aufwärtstrend bei der Lebendspende, eine nahezu gleich bleibende Anzahl der postmortalen Spenden [8].



Grafik 1: Anzahl der Nierentransplantationen pro Jahr im Zeitraum zwischen 1998 und 2010, aufgeteilt nach Lebend- und postmortale Spende. Man erkennt die relative Stagnation der postmortalen Spenden. [Modifiziert nach Blome et al. 2011 [8]].

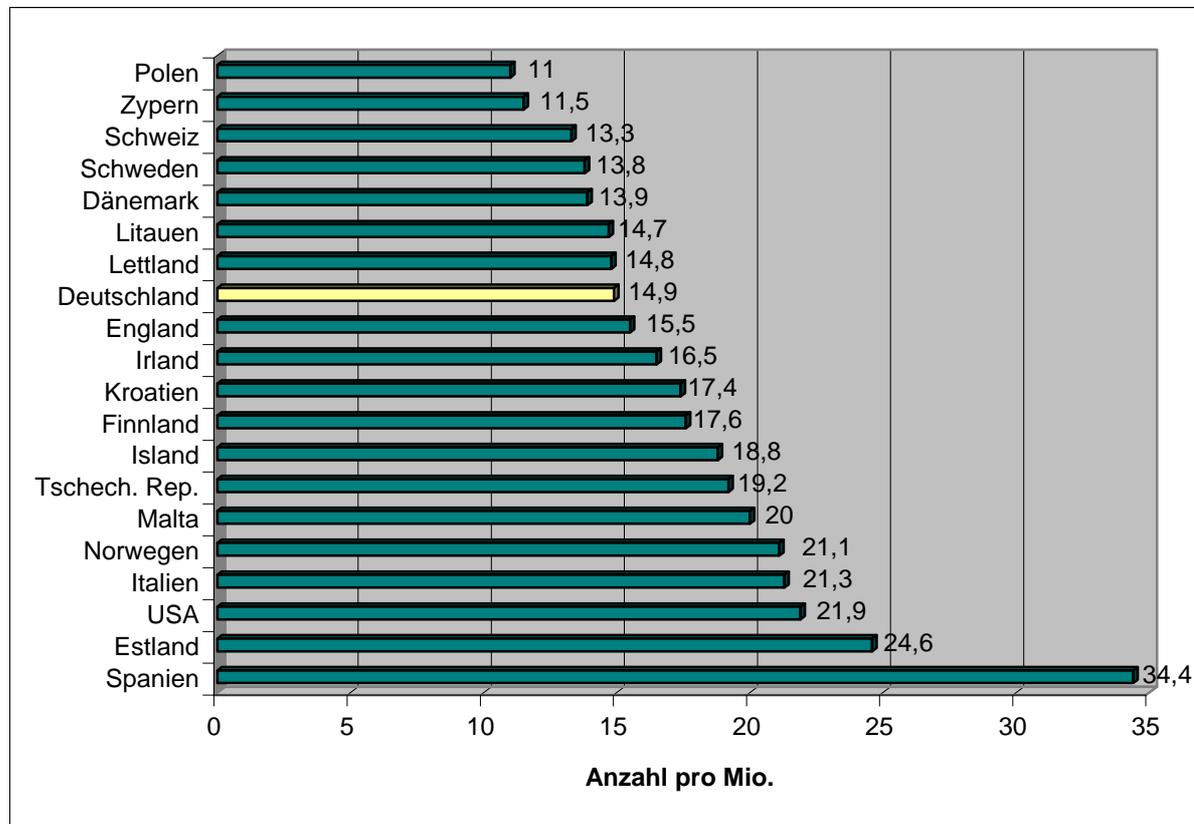
Die sich daraus ergebende deutliche Kluft zwischen Angebot und Nachfrage wird in Grafik 2 ersichtlich [8].



Grafik 2: Verlaufskurven der Anzahl der Nierentransplantationen und der Patienten auf der aktiven Warteliste. (* Patienten, die zur Transplantation angemeldet waren und bei denen keine momentanen gesundheitlichen Kontraindikationen gegen eine Transplantation sprachen.) Hier ist die Kluft zwischen Angebot und Nachfrage deutlich erkennbar. [Modifiziert nach Blome et al. 2011 [8]]

Im Jahre 2010 wurden in Deutschland 2.937 Patienten transplantiert, während die Warteliste über 8.000 Dialysepatienten umfasste [8, 20]. Dies hat Auswirkungen auf die Wartezeit, denn durchschnittlich muss ein Patient fünf bis sechs Jahre auf ein entsprechendes Organ warten [20].

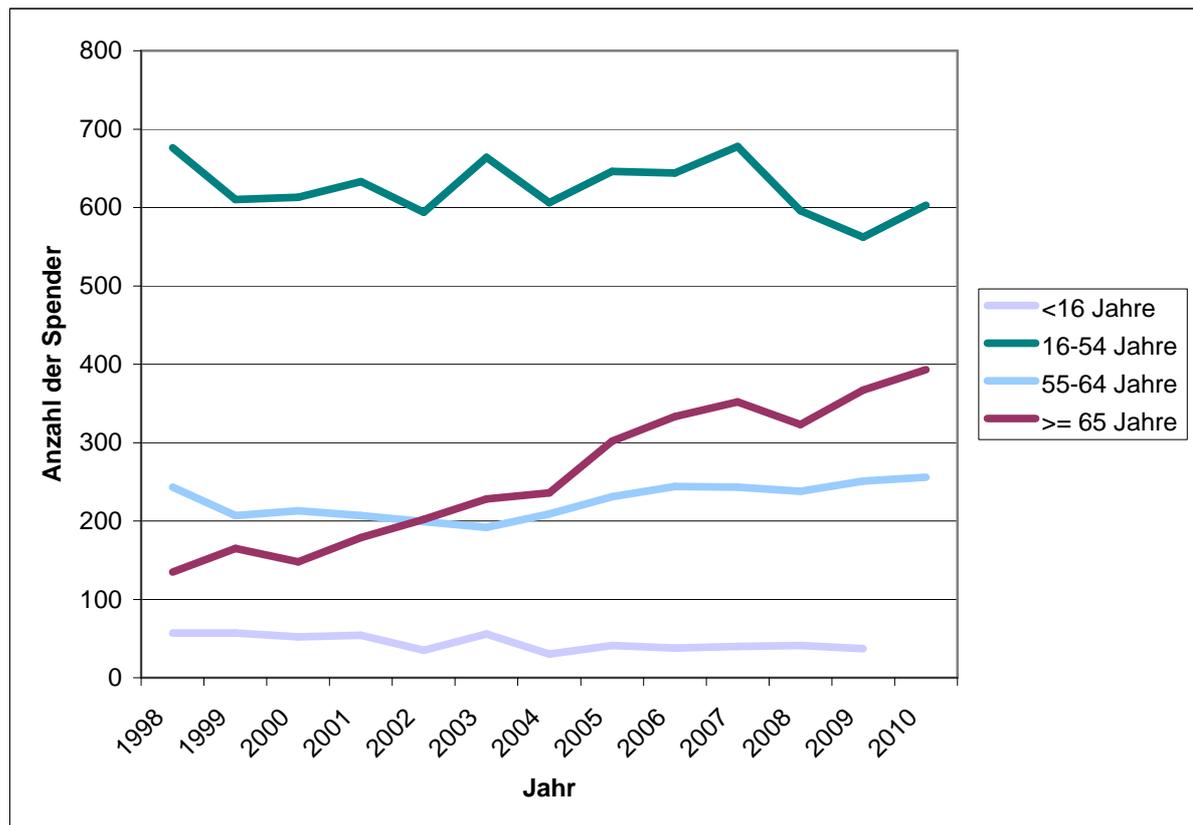
Im internationalen Vergleich hinsichtlich der Anzahl der postmortalen Organspenden liegt Deutschland im unteren Bereich. Somit wird deutlich, dass es durchaus möglich sein sollte den Organpool zu erweitern (Grafik 3) [8].



Grafik 3: Internationaler Vergleich der Anzahl der postmortalen Organspender im Jahre 2009. Während hier Spanien der Spitzenreiter ist liegt Deutschland im unteren Bereich. [Modifiziert nach Blome et al. 2011 [8]]

Eine Erhöhung der Spenderbereitschaft wäre möglicherweise durch einen Wechsel in den gesetzlichen Grundregeln der Organvergabe, das heißt z.B. von der Zustimmungs- in die Widerspruchsregelung, erreichbar. In Deutschland wird die Organspende nach der Zustimmungsregelung organisiert. Dies bedeutet, dass jeder, der Organe spenden will, sich klar dafür aussprechen muss, z.B. mit einem Organspendepass. Spanien als Spitzenreiter in dieser Statistik lässt wie Österreich, Luxemburg, Polen, Portugal, Slowakei, Slowenien, Tschechien und Ungarn bei der Organspende die Widerspruchsregelung gelten. Hier ist jeder in der Bevölkerung, der sich nicht ausdrücklich dagegen ausgesprochen hat, automatisch Organspender [19].

Eine andere Möglichkeit das Angebot zu erhöhen, ist eine Lockerung der Zulassungskriterien für Spender, wie z.B. durch Verwendung von Organen über 65-Jähriger. In den letzten Jahren kam es zum zunehmenden Einsatz dieser marginalen Organe. Grafik 4 verdeutlicht den steigenden Anteil über 65-jähriger Spender der letzten zehn Jahre. [8]



Grafik 4: Anteil der Organspender in den einzelnen Altersgruppen von 1998–2010 in Deutschland. Während die anderen Altersklassen nahezu stagnierten, nahm die Anzahl der über 65-jährigen Organspender um fast 300 % zu. [Modifiziert nach Blome et al. 2011 [8]]

1.2 Physiologische Veränderungen der Niere, Niereninsuffizienz und Nierenersatztherapie

1.2.1 Veränderungen der Niere im Alter

Bei der Niere treten im Alter vermehrt anatomische und funktionelle Veränderungen auf [57, 71]. Diese haben ihre Grundlage entweder in einem natürlichen Involutionsprozess oder sind das Resultat pathologischer Prozesse, wie Ischämie oder Infektion [49, 50]. In ihrer Gesamtheit sind die Gründe für die Veränderungen vielfältig und noch nicht vollständig geklärt [49]. Sicher ist jedoch, dass es zusätzlich Risikofaktoren, wie Diabetes mellitus, Hypertonie und Dyslipidämie sowie Rauchen und Inaktivität, gibt. Auch pränatale und kongenitale Faktoren können zur Abnahme der Nierenfunktion beitragen [24].

Diese progressiven Veränderungen äußern sich anatomisch in einer Abnahme des Nierenparenchyms, vor allem im Rindbereich, durch eine Sklerose der Glomerula und Atrophie der Tubuli [50, 57]. Bei einem 70-Jährigen sind die Nephrone gegenüber einem 30-Jährigen durchschnittlich um 35 % reduziert [56]. Durch die Verringerung der funktionellen Einheiten nimmt auch die Funktionsfähigkeit der Niere ab, z.B. den Harn dem Bedarf entsprechend ausreichend zu konzentrieren bzw. zu verdünnen. Daher steigen die Konzentrationen der harnpflichtigen Substanzen im Körper an und er kann weniger flexibel pH-Verschiebungen entgegen wirken [24, 38, 53, 57, 66].

Die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) nimmt ab dem 40. Lebensjahr jährlich um ca. 1 ml/min/1,73 m² ab [50, 71]. Somit hat ein 70-Jähriger physiologischerweise nur noch eine GFR von ca. 90 ml/min/1,73 m². Zudem kommt es im Alter zu Veränderungen der Nierengefäße, z.B. einer Intimafibrosierung, welche durch Begleiterkrankungen wie Diabetes mellitus oder Hypertonie noch verstärkt werden [24, 38, 45, 71]. Dies führt zu einer Abnahme der Nierendurchblutung mit einer daraus folgenden geringeren Filtration und einer sekundären Hypertonie, und zum anderen zu einer eingeschränkten Anpassungsfähigkeit auf einen eventuell gesteigerten Blutbedarf [57, 66]. Des Weiteren kommt es im Alter zu einer herabgesetzten Elimination endogener oder exogener Substanzen, wie z.B. Pharmaka [24]. Auch die

endokrinologische Funktion der Niere, mit ihrer Vitamin D-Produktion, dem Renin-Angiotensin-Aldosteron-System und die Reaktionsfähigkeit auf das Antidiuretische Hormon, kann betroffen sein. Diese Altersveränderungen treten individuell unterschiedlich auf [71].

Einen Anhaltspunkt zur Funktionsfähigkeit der Niere liefert der Kreatinin-Wert. Beweisen lassen sich die Veränderungen jedoch nur durch histologische Untersuchungen.

1.2.2 Niereninsuffizienz und Nierenersatztherapie

Bei einer verstärkten Abnahme der Nierenfunktion spricht man definitionsgemäß von der Niereninsuffizienz. Man unterscheidet zwischen der akuten und der chronischen Form der Niereninsuffizienz. Bei der akuten Niereninsuffizienz stellt die Niere plötzlich ihre Funktion ein. Dies kann Folge eines Traumas oder eines systemischen Geschehens (z.B. Blutdruckabfall, Ischämie) sein und ist prinzipiell reversibel. Die chronische Form äußert sich durch langsames Fortschreiten und irreversible Schädigung mit progressivem Absinken der GFR. Anhand der GFR lässt sich die chronische Niereninsuffizienz in fünf Stadien einteilen (siehe Tabelle 1) [36].

Tabelle 1: Verschiedene Stufen der Niereninsuffizienz [36].

Stadium	GFR (ml/min/1,73m ²)	Bezeichnung
1	≥ 90	Nierenschädigung bei normaler Nierenfunktion
2	60-89	Nierenschädigung mit milder Niereninsuffizienz
3	30-59	moderate Niereninsuffizienz
4	15-29	schwere Niereninsuffizienz
5	<15	Nierenversagen

In den letzten Jahren sind Inzidenz und Prävalenz der chronischen Niereninsuffizienz, auf Grund der Langlebigkeit von Patienten mit chronischen Erkrankungen (z.B. Hypertonie, Diabetes) und der Zunahme von Diabetes mellitus, kontinuierlich gestiegen [47]. So liegt die Prävalenz eines über 65-Jährigen für die chronische Niereninsuffizienz des Stadiums drei und vier bei 20,6 % [47].

Die häufigsten Ursachen für die chronische Niereninsuffizienz sind die diabetische Glomerulosklerose, vaskuläre Erkrankungen und primäre bzw. sekundäre Glomerulonephritiden [48].

Die chronische Niereninsuffizienz ist ein progressiver Prozess, der, unabhängig von ihrer Grunderkrankung, in einer terminalen Niereninsuffizienz mit Nierenversagen endet. Dieses ist definiert als eine beginnende Dialysepflicht des Patienten bei Absinken der Nierenleistung auf 15 % der Norm oder darunter, was einer GFR von 15 ml/min/1,73 m² entspricht [48]. Pathophysiologisch lässt sich diese Progression der Niereninsuffizienz, mit zunehmender Tubulusatrophie und Glomerulosklerose, durch verschiedene Mechanismen erklären (siehe Tabelle 2) [3, 4, 6, 7, 14, 32, 33, 40, 41, 51, 59, 73-75, 83, 84].

Tabelle 2: Ursachen der Progression der Niereninsuffizienz [3, 4, 6, 7, 14, 32, 33, 40, 41, 51, 59, 73-75, 83, 84].

Pathomechanismus	Folge
aktiviertes Renin-Angiotensin-Aldosteron-System	glomeruläre Hypertonie, Fibrose
Hypoxie	freie Radikale, Tubulusatrophie
gestörter Mineralstoffwechsel	vaskuläre Kalzifizierung
steigender oxidativer Stress	Glykolisierung, Hypoxie
systemische Hypertonie	glomeruläre Hypertonie
gestörte Replikationsfähigkeit/ Reparationsmechanismen	fehlende Regenerierung
Entzündungsprozesse	Hypoxie, oxidativer Stress, Fibrose

Kommt es zum Nierenversagen, steigen die harnpflichtigen Substanzen bis zur Intoxikation an. Die Regulation des Säure-Base-, Elektrolyt- und Wasserhaushalts wird gestört, was eine Hyperkaliämie, Hyperphosphatämie, Urämie, Azidose oder Überwässerung zur Folge hat [47]. Als Konsequenz dieser metabolischen Entgleisungen haben Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz eine jährliche Mortalitätsrate von 25 % [52, 59, 68].

Die Dialyse als Nierenersatztherapie erlaubt es die Funktion der Niere bis zu einem gewissen Grad zu imitieren. Sie ist ein lebensrettendes Verfahren, kann jedoch auf lange Sicht gesehen die Funktion der Niere nicht ersetzen. Dies ist die Folge der unzureichenden Abfilterung toxischer Stoffe aufgrund einer suboptimalen Permeabilität der Dialysemembran sowie der begrenzten Zeitdauer jeder Dialysesitzung, um die Lebensqualität zu wahren.

Das Zusammenspiel toxischer Substanzen (z.B. Homocystein, asymmetrisches Dimethylarginin), chronischer Anämie, vermehrter reaktiver Sauerstoffradikale, Inflammationsprozesse, Veränderungen im Elektrolyt- und Wasserhaushalt sowie entzündlicher Gefäßveränderungen und -verkalkungen führt auf Dauer zu einer erhöhten Morbidität und Mortalität [3, 4, 6, 7, 14, 32, 33, 40, 41, 51, 59, 73-75, 83, 84]. Die häufigsten Todesursachen sind Infektionen, Abbruch der Dialyse und kardiale Ereignisse [55].

Heute stellt die Nierentransplantation, mit einem Zugewinn an Lebenszeit von durchschnittlich drei Jahren bei einem Patienten älter als 65 Jahre, die wichtigste Therapiealternative zur Dialyse bei Niereninsuffizienz dar [80]. Damit gilt wegen der Wiederherstellung der körperlichen Leistungsfähigkeit, der verbesserten Lebensqualität und sozialen Integration der Betroffenen die Nierentransplantation als zu erstrebendes Therapieziel bei chronischer Niereninsuffizienz. Auch der finanzielle Faktor spielt eine Rolle, denn auf lange Sicht gesehen ist eine Transplantation volkswirtschaftlich günstiger als die Dialyse [54].

1.3 Nierentransplantation: Abstoßungen und ATG-Therapie

Durch den herrschenden Organmangel ist es wichtig, einer transplantierten Niere eine möglichst lange Funktion zu gewährleisten. Dies wird ermöglicht mittels des präoperativen Abgleichs humaner Leukozytenantigene (HLA) von Spender und Empfänger und der Minimierung der Abstoßungsreaktionen durch adäquate Immunsuppression.

1.3.1 Abstoßungsreaktionen

Diagnostisch zeigt sich die Abstoßungsreaktion einerseits durch unspezifische Symptomatik mit Fieber, Schmerzen im Transplantatbereich, Gewichtszunahme und andererseits durch spezifische Symptomatik mit steigendem Serumkreatinin, Hyperkaliämie, sinkender Clearance, Proteinurie, vermindertem Harn-Natrium, vermindertem renalen Blutfluss sowie histologisch in einer Transplantatbiopsie. Da die Abstoßung auch fokal sein kann, ist eine negative Biopsie nicht beweisend [82]. Die Abstoßungsreaktion kann in drei Gruppen unterteilt werden: die hyperakute, akute und chronische Abstoßung. Diese unterscheiden sich hinsichtlich zellulärer oder humoraler Beteiligung und des zeitlichen Auftretens [82]. Die häufigste Art der Abstoßungsreaktion ist die akute zelluläre Abstoßung.

Hyperakute Abstoßung

Die hyperakute Abstoßung findet innerhalb von Minuten bis Stunden nach der Transplantation statt. Hier greifen beim vorsensibilisierten Empfänger zytotoxische HLA-Antikörper die HL-Antigene des Transplantats an. Eine zweite Möglichkeit ist, dass Isoagglutinine des Empfängers mit den Blutgruppenantigenen der Spenderniere bei ABO-Inkompatibilität reagieren. In beiden Fällen kommt es zur Komplementaktivierung und Fibrinablagerung mit Gefäßverschluss und Zellzerstörung. Um das Risiko der hyperakuten Abstoßung zu mindern, wird Blutgruppen-übereinstimmend transplantiert und zudem vor einer Transplantation ein Crossmatch durchgeführt, welches existierende Antikörper nachweist. Therapeutisch kann in dieser Phase nicht adäquat eingegriffen werden, was letztendlich die Transplantatentfernung bedeutet [13, 69, 82].

Akute Abstoßung

Von einer akuten Abstoßung spricht man in einem Zeitrahmen von ein bis vier Wochen nach Transplantation. Hier unterscheidet man zwei verschiedene Mechanismen. Zum einen die akut humorale Abstoßung, bei der zytotoxische HLA-Antikörper die HLA-Proteine des Transplantats angreifen. Dieser Mechanismus entspricht prinzipiell dem einer hyperakuten Abstoßung, nur liegt bei der akuten Abstoßung keine Vorsensibilisierung vor. Die Folgen sind vergleichbar mit denen bei der hyperakuten Abstoßung. Zum anderen gibt es die akute zelluläre Abstoßung. Hier findet eine interstitielle Lymphozyteninfiltration (auch Makrophagen, Granulozyten, Plasmazellen) statt, welche eine direkte Schädigung der Tubuluszellen zur Folge hat. Therapeutisch wird in der Phase der akuten Abstoßung hochdosiertes Methylprednisolon eingesetzt und/oder die Immunsuppression adäquat umgestellt.

Eine Sonderform der akuten Abstoßung, die so genannte akzelerierte Abstoßung, tritt bereits zwei bis fünf Tage nach Transplantation auf. Physiologische Grundlage sind hier zytotoxische T-Lymphozyten oder vorsensibilisierte Antikörper. Diese Abstoßung ist häufig therapieresistent, gelegentlich wirken jedoch Methylprednisolon oder die antilymphozytären Antikörper Antilymphozyten-Globulin (ALG) und Orthoclone 3 (OKT3) [13, 69, 82].

Chronische Abstoßung

Die chronische Abstoßung entwickelt sich über Monate bis Jahre nach der Transplantation. Dabei wandern Cluster of Differentiation 4 (CD4)-positive T-Helferzellen Typ 1 (TH1-Zellen) in die Gefäßwände, was wiederum zu einer Stimulation der Makrophagen und Endothelzellen mit chronischer Entzündung führt. Als Folge kommt es zur vaskulären Fibrose und zu interstitiellen, glomerulären Läsionen. Auf Grund der chronischen Entwicklung ist auch diese Phase häufig therapieresistent. Hier kann aber das Transplantatversagen durch Steigerung der Dosis der Immunsuppressiva, durch Methylprednisolon oder ALG hinausgezögert werden [13, 69, 82].

1.3.2 HLA-Typisierung

Chromosom 6 und 15 sind Träger der Gene für den Major Histocompatibility Complex (MHC), der beim Menschen als HLA bezeichnet wird. Jeder Mensch besitzt drei Gene für MHC-1-Proteine (HLA-A, HLA-B, HLA-C) und drei Paare von Genen für die aus zwei Untereinheiten bestehenden MHC-2-Proteine (HLA-DR, HLA-DQ, HLA-DP). Für die meisten dieser Gene gibt es zahlreiche Allele (z.B. HLA-B: >350, HLA-DR α : >300), was eine Vielzahl an Kombinationsmöglichkeiten zulässt. Der daraus resultierende individuelle Satz an Antigenen stellt die Grundlage für Abstoßungsreaktionen nach Transplantation dar. Um diese Abstoßungen zu minimieren, werden in einem Standardverfahren vor der Transplantation Spender und Empfänger HLA-typisiert und folgend abgeglichen [22]. Bei der Typisierung unterscheidet man prinzipiell vier Methoden: serologische, biochemische, zellvermittelte und molekulargenetische Untersuchungen. Da bei der Transplantation im Speziellen der Zeitfaktor eine große Rolle spielt, rücken zunehmend die serologischen Methoden zugunsten der schnelleren DNA-Analyse mittels Polymerasekettenreaktion in den Hintergrund [46, 81]. Bei der Typisierung gilt, umso höher die Übereinstimmung der HLA-Proteine, desto geringer wird die Wahrscheinlichkeit der Abstoßung und damit des Transplantatverlusts [16]. Zudem wird vor der Transplantation eine HLA-Sensibilitätsprüfung (PRA, engl. panel reactive antibody) durchgeführt, welche das Risiko für eine spätere Abstoßungsreaktion aufgrund der mit dem Test detektierbaren, gegen HLA gerichteten Immunität aufzeigt [22].

Bei der Argumentation gegen die HLA-übereinstimmende Transplantatvergabe wird angeführt, dass Patienten mit einem seltenen HLA-Muster längere Wartezeiten auf ein Transplantat in Kauf nehmen müssen. Weiter kommt es durch den Abgleich zu einer Zeitverzögerung mit längerer kalter Ischämiezeit (KIZ) für das Organ, die durch einen eventuell folgenden längeren Transportweg bei überregionaler Verteilung noch zunehmen kann. Mittels der neueren molekulargenetischen Diagnostikmethoden konnte jedoch der Zeitfaktor bei Vergabe in den letzten Jahren minimiert werden (persönliches Gespräch mit Eurotransplant, Stand: 31.01.2011).

1.3.3 Immunsuppression

Die Entdeckung immunsuppressiver Therapeutika ist maßgeblich am Erfolg der Transplantationsmedizin beteiligt. Derzeit werden diese Pharmaka zur Induktions-, Erhaltungs- oder Abstoßungstherapie eingesetzt. Als immunsuppressive Substanzen unterscheidet man verschiedene Stoffklassen: Glukokortikoide, kleinmolekulare Pharmaka (z.B. Tacrolimus, Cyclosporin, Sirolimus, Mycophenolat-Mofetil (MMF), Leflunomide, Azathioprine) und proteinreiche Pharmaka. Letztere lassen sich wiederum in drei Gruppen unterteilen, und zwar in depletierende Antikörper (z.B. Antithymozyten-Globulin (ATG), Muromonab-CD3, Alemtuzumab, Rituximab), nicht depletierende Antikörper und Fusionsproteine (z.B. Daclizumab, Basiliximab, Cytotoxic T-lymphocyte antigen 4-immunglobulin (CTLA-4-Ig)) sowie intravenöse Immunglobuline [34].

Alle Substanzen greifen im Immunsystem ein, indem sie zum einen die B- oder T-Lymphozyten direkt schädigen oder zum anderen deren Signaltransduktion (darunter Signalwege der Aktivierung und Proliferation) blockieren [34].

1.3.4 Die Prüfsubstanz: Antithymozyten Globulin (ATG)

Bereits seit dem Beginn der 1970`er Jahre wird ATG als Immunsuppressivum im Rahmen der Organtransplantation eingesetzt [67].

Zur Herstellung von ATG werden Pferde oder Kaninchen mit menschlichen Thymozyten immunisiert. Die gebildeten Antikörper sind vor allem gegen T-Lymphozyten gerichtet. Man unterscheidet vom ATG noch das ALG, welches ein weiteres Wirkspektrum besitzen soll [65]. In der Praxis werden der Begriff ALG und ATG jedoch meist synonym verwendet [65].

Einen Überblick über die in einer ATG Charge enthaltenen Immunglobuline findet man in Tabelle 3.

Tabelle 3: Zusammensetzung einer Charge eines polyklonalen ATG [10, 11, 37, 61, 62, 64]

Antikörper gegen	Oberflächenantigen
T-Lymphozyten	CD 2, 3, 4, 5, 8, 25, CTLA 4
aktivierte B-Lymphozyten	CD 19, 20, 21
Adhäsionsmoleküle	CD 11a, 18
Monozyten, natürliche Killerzellen, Transduktionsmoleküle	CD 45
zellunspezifische Marker	Beta2-Microglobulin, HLA-DR

In Deutschland zugelassen sind folgende Pharmaka: das Lymphoglobulin®, das Thymoglobulin® sowie das ATG-Fresenius® [60]. Diese sind in ihrer T-Zell-depletierenden Wirkung ähnlich, unterscheiden sich jedoch stark in ihrer Wirkung auf natürliche Killerzellen. Die Auswirkung des unterschiedlichen Zielzellrepertoires der Präparate ist Gegenstand derzeitiger Forschung [60].

Einsatz

Aus immunologischer Sicht ist es sinnvoller eine Immunantwort im Vorfeld zu verhindern, als dann einzuschreiten, wenn sie bereits stattgefunden hat, bzw. gerade abläuft. Deshalb findet ATG als Induktionstherapeutikum Verwendung, das heißt zeitlich parallel zur Organtransplantation. Sinnvollerweise wird ATG schon vor der eigentlichen Transplantation gegeben, da es bereits im Moment der Vaskularisierung des Organs zum ersten Kontakt zwischen Empfänger-T-Lymphozyten und Transplantatantigenen kommt [67].

ATG wird darüber hinaus auch als Therapeutikum bei der akuten Abstoßung initial oder bei Steroidresistenz eingesetzt. Nachdem diese Arbeit die Induktionstherapie zum Thema hat, soll im Folgenden nur noch darauf eingegangen werden [65].

Klinische Ergebnisse

Idealerweise sollte eine Induktionstherapie bei möglichst geringen unerwünschten Wirkungen und Kosten einen positiven Effekt auf die Transplantatfunktion und das Transplantatüberleben haben [43].

Klinisch ist eine Verringerung einer verzögerten Organfunktion und einer Abstoßung anzustreben ohne Einschränkungen in der Lebensqualität. In der Literatur tauchen hinsichtlich der Anzahl der Abstoßungen unter ATG-Therapie unterschiedliche Werte auf [67, 78]. Während das Dreijahresüberleben des Transplantats sowie das des Patienten durch ATG tendenziell positiv beeinflusst wird, ist beim Einjahresüberleben des Transplantats die Wirkung von ATG umstritten [39, 67, 78].

1.4 Nierentransplantation: Vergabeverfahren

1.4.1 Das Eurotransplant Kidney Allocation System (ETKAS)

Die allogene Nierentransplantation stellt das Therapieverfahren der Wahl bei terminaler Niereninsuffizienz dar. Bei der Transplantation unterscheidet man prinzipiell zwischen einer Lebendnierenspende und einer postmortalen Spende. Letztere macht mit circa 2/3 den größeren Anteil aus. Die Spenderorgane werden von Eurotransplant, einer gemeinnützigen Stiftung, innerhalb der Benelux-Länder, Deutschlands, Österreichs, Sloweniens und Kroatiens, verteilt [20].

Eurotransplant vergibt die Organe nach den Regeln des „Eurotransplant Kidney Allocation Systems“ (ETKAS) gemäß Blutgruppen- und HLA-Kompatibilität, Wartezeit, Entfernung zwischen Spenderkrankenhaus und Empfängerkrankenhaus, Dringlichkeit, nationaler Austauschrate sowie dem Alter. Die Altersgrenze für den Empfänger, die bei 65 Jahren liegt, verschiebt sich ständig weiter nach oben, da das biologische Alter eine wachsende Rolle spielt. Die Altersgrenze für den Spender liegt in diesem Programm bei unter 65 Jahren [22].

1.4.2 Das Eurotransplant Senior Programm (ESP)

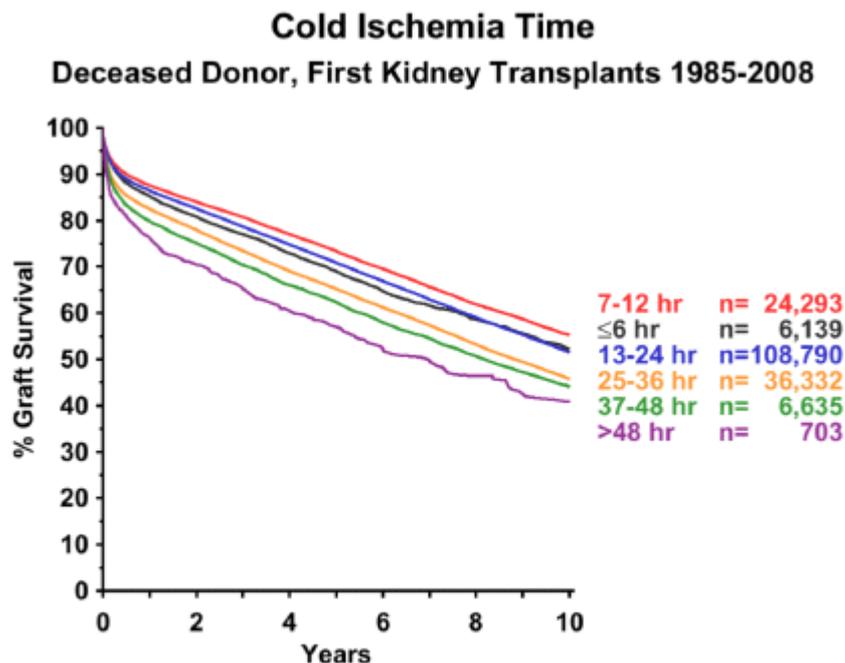
Der Organbedarf steigt stärker an als das Angebot, somit stehen immer weniger geeignete Transplantate zur Verfügung. Leidtragende sind vor allem ältere Patienten, da diese in der Präferenzliste des ETKAS weit hinten stehen, obwohl der Organbedarf am größten ist und sie ein besonders hohes Risiko haben im Verlauf der Dialysetherapie zu versterben [30].

Daher wurde 1999 für Patienten ab 65 Jahre ein Sonderprogramm von Eurotransplant entworfen, das so genannte „Eurotransplant Senior Programm“ (ESP), welches erweiterte Zulassungskriterien für Spender zulässt. Das Spezielle an diesem Programm ist das hohe Spenderalter ab 65 Jahre, der fehlende HLA-Abgleich sowie eine kürzere KIZ der Organe, da dieses Verfahren auf lokaler Ebene stattfindet [30]. ESP wurde primär dazu ins Leben gerufen, um den Spender- und damit den Organpool zu erweitern. In diesem Programm ist mit einer verkürzten

Wartezeit auf ein Organ, nämlich von zwei bis drei Jahren im Vergleich zu fünf bis sechs Jahren im ETKAS Programm zu rechnen [20]. Eine verkürzte Wartezeit bedeutet weniger Zeit an der Dialyse. Dies verlängert das Patientenüberleben um ca. drei Jahre (65–69-jährige Patienten) bzw. ein Jahr (70–74-jährige Patienten) im Vergleich zur Fortführung der Dialyse; außerdem geht es mit einer verbesserten Lebensqualität einher. Des Weiteren ergibt sich ein positiver Effekt auf das Transplantatüberleben [2, 30]. Somit liegt das Zehnjahres-Transplantatüberleben bei Patienten, die nie an der Dialyse waren, bei 69 % im Vergleich zu 39 % bei Patienten, die im Zeitraum 24 Monate vor Transplantation dialysiert wurden [2].

Das zentrale Problem im ESP besteht darin, dass die Nieren älterer Spender oft anatomisch und funktionell vorgeschädigt sind und somit häufig geringere Kompensationsfähigkeiten für immunologische (Abstoßungsreaktionen) und nichtimmunologische (z.B. Calcineurininhibitor-Toxizität, Hypertonie, lange KIZ usw.) Schädigungen besitzen [35]. Dies stellt ein erhöhtes Risiko für eine chronische Allograft-Nephropathie dar [2].

Die nichtimmunologischen Schädigungen sollten durch die verkürzte KIZ minimiert werden [30]. Positive Folgen dieser verkürzten KIZ sind z.B. eine verringerte verzögerte Organfunktion [44] sowie ein verbessertes Langzeitüberleben des Transplantats (siehe Grafik 5).

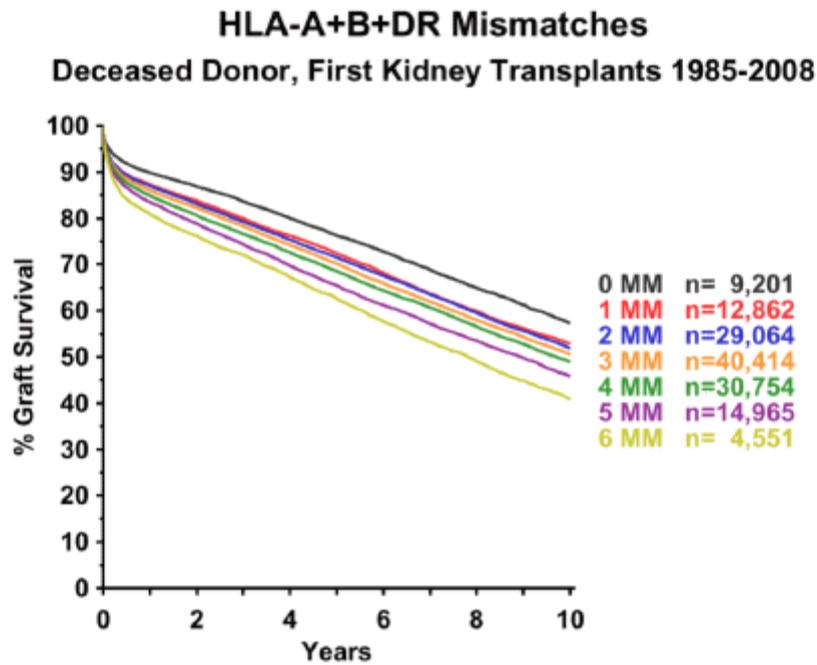


CTS Collaborative Transplant Study

K-81101-0810

Grafik 5: Transplantatüberleben in Abhängigkeit von der Länge der kalten Ischämiezeit (KIZ). Bei zunehmender KIZ verringert sich das Transplantatüberleben. [Modifiziert nach Collaborative Transplant Study 2011 [17]]

Um eine möglichst rasche Transplantation mit kurzer KIZ zu gewährleisten wird im ESP die HLA-Kompatibilität, welche im ETKAS Programm eine zentrale Rolle spielt, nicht berücksichtigt. Wie in Grafik 6 jedoch ersichtlich ist, hat die Anzahl der Abweichungen im HLA-System zwischen Spender und Empfänger (Mismatch) einen deutlichen Einfluss auf das Langzeitüberleben des Transplantats. Je größer die Anzahl der Mismatches, desto eher kommt es zu Abstoßungsreaktionen mit folgendem akuten oder chronischen Transplantatversagen. Der fehlende HLA-Abgleich im ESP gründet in der Annahme, dass alte Organe eine geringere Immunogenität besitzen und ältere Empfänger weniger immunkompetent sind [12, 30, 76]. Diese Gegebenheit sollte in Kombination mit der verkürzten KIZ eine ausreichende Organfunktion gewährleisten.



CTS Collaborative Transplant Study

K-21101-0810

Grafik 6: Transplantatüberleben in Abhängigkeit von der Anzahl der HLA-Mismatches. Die Anzahl der Mismatches korrelierte umgekehrt proportional mit dem Transplantatüberleben. [Modifiziert nach Collaborative Transplant Study 2011 [16]]

Eine weitere Besonderheit alter Patienten ist eine erhöhte allgemeine Morbidität, hervorgerufen durch z.B. kardiovaskuläre Erkrankungen oder periphere Durchblutungsstörungen, welche das Risiko einer Operation erhöht [42]. Deshalb ist die Überlebenschance des älteren Patienten im ersten Jahr post transplantationem geringer als die der Dialysepatienten [80]. Danach nimmt sie aber kontinuierlich zu [30]. Das Diabetes-, Osteonekrose- und Infektionsrisiko ist jedoch nach einer Transplantation im Vergleich zur Dialyse aufgrund der dann notwendigen lebenslangen Immunsuppression erhöht [79].

Bis zum Jahre 2009 wurden insgesamt 4.300 Nieren nach dem ESP vergeben, 3.600 davon in Deutschland (persönliche Kommunikation mit Eurotransplant, Stand: 20.01.2010). Von 1999 bis 2006 ergab sich ein Anstieg des Anteils von transplantierten Organen mit erweiterten Spenderkriterien von 11 % auf 29 % [28]. Auch der Anteil älterer Empfänger (über 65-Jährige) nahm seit der Einführung des ESP stetig zu (siehe Grafik 4) [27].

1.4.3 Das ESP im Vergleich mit dem ETKAS

Da es fallspezifisch bei einem 65-jährigen Patienten zu entscheiden gilt, an welchem Vergabeverfahren er teilnimmt, ist es wichtig um deren Vor- und Nachteile zu wissen (persönliche Kommunikation mit Eurotransplant, Stand: 31.01.2011) (Tabelle 4).

Tabelle 4: Vor- und Nachteile von ETKAS und ESP bei einem 65-jährigen Patienten [22].

	ETKAS	ESP
Vorteile	<ul style="list-style-type: none"> • HLA-Abgleich • junges, gesundes Transplantat 	<ul style="list-style-type: none"> • kürzere Wartezeit • kürzere KIZ • höhere Chancen als älterer Patient ein Organ zu erhalten
Nachteile	<ul style="list-style-type: none"> • lange Wartezeit dadurch längere Zeit an der Dialyse mit negativen Effekt auf das Transplantat • lange KIZ • Bevorzugung jüngerer Empfänger (<16 Jahre) 	<ul style="list-style-type: none"> • altes evtl. schon vorgeschädigtes Transplantat • fehlender HLA-Abgleich

Die Gegenüberstellung beider Programme zeigt im ESP stets eine geringere KIZ [5, 23, 26, 27, 29, 72] mit vergleichbarer verzögerter Organfunktion (engl. delayed graft function, DGF) [9, 23, 26, 27, 29, 72]. Ein weites Spektrum findet sich bei der Analyse der akuten Organabstoßungen, tendenziell zeigt sich jedoch dass es im ESP gehäuft zu Abstoßungsreaktionen kommt [9, 26, 27, 29, 72]. Diese Beobachtung spricht gegen die Hypothese einer geringeren Immunkompetenz im Alter. Bei der Analyse hinsichtlich Transplantatüberleben sind die Untersuchungen zum Teil uneinheitlich [2, 5, 15, 26, 27]. Die Tendenzen sprechen jedoch für ein vergleichbares Transplantatüberleben zwischen ETKAS und ESP. Untersuchungen bezüglich des Patientenüberlebens erbrachten im ESP im Schnitt etwas schlechtere Ergebnisse als im ETKAS Programm [2, 5, 26, 27, 29, 30].

1.5 Fragestellung

Um das Organangebot zu erhöhen und auch älteren Patienten, deren Lebenserwartung begrenzt ist, eine möglichst frühzeitige Transplantation zu ermöglichen, wurde 1999 das „Eurotransplant Senior Programm“ (ESP) ins Leben gerufen. Durch eine Erweiterung der Zulassungskriterien für Spender, unter anderem den Verzicht auf einen HLA-Abgleich, stehen mehr Transplantate zur Verfügung, woraus eine verkürzte Wartezeit resultiert [26-28]. Ein über 65-jähriger Patient kann nun alternativ zum normalen Vergabeschema in das ESP eingetragen werden (persönliche Kommunikation mit Eurotransplant, Stand: 31.01.2011).

Nach über zehn Jahren Erfahrung mit dem ESP finden sich in der Literatur kontroverse Ergebnisse hinsichtlich des Outcomes [9, 15, 25-27]. Somit sollte in der vorliegenden retrospektiven Untersuchung ein Überblick über Kurz- und Langzeitergebnisse des ESP an der chirurgischen Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München geschaffen werden. Neben der direkten Analyse der ESP-Gruppe wurden die ESP-Patienten mit einem Kollektiv älterer Patienten (über 60 Jahre), die HLA-übereinstimmend mit Organen unter 65-jähriger Spender transplantiert worden waren, verglichen.

Im Einzelnen sollten folgende Fragen beantwortet werden:

- Stellt das ESP eine gute Alternative zur HLA-übereinstimmenden Nierentransplantation im Alter dar?
- Wirkt sich die vorliegende HLA-Inkompatibilität trotz vermeintlich herabgesetzter Immunkompetenz im Alter negativ auf das Langzeitüberleben des Transplantats aus?
- Wie verhält es sich mit der Inzidenz und Häufigkeit der Abstoßungsreaktionen bei HLA-Inkompatibilität?
- Wie ist das Patientenüberleben bei älteren Patienten nach Transplantation einer „jungen“ oder „alten“ Niere?
- Hat die ATG-Induktionstherapie bei Patienten ohne HLA-Abgleich einen positiven Einfluss auf eine mögliche Abstoßungsreaktion und damit auf das Transplantatüberleben?

2 Material und Methoden

<h3>2.1 Studiendesign</h3>

2.1.1 Studienaufbau und Studienziel

Es wurden retrospektiv Daten von 142 Patienten erhoben, die im Zeitraum vom 22. September 1993 bis zum 17. März 2008 im Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München transplantiert wurden. Von den 142 Patienten fielen 96 in die ESP-Gruppe und 46 Patienten in die ETKAS-Gruppe, welche als Kontrollgruppe definiert wurde. Als Datengrundlage diente zum einen die elektronische Datenbank von Eurotransplant (ENIS) und das Systems, Applications and Products (SAP)-System des Klinikums rechts der Isar, zum anderen die Patientenakten des Klinikums rechts der Isar sowie die der Dialysezentren. Als Datenquellen für die Langzeitanalyse dienten vor allem eine intensive telefonische und persönliche Recherche in Dialysezentren in ganz Bayern, Gespräche mit Ärzten und betreuenden Pflegern sowie Kontakte mit den jeweiligen Hausärzten und den Patienten selbst.

ESP- und Kontrollgruppe

Die Patienten der ESP-Gruppe erhielten die Transplantate nach den Regeln des Eurotransplant Senior Programms. Über 65-jährige Patienten erhielten ein Transplantat eines verstorbenen, ebenfalls über 65-Jährigen im regionalen Vergabeschema ohne HLA-Abgleich. Diese 96 Patienten wurden über einen durchschnittlichen Zeitraum von 1093 Tagen (=3,00 Jahre) (standard deviation/Standardabweichung (SD) 2,32 Jahre, Minimum 3 Tage, Maximum 8,72 Jahre) beobachtet. Die erste Transplantation in dieser Gruppe erfolgte am 05. Juli 1999, die letzte am 17. März 2008. Der individuelle Transplantationstag war der Beginn der Beobachtungszeit. Das Ende des Beobachtungszeitraums war der 1. Juni 2008 bzw. das vorzeitige Verscheiden des Patienten.

Innerhalb der ESP-Gruppe wurden zur genaueren Analyse des Transplantatüberlebens Untergruppen nach dem Spender- bzw. Transplantatalter von 65-74 Jahre und 75-87 Jahre gebildet.

Als Kontrollgruppe dienten 46 Patienten die zwischen 22. September 1993 und 17. März 2008 nach den Kriterien des Eurotransplant Kidney Allocation Systems transplantiert wurden. In diesem regulären Vergabeverfahren wurden HLA-kompatibel Nieren unter 65-jähriger Spender transplantiert. Das minimale Empfängeralter wurde auf 60 Jahre festgelegt. Der Beobachtungszeitraum dieser Patienten wurde wie beim ESP definiert und erstreckte sich über durchschnittlich 2277 Tage (=6,24 Jahre) (SD 4,17 Jahre, Minimum 198 Tage, Maximum 14,70 Jahre).

Die genannten Gesamtzahlen der zwei Vergleichsgruppen spiegeln nur die Zahlen des gesamten Kollektivs wider. Aufgrund unvollständiger Datensätze ist es in den einzelnen Analysen jedoch zu abweichenden Gesamtzahlen gekommen.

Ziel der Studie war es einen Überblick über die Ergebnisse des ESP am Klinikum rechts der Isar zu schaffen, insbesondere hinsichtlich des Langzeittransplantat- und Patientenüberlebens. Des Weiteren sollte auch die Wirksamkeit der ATG-Induktionstherapie bezüglich Transplantatabstoßung und -überleben untersucht werden. Ob das ESP für die Patienten gewinnbringend ist konnte dabei am besten durch einen Vergleich mit dem bisherigen Vergabeschema, dem ETKAS, dargestellt werden.

2.1.2 Festlegung der Ausschlusskriterien

ESP-Gruppe:

- Alter der Empfänger <65 Jahre (ein Patient wurde trotz seiner 63 Jahre in das Programm aufgenommen)
- Alter der Spender <65 Jahre
- Empfänger von Lebendspenden
- Nierenvergabe nach den ETKAS-Kriterien

Kontrollgruppe:

- Alter der Empfänger <60 Jahre
- Empfänger von Lebendspenden
- Nierenvergabe nach den ESP-Kriterien

2.1.3 Erfassung der Zielkriterien

Zur Analyse der Erfolgsaussichten des ESP, sowie des Einflusses der ATG-Induktionstherapie, wurden folgende Daten erhoben:

- KIZ
- Wartezeit
- Diurese: erste Stunde postoperativ
- Diurese: 24 Stunden postoperativ
- Restdiurese: 24 Stunden postoperativ
- ATG-Induktionstherapie
- akute Abstoßungsreaktionen: histologisch gesichert
- akute Abstoßungsreaktionen: klinischer Verdacht
- Kreatininmessungen:
 - vor der Transplantation
 - erster Tag postoperativ
 - Entlassung
 - ein Monat nach Entlassung
 - sechs Monate postoperativ
 - zwölf Monate postoperativ
 - Tod
 - Transplantatversagen
- Harnstoff-N (engl. blood urea nitrogen/BUN)-Messungen
 - vor der Transplantation
 - erster Tag postoperativ
 - Entlassung
 - ein Monat nach Entlassung
 - sechs Monate postoperativ
 - zwölf Monate postoperativ

-
- Tod
 - Transplantatversagen
 - DGF
 - Transplantatverlust
 - Zeitraum bis zum Versagen
 - Ursache
 - Patientenüberleben
 - Zeitraum bis zum Tod
 - Ursache
 - Tod mit funktionierendem Transplantat
 - Tod mit nicht mehr funktionierendem Transplantat

Untergruppenanalyse innerhalb der ESP-Gruppe hinsichtlich Transplantatüberleben und:

- Geschlecht
- Empfängeralter
- Wartezeit
- Indikationen für die Nierentransplantation
- KIZ
- Todesursachen des Spenders
- Kreatininwert des Spenders
- Harnstoff-N-Wert des Spenders
- DGF
- akute Abstoßungsreaktionen
- Ursachen des Transplantatverlusts

Der Vergleich der ESP- und der Kontrollgruppe fand statt anhand folgender Parameter:

- Geschlecht
- Wartezeit
- Alter
- KIZ

- DGF
- akute Abstoßungsreaktionen
- Transplantatverlust
- Patientenüberleben

Die DGF wurde dadurch definiert, dass mindestens eine Dialysetherapie in den ersten sieben Tagen postoperativ stattfinden musste. Bei den akuten Abstoßungsreaktionen (mit/ohne folgendem Transplantatverlust) unterschied man die histologisch durch Biopsie gesicherte Abstoßungsreaktion (unabhängig vom Schweregrad) sowie die klinisch festgestellte Abstoßungsreaktion, welche ex juvantibus (Therapie mit Cortison) diagnostiziert wurde. Klinisch zeigten sich diese Abstoßungsreaktionen durch Symptome wie Schmerzen, Gewichtszunahme oder Fieber (alles mit oder ohne Blutbildveränderungen wie steigendes Serumkreatinin oder Kalium), sowie durch eine sinkende GFR und durch Urinveränderungen wie Proteinurie oder vermindertes Harn-Natrium. Die Abstoßungshäufigkeit stellte die Zusammenfassung aller klinisch diagnostizierten und histologisch gesicherten Abstoßungsreaktionen pro Patient dar. Die Abstoßungsrate hingegen beantwortete die Frage, ob ein Patient in der Beobachtungszeit eine Abstoßungsreaktion (gleich ob histologisch oder klinisch diagnostiziert) hatte oder nicht. Chronischer Transplantatverlust wurde definiert als Verlust des Organs nach den ersten 30 postoperativen Tagen. Während Tod und Transplantatverlust binär mit ja oder nein beantwortet wurden, waren das Patienten- sowie Transplantatüberleben auf den Zeitraum aufgeschlüsselte Zielgrößen.

Die KIZ, Wartezeit, sowie die Diurese eine Stunde postoperativ, 24 Stunden postoperativ und die 24 Stunden Restdiurese entstammten der Datenbank von Eurotransplant. Die ATG-Induktionstherapie, akuten Abstoßungen und Blutwerte waren den OP-Berichten oder den Arztbriefen in den Akten und im SAP-System zu entnehmen.

Das Überleben von Transplantaten und Patienten wurde durch Arztbriefe, Telefonate, Schriftverkehr mit und auch persönliche Besuche bei den Dialysezentren und Hausärzten sowie bei den Patienten analysiert.

2.1.4 Aufzeichnung klinisch relevanter Nebenkriterien

Zusätzlich zu den Zielgrößen wurden eventuell das Outcome beeinflussende, sowie sonstige relevante Parameter des ESP erfasst.

Empfängerdaten:

- Geschlecht
- Alter
- Indikationen für die Nierentransplantation

Transplantationsdaten

- warme Ischämiezeit (WIZ)
- Postoperative Komplikationen:
 - Vaskulär
 - Hämorrhagie
 - Thrombose
 - Transplantatnierenarterienstenose
 - arterio-venöse Fistel
 - massive Hämorrhagie
 - Sonstiges (Durchblutungsstörungen/Infarkte der Niere)
 - Lymphatisch
 - Lymphozele
 - Serom/Urinom
 - Urologisch
 - Obstruktion
 - Prostataprobleme
 - Sonstiges (Harnstau unbekannter Genese, Urethernekrose, Reflux, Nierenfistel, Inkontinenz, Harnleckage, Uropathie, Hydrozele)
 - Wundheilungsstörungen
 - Wundheilungsstörung
 - Narbenhernie
 - Infektionen
 - Herpesviren
 - Respirationstrakt (Pneumonie, bronchialer Infekt)

-
- Harnwegsinfekt
 - Candida
 - Gastrointestinaltrakt
 - Sonstiges ((Uro-)Sepsis, Pyelonephritis, Peritonitis, generalisierte Aspergillose, Epididymitis, Erysipel, Pseudomonas Infektion)
 - Tumoren
 - Haut
 - Sonstiges (Karzinom unbekannter Genese, Nierenzell-Karzinom, Colon-Karzinom, Prostata-Karzinom, Cervix-Karzinom)
 - Kardiovaskulär
 - kardiale Komplikationen
 - Thrombose/Embolie
 - Sonstiges (Steroidassoziierter Diabetes, Sehnenabriss, Bridenileus, medikamentös-toxische Hepatopathie bei Transfusionshämosiderose, akutes Abdomen, Aszites, infarzierte oder inkarzerierte Hernie, Subileus, Glaukom, Lungenödem, Panzytopenie, cortisoninduzierte Myopathie, Hirsutismus unter Cyclosporin A, Thrombopenie, Perikarderguss, Magenblutung, Zökumperforation)
 - Dauer des Krankenhausaufenthalts

Spender:

- Geschlecht
- Alter
- Todesursache
- Kreatinin
- Harnstoff-N
- Diurese: letzte Stunde vor Explantation
- Diurese: letzten 24 Stunden vor Explantation

Die postoperativen Komplikationen wurden definiert als im ersten Jahr nach Operation auftretende, behandlungspflichtige Erkrankungen. Das Empfängeralter und -geschlecht, die Immunsuppression, die WIZ sowie alle weiteren Spenderdaten entstammten der Eurotransplant Datenbank. Die restlichen Daten konnten der Patientenakte sowie dem SAP-Programm entnommen werden.

2.2 Studienrelevante Medikation

Der in der Studie zu untersuchende Effekt von polyklonalem ATG ergab sich aus dem Vergleich zweier Untergruppen innerhalb der ESP-Gruppe. Die Untergruppen bestanden zum einen aus Patienten, die als Induktionstherapie ATG erhielten, und zum anderen aus solchen, die keine Induktionstherapie bekamen.

Entscheidende Faktoren für die Gabe von ATG waren eine lange KIZ (über 14 Stunden), Patienten bei Zweittransplantation und das Vorliegen präformierter Antikörper, wodurch die Patienten als Hochrisikopatienten eingestuft wurden. Das Medikament wurde präoperativ als Einzeldosis mit 1-1,5 mg/kg Körpergewicht intravenös injiziert.

Die weitere Immunsuppression bestand aus einer Trippeltherapie mit Cyclosporin/Tacrolimus, Corticosteroiden und MMF.

2.3 Statistische Verfahren

2.3.1 Statistische Maßzahlen

Als statistische Maßzahlen wurden

- der Mittelwert (Mean),
- die Standardabweichung (SD),
- der Meridian,
- die Spannweite (Range) sowie
- die minimalen und maximalen Extremwerte verwendet.

Errechnet wurden die Werte mittels Microsoft Excel 2002, SPSS 15.0 für Windows sowie mit dem Taschenrechner.

2.3.2 Statistische Testverfahren

Um eine mögliche statistische Signifikanz zu erkennen, wurden die in Tabelle 5 dargestellten Testverfahren je nach Art des Merkmals mit Hilfe des SPSS 15.0 für Windows durchgeführt.

Tabelle 5: Verschiedene statistische Testverfahren beim Vergleich zweier Gruppen.

Art des Merkmals	Merkmale		
	qualitativ	quantitativ	
		Normalverteilung	beliebige Verteilung
unverbunden	Chi-Quadrat Test	-----	Mann-Whitney-U-Test
verbunden	-----	-----	Wilcoxon-Test (zwei verbundene Variablen) Friedmann-Test (mehrere verbundene Variablen)

Zur Beurteilung der Normalverteilung diente das Histogramm.

Als Signifikanzniveau wurde der Wert $p=0,05$ festgelegt. Alle Ergebnisse, deren p-Werte kleiner als 0,05 waren, galten dementsprechend als signifikant.

2.3.3 Graphische Darstellungen

Zur graphischen Veranschaulichung der Ergebnisse wurden der Boxplot sowie Kuchen- und Säulendiagramme verwendet. Der Boxplot zeigt graphisch den Median, das 25 %-ige und 75 %-ige Quartil, sowie den 1,5-fachen Interquartilbereich mit Extrem- und Ausreißerwerten an. Bei den Kuchen- und Säulendiagrammen wurden die jeweiligen prozentualen Anteile der Parameter visualisiert.

Patienten- und Transplantatüberleben wurden mit Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Diese Überlebenskurven verdeutlichen den prozentualen Anteil des Überlebens pro Zeitraum. Der Kurvenabfall zeigt das Versterben von Patienten bzw. den Transplantatverlust. Zensiert wurde beim Transplantatüberleben hinsichtlich des Endes der Beobachtungszeit (= 1. Juni 2008) oder des Todes, beim Patientenüberleben nur hinsichtlich des Endes der Beobachtungszeit (= 1. Juni 2008). Mit Hilfe der Zensur wurden somit in jener Darstellung alle Patienten des Kollektivs berücksichtigt, auch wenn sie durch andere Ereignisse als das darzustellende Zielereignis im Laufe der Analyse ausgeschieden sind.

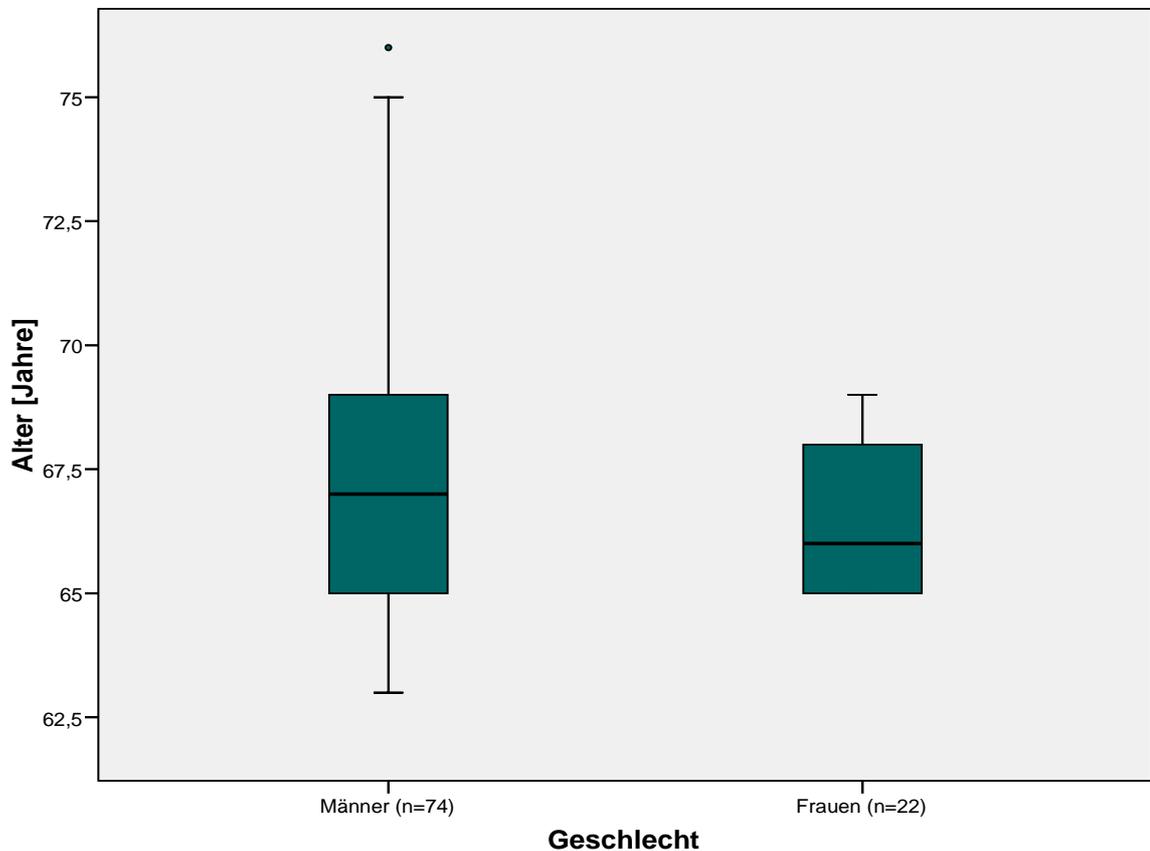
Bei allen Darstellungen diente SPSS 15.0 für Windows oder Microsoft Excel 2002 als Arbeitsmittel.

3 Ergebnisse

3.1 Analyse der Eurotransplant Senior Programm-Gruppe

3.1.1 Empfängerkollektiv

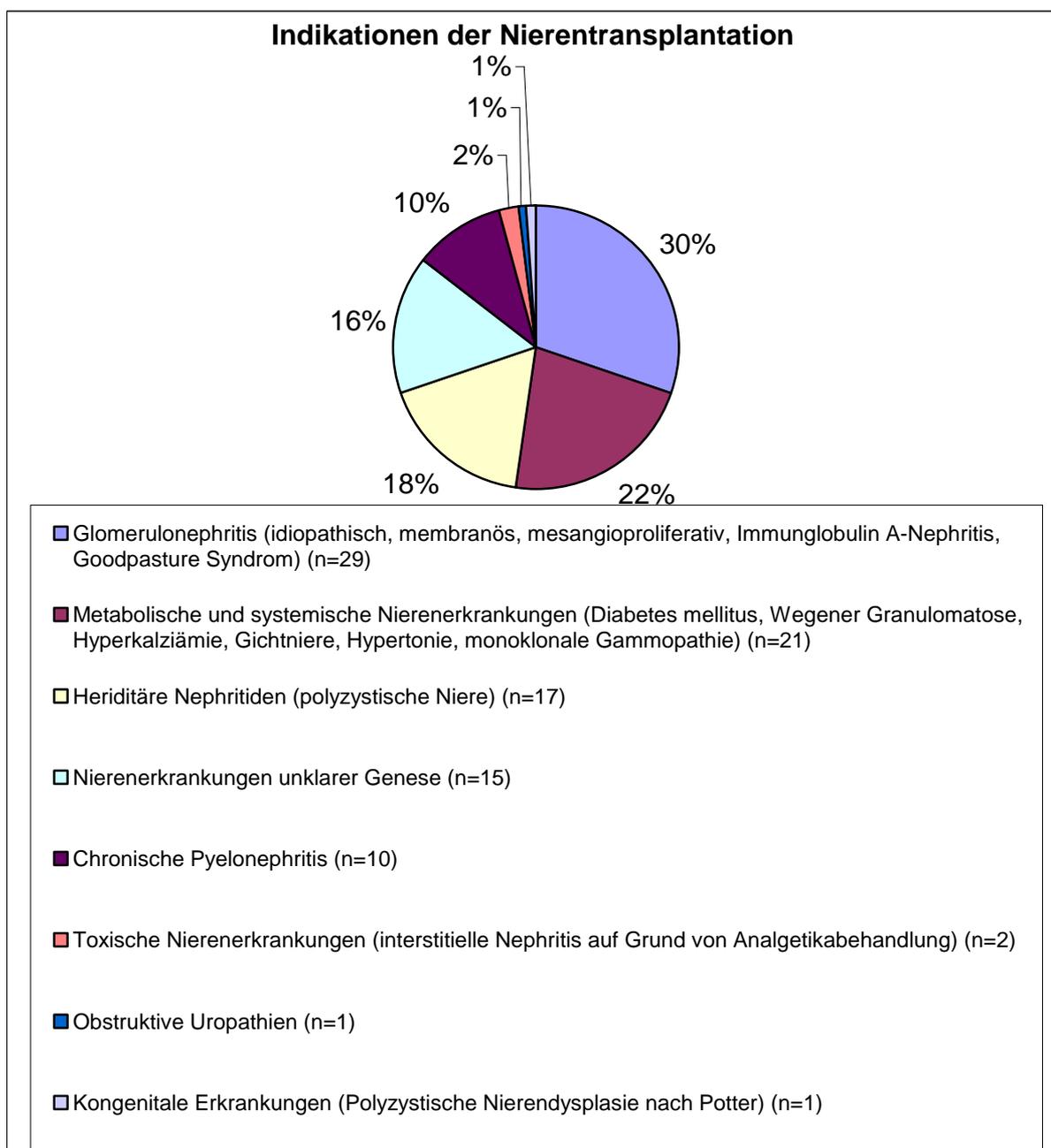
Bei den 96 Patienten des ESP betrug der Männeranteil 77,1 % (n=74) und der Frauenanteil 22,9 % (n=22). Das mittlere Transplantationsalter lag bei $67,28 \pm 2,62$ Jahre (siehe Grafik 7).



Grafik 7: Geschlecht und Alter der Empfänger im ESP. Die Männer wiesen zum Zeitpunkt der Transplantation eine wesentlich größere Altersspanne auf als die Frauen. Ein männlicher Patient wurde trotz seiner 63 Jahre in das Programm aufgenommen.

Im Schnitt betrug die Wartezeit auf ein geeignetes Transplantat $2,98 \pm 2,03$ Jahre.

Die zugrunde liegende Nierenerkrankung, welche zur Dialysepflicht führte und damit die Transplantationsindikation darstellte, war am häufigsten die Glomerulonephritis (30,2 %). An zweiter Stelle standen die metabolischen und systemischen Nierenerkrankungen (21,9 %), dicht gefolgt von den hereditären Nephritiden (17,7 %) (siehe Grafik 8).

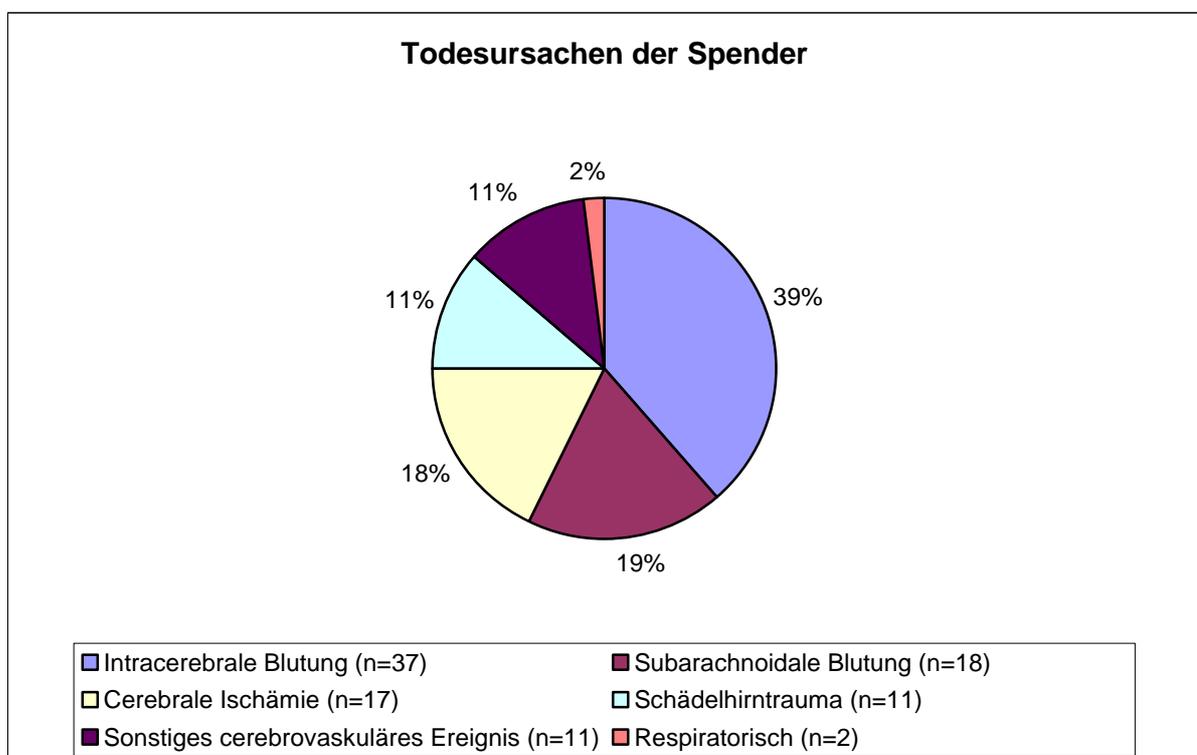


Grafik 8: Transplantationsindikationen im ESP. Am häufigsten war hier die Glomerulonephritis und an zweiter Stelle metabolische und systemische Nierenerkrankungen vertreten.

3.1.2 Spenderkollektiv

Im ESP kamen nur postmortal gespendete Organe zum Einsatz. Das dominierende Geschlecht der Spender war weiblich, denn es spendeten 62,5 % (n=60) Frauen und 37,5 % (n=36) Männer ihre Nieren. Das Spenderalter betrug im Schnitt $71,80 \pm 5,36$ Jahre.

Die häufigste Todesursache der Spender war die intracerebrale Blutung (38,5 %). Danach folgten die subarachnoidale Blutung (18,8 %) sowie die cerebrale Ischämie (17,7 %) (siehe Grafik 9).



Grafik 9: Todesursachen der Spender im ESP. An erster Stelle lag hier die intracerebrale Blutung, gefolgt von der subarachnoidalen Blutung.

Die Nierenwerte der Spender lagen vor der Explantation, mit einem mittleren Kreatinin von $0,92 \pm 0,30$ mg/dl (n=94) und einem mittleren Harnstoff-N von $38,80 \pm 21,51$ mg/dl (n=92), im Normbereich.

Die mittleren Diuresewerte von $176,08 \pm 99,02$ ml (n=65) innerhalb einer Stunde vor Explantation und $4733,96 \pm 2228,37$ ml (n=53) im Zeitraum von 24 Stunden vor Explantation waren altersentsprechend.

3.1.3 Transplantationsergebnisse

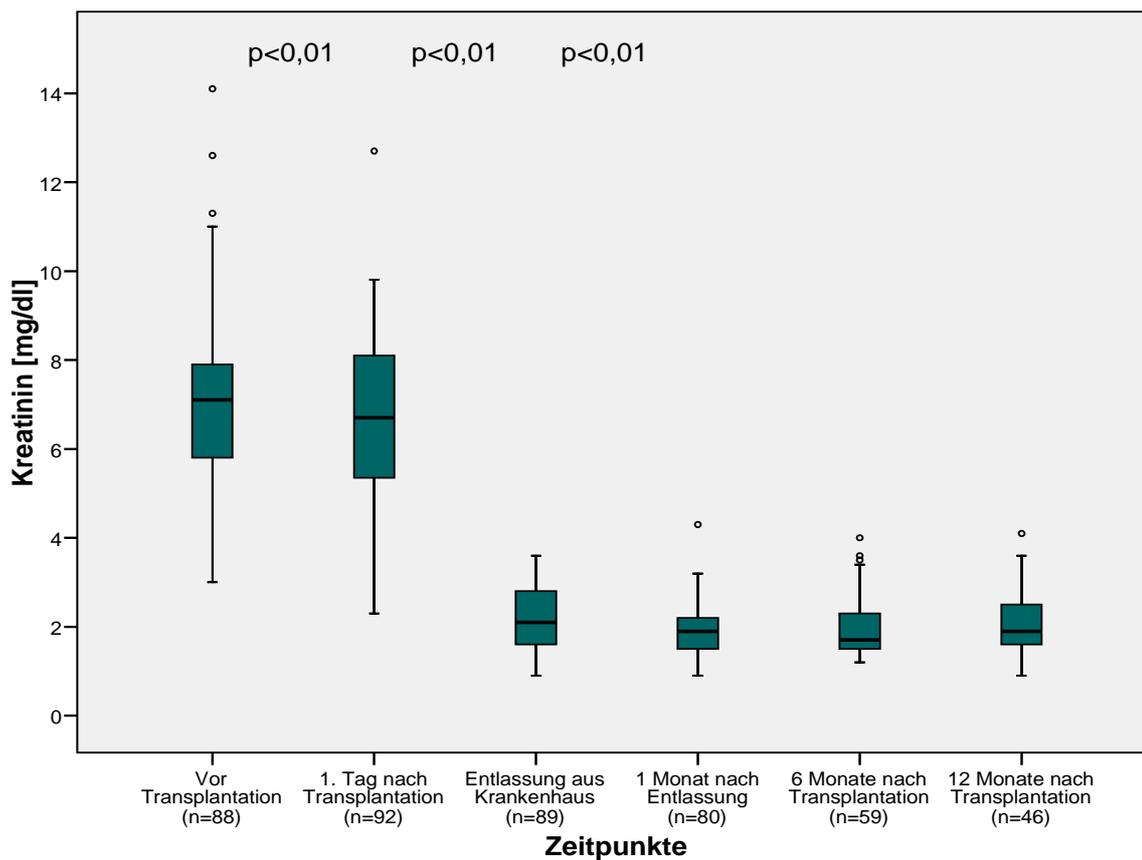
Die transplantierten Organe hatten eine mittlere KIZ von $8,72 \pm 3,74$ Stunden (n=96) und eine mittlere WIZ von $29,95 \pm 11,31$ min (n=96).

Bei 67 Patienten (69,8 %) nahm das Organ post transplantationem sofort seine Funktion auf. Die restlichen 29 Patienten (30,2 %) benötigten auf Grund unzureichender Transplantatfunktion in den ersten sieben Tagen nach der Transplantation noch mindestens eine Dialysebehandlung. Bei drei Patienten dieser Gruppe nahm das Transplantat seine Funktion nie auf. Drei weitere Patienten verloren ihr Transplantat in der ersten Woche nach Transplantation aufgrund von Thrombose, hyperakuter humoraler oder vaskulärer Abstoßung.

Die Diurese betrug in der ersten Stunde nach der Transplantation im Mittel $205,87 \pm 216,54$ ml (n=77) und 24 Stunden postoperativ $3142,88 \pm 2226,52$ ml (n=73). Wobei die 24 Stunden Restdiurese im Schnitt bei $331,90 \pm 549,16$ ml (n=79) lag.

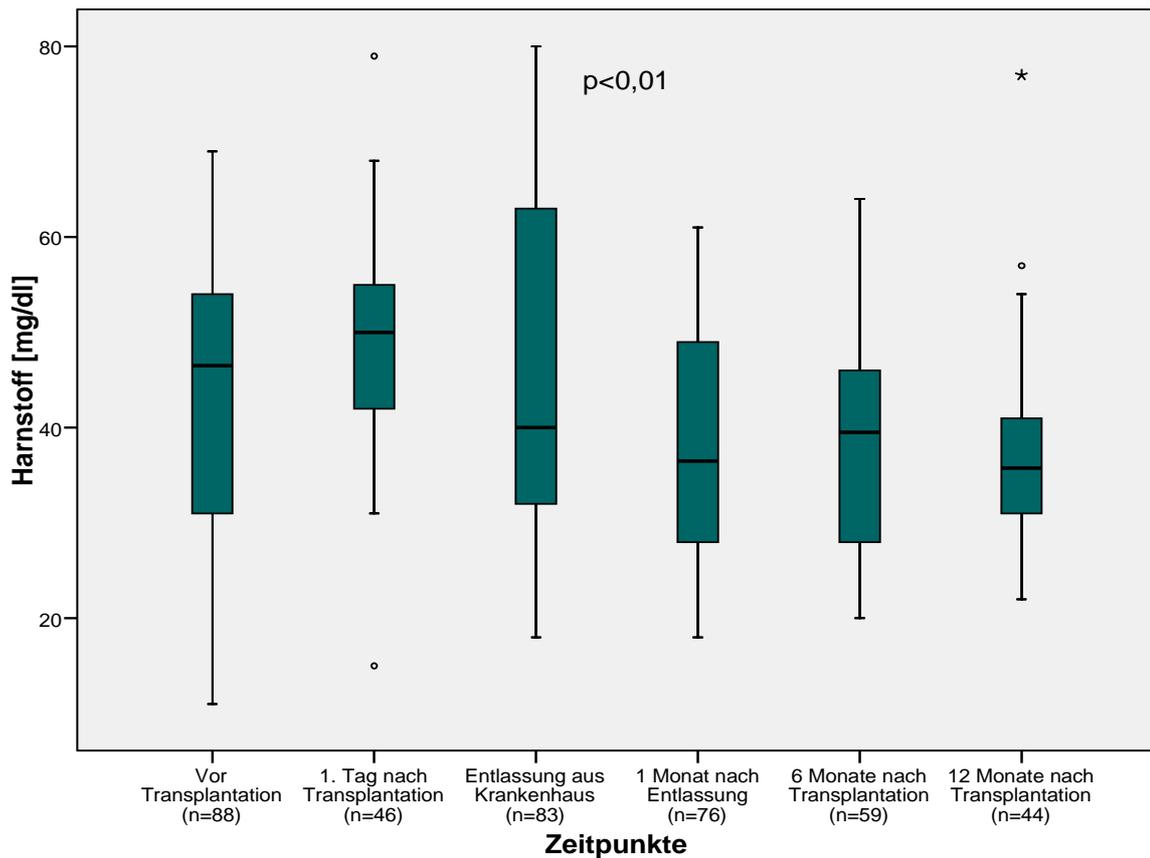
Im Mittel blieben die Patienten $28,02 \pm 17,86$ Tage (n=96) stationär.

In Grafik 10 wird der Verlauf der Kreatininwerte nach der Transplantation dargestellt. Insgesamt war ein signifikanter ($p < 0,01$) Abwärtstrend im Gesamtverlauf zu erkennen. Der deutlichste Abfall der Kreatininwerte war in den ersten Wochen nach der Transplantation zu verzeichnen. Die Werte vor der Transplantation verglichen mit dem ersten postoperativen Tag unterschieden sich signifikant ($p < 0,01$). Gleiches galt für die Wertepaare erster postoperativen Tag/ Entlassung aus dem Krankenhaus ($p < 0,01$) und Entlassung aus dem Krankenhaus/ ein Monat nach Entlassung ($p < 0,01$). Der größte Sprung war zwischen erstem postoperativen Tag und Entlassung zu erkennen. In den folgenden Monaten fand keine signifikante Änderung der Blutwerte mehr statt. Es schien, als hätte sich das Kreatinin auf einen mittleren Wert von 2,01 mg/dl eingependelt.



Grafik 10: Verlauf der Kreatininwerte bei Nierentransplantation im ESP. Der Abwärtstrend in den ersten Tagen nach der Transplantation war signifikant.

Die Harnstoff-N-Werte (BUN) sanken weniger deutlich als die Kreatininwerte, zeigten jedoch auch über den Beobachtungszeitraum von 12 Monaten nach Transplantation einen signifikanten Abwärtstrend ($p=0,015$). Zwischen den Werten vor der Transplantation und denen des ersten postoperativen Tages fiel zunächst ein nicht signifikanter Anstieg der Harnstoffwerte auf. Zwischen der Entlassung aus dem Krankenhaus und einem Monat danach kam es jedoch zu einer signifikanten Verringerung des BUN-Wertes ($p<0,01$). Im weiteren Verlauf sanken die Harnstoffwerte weiter, zwischen den einzelnen Zeitpunkten ergaben sich jedoch keine signifikanten Veränderungen mehr (siehe Grafik 11).



Grafik 11: Verlauf der Harnstoff-N-Werte bei Nierentransplantation im ESP. Trotz eines peritransplantären, nicht signifikanten Anstiegs ließ sich insgesamt ein signifikanter Abwärtstrend im ersten Jahr nach der Transplantation feststellen.

Alle Patienten der ESP-Gruppe erkrankten - zum großen Teil auch mehrfach - im Zeitraum eines Jahres nach der Transplantation. Die häufigsten Komplikationen waren Infektionen mit verschiedenen Krankheitserregern ($n=83$ (88,3 %)). Darunter erschienen die Herpesviren als die häufigsten Verursacher ($n=57$ (60,6 %)). Anschließend folgten in absteigender Häufigkeit lymphatische Komplikationen ($n=34$ (36,6 %)) bei welchen die Lymphozele die dominante Erkrankung darstellte, urologische Komplikationen ($n=33$ (35,1 %)), vaskuläre Komplikationen ($n=30$ (31,6 %)) mit v. a. Hämorrhagien, kardiovaskuläre Störungen ($n=24$ (25,5 %)), Tumoren vor allem der Haut ($n=15$ (16,0 %)) sowie Wundheilungsstörungen ($n=14$ (14,9 %)). Daneben war ungefähr die Hälfte der Patienten (48,9 %) von Erkrankungen betroffen, die in diese Kategorien nicht einordbar waren (siehe Material und Methoden).

Eine genauere Übersicht der Ergebnisse ist in den Tabellen 6-13 zu erkennen.

Tabelle 6: Postoperative Infektionen in der ESP-Gruppe (n(gesamt)=94).

Infektionen	
Art der Komplikationen	n (%)
Herpesviren	57 (60,6)
Respirationstrakt	40 (42,6)
Harnwegsinfekt	56 (59,6)
Candida	18 (19,1)
Gastrointestinaltrakt	36 (38,3)
Sonstiges	24 (25,5)
insgesamt	83 (88,3)

Tabelle 7: Postoperative lymphatische Komplikationen in der ESP-Gruppe (n(gesamt)=93).

Lymphatische Komplikationen	
Art der Komplikationen	n (%)
Lymphozele	30 (32,3)
Urinom/Serom	4 (4,3)
insgesamt	34 (36,6)

Tabelle 8: Postoperative urologische Komplikationen in der ESP-Gruppe (n(gesamt)=94).

Urologische Komplikationen	
Art der Komplikationen	n (%)
Obstruktion	10 (10,6)
Prostataprobleme	11 (11,7)
Sonstiges	23 (24,5)
insgesamt	33 (35,1)

Tabelle 9: Postoperative vaskuläre Komplikationen in der ESP-Gruppe (n(gesamt)=94).

Vaskuläre Komplikationen	
Art der Komplikationen	n (%)
Hämorrhagie	16 (17,0)
Thrombose	2 (2,1)
Transplantatnierenarterienstenose	5 (5,3)
arterio-venöse Fistel	6 (6,4)
massive Hämorrhagie	4 (4,3)
Sonstiges	1 (1,1)
insgesamt	30 (31,6)

Tabelle 10: Postoperative kardiovaskuläre Komplikationen in der ESP-Gruppe (n(gesamt)=94).

Kardiovaskuläre Komplikationen	
Art der Komplikationen	n (%)
kardiale Komplikationen	18 (19,1)
Thrombose/Embolie	10 (10,6)
insgesamt	24 (25,5)

Tabelle 11: Postoperative Tumoren in der ESP-Gruppe (n(gesamt)=94).

Tumoren	
Art der Komplikationen	n (%)
Haut	8 (8,5)
Sonstiges	7 (7,4)
insgesamt	15 (16,0)

Tabelle 12: Postoperative Wundheilungsstörungen in der ESP-Gruppe (n(gesamt)=94).

Wundheilungsstörung	
Art der Komplikationen	n (%)
Wundheilungsstörung	9 (9,6)
Narbenhernie	6 (6,4)
insgesamt	14 (14,9)

Tabelle 13: Postoperative sonstige Komplikationen in der ESP-Gruppe (n(gesamt)=94).

Sonstiges	
Art der Komplikationen	n (%)
insgesamt	46 (48,9)

3.1.4 ATG-Induktionstherapie

Insgesamt erhielten 28 Personen der ESP Gruppe eine ATG-Induktionstherapie, entsprechend 31,5 % (n(gesamt)=89). 61 Personen bekamen keine ATG-Induktionstherapie (68,5 %, n(gesamt)=89).

Ein Vergleich der Patientengruppe mit und ohne ATG-Induktionstherapie erbrachte keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich folgender Parameter (siehe auch Anhang):

- Abstoßungsrate (p=0,487)
- Abstoßungshäufigkeit (p=0,372)
- Transplantatverlust (p=0,341)
- Diurese 24 Stunden postoperativ (p=0,225 (n(gesamt)=67))
- Tod (p=0,688)
- Einjahresüberleben der Patienten (p=0,944)
- Dreijahresüberleben der Patienten (p=0,778)
- Fünfjahresüberleben der Patienten (p=0,676).

3.1.5 Analyse des Transplantat- und Patientenüberlebens

Bei der Analyse der akuten Abstoßungsreaktionen im ESP fiel insgesamt eine hohe Rate auf. Bei der Auswertung der Daten der ESP-Gruppe wurde zwischen absoluter und kumulativer Häufigkeit unterschieden (Tabellen 14-16).

Tabelle 14: Absolute und kumulative Häufigkeit der akuten Abstoßungsreaktionen (klinisch diagnostiziert) des ESP.

Akute Abstoßungsreaktion: Klinischer Verdacht				
Häufigkeit der Abstoßungen	Häufigkeit Absolut	%	Häufigkeit Kumulativ	%
0	54	56,3	54	56,3
1	30	31,3	42	43,8
2	9	9,4	12	12,5
3	2	2,1	3	3,2
4	1	1,0	1	1,0
Total	96	100,0		

Tabelle 15: Absolute und kumulative Häufigkeit der akuten Abstoßungsreaktionen (histologisch gesichert) des ESP.

Akute Abstoßungsreaktion: histologisch gesichert				
Häufigkeit der Abstoßungen	Häufigkeit Absolut	%	Häufigkeit Kumulativ	%
0	60	62,5	60	62,5
1	27	28,1	36	37,5
2	9	9,4	9	9,4
Total	96	100,0		

Tabelle 16: Absolute und kumulative Häufigkeit der akuten Abstoßungsreaktionen (Kombination von aus klinischem Verdacht therapierten und histologisch gesicherten Abstoßungsreaktionen) des ESP. (Die Abstoßungsrate ist in der Tabelle hervorgehoben.)

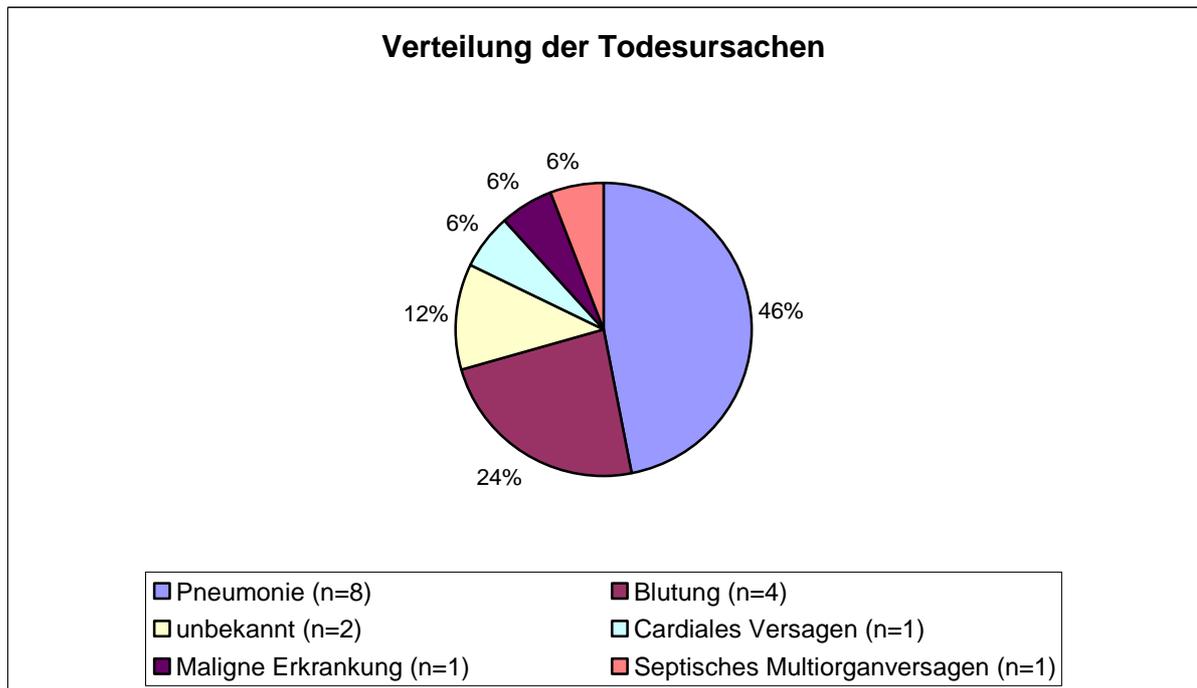
Abstoßungshäufigkeit				
Häufigkeit der Abstoßungen	Häufigkeit Absolut	%	Häufigkeit Kumulativ	%
0	32	33,3	32	33,3
1	36	37,5	64	66,7
2	20	20,8	28	29,2
3	6	6,3	8	8,3
4	1	1,0	2	2,1
5	1	1,0	1	1,0
Total	96	100,0		

Insgesamt trat bei 64 Patienten (66,7 %) mindestens eine Abstoßungsreaktion auf. Histologische gesicherte Abstoßungsreaktionen gab es allerdings nur bei 36 Patienten (37,5 %).

Bei der Analyse des Einflusses der KIZ auf eine verzögerter Organfunktion und auf den Transplantatverlust war sowohl bei Ersterem ($p=0,331$ ($n=96$)) als auch bei Letzterem ($p=0,543$ ($n=93$)) kein signifikanter Zusammenhang zu erkennen.

Von den ursprünglich 96 Patienten der ESP-Gruppe konnten zwei Patienten hinsichtlich ihres Überlebens nicht ausgewertet werden, von den restlichen 94 Patienten überlebten 77 Patienten (81,9 %). 17 Personen (18,1 %) sind somit im Beobachtungszeitraum verstorben.

Einen Überblick über die Todesursachen findet man in der Grafik 12.

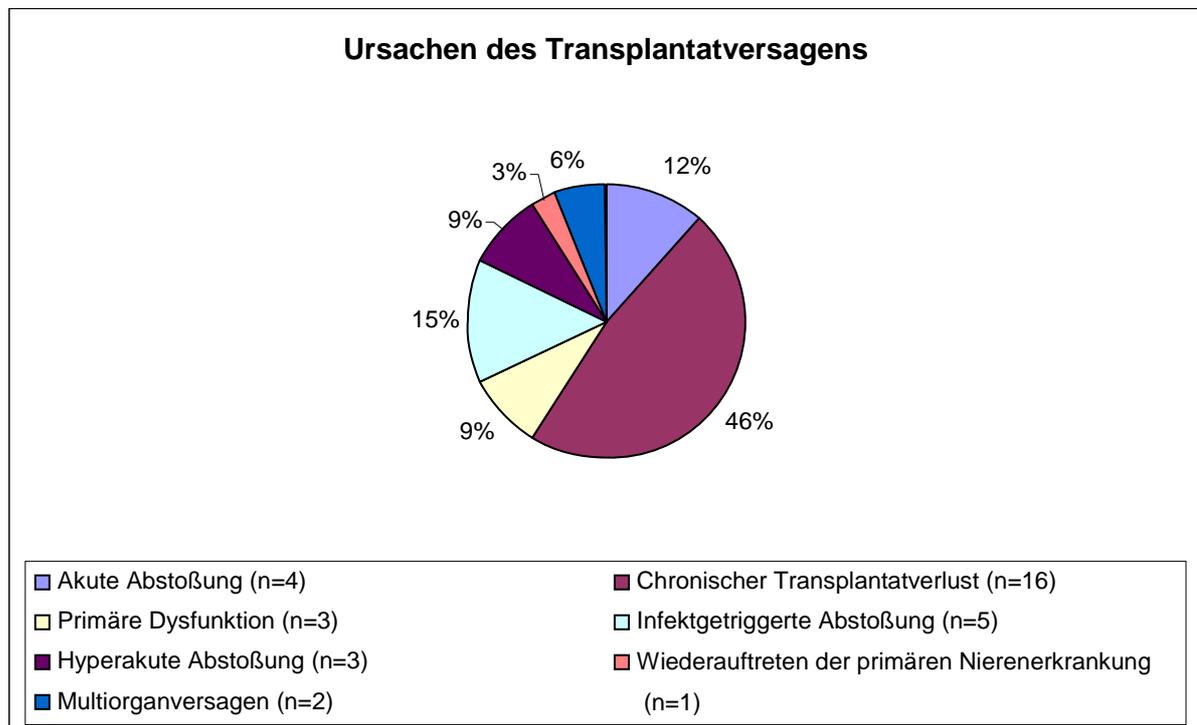


Grafik 12: Todesursachen der Patienten der ESP-Gruppe. Die Pneumonie stellte die häufigste Todesursache dar, gefolgt von Blutungen.

Das Transplantatüberleben wurde bei 93 Patienten untersucht, da bei drei Patienten die Transplantatfunktion unklar war.

Von diesem Patientenkollektiv verloren 35 Patienten (37,6 %) ihr Transplantat im beobachteten Zeitraum. Somit lag das Transplantatüberleben insgesamt betrachtet bei 62,4 % (n=58 Patienten).

Die Ursachen des Verlusts des Nierentransplantats sind in Grafik 13 dargestellt



Grafik 13: Ursachen für das Transplantatversagen bei Patienten der ESP-Gruppe. Der chronische Transplantatverlust lag hier an erster Stelle, noch vor der akuten Abstoßung (n(gesamt)=34 da bei einem Patienten die Ursache unbekannt war).

Die häufigste Ursache war der chronische Transplantatverlust, mit einem Anteil von 46 %. Die akute Abstoßung lag bei 12 %.

Insgesamt haben elf der 17 Verstorbenen ihr Transplantat verloren. Von diesen elf versagte bei acht Patienten (72,7 %) das Transplantat im Zeitraum 30 Tage vor dem Tod. Bei den restlichen drei (27,3 %) stellte das Transplantat früher seine Funktion ein. Somit büßten vom Gesamtkollektiv (n=93) drei Patienten (3,23 %) ihr Transplantat als unabhängiges Ereignis vor dem Tod ein und sechs Patienten (6,45 %) starben mit funktionierendem Transplantat. Im Schnitt verloren die verstorbenen Patienten (n=11) ihr Transplantat 203 (\pm 561) Tage vor dem Tod. Bei den elf Patienten, die nach Transplantatverlust verstarben, hatte das Transplantat im Mittel 82 (\pm 90) Tage funktioniert.

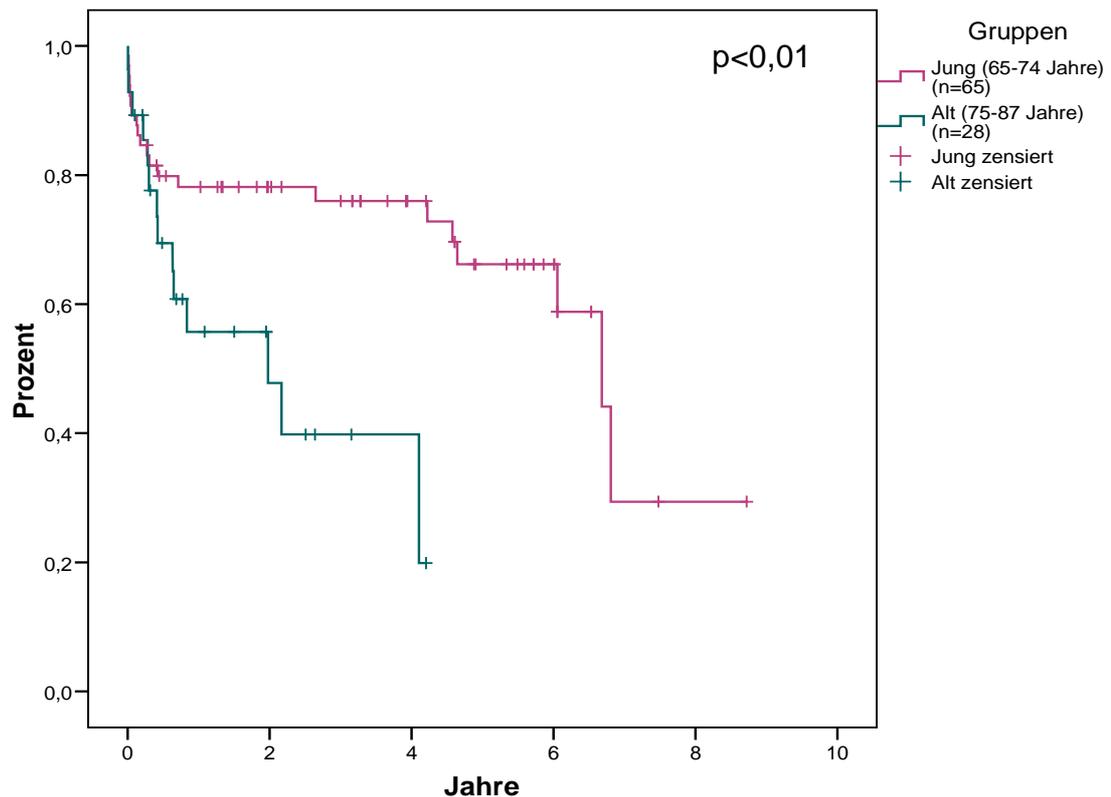
Bei der Analyse der Blutwerte fand man kurz vor dem Tod ein mittleres Kreatinin von 3,87 mg/dl und einen mittleren Harnstoff-N von 70,98 mg/dl. Beim Transplantatversagen wiesen die Patienten gemittelt ein Kreatinin von 5,07 mg/dl und einen Harnstoff-N von 91,08 mg/dl auf.

3.2. Vergleich der Untergruppen der Spendernieren im ESP

In der ESP-Gruppe erhielten 66 Patienten ein Transplantat von Spendern zwischen 65 und 74 Jahren (Schnitt: 68,73 Jahre) und 30 Patienten eines von Spendern zwischen 75 und 87 Jahren (Schnitt: 78,57 Jahre). Diese beiden Untergruppen wurden hinsichtlich des Transplantatüberlebens verglichen.

In der Gruppe, die mit Transplantaten jüngerer Spender versorgt wurden, verloren 21 Patienten (von $n(\text{gesamt})=65$) ihr Transplantat. Dies entspricht einem Anteil von 32,3 %. Das älteste funktionierende Transplantat war bis zum Ende des Untersuchungszeitraums 8,7 Jahre im Empfänger. Bei den Nieren älterer Spender verloren 50 % der Empfänger ihr Transplantat ($n=14$ von $n(\text{gesamt})=28$). In dieser Gruppe war das bis dato älteste funktionierende Transplantat 4,2 Jahre im Empfänger.

Bei der Darstellung der Werte in der Kaplan-Meier-Kurve (Grafik 14) wurde ein signifikant ($p<0,01$) schlechteres Überleben der Nierentransplantate älterer Spender deutlich. Während in den ersten 30 Tagen nach der Transplantation noch kein Unterschied zwischen beiden Gruppen erkennbar war, wich das Ein-/Drei- und Fünfjahresüberleben deutlich voneinander ab (siehe Tabelle 17).

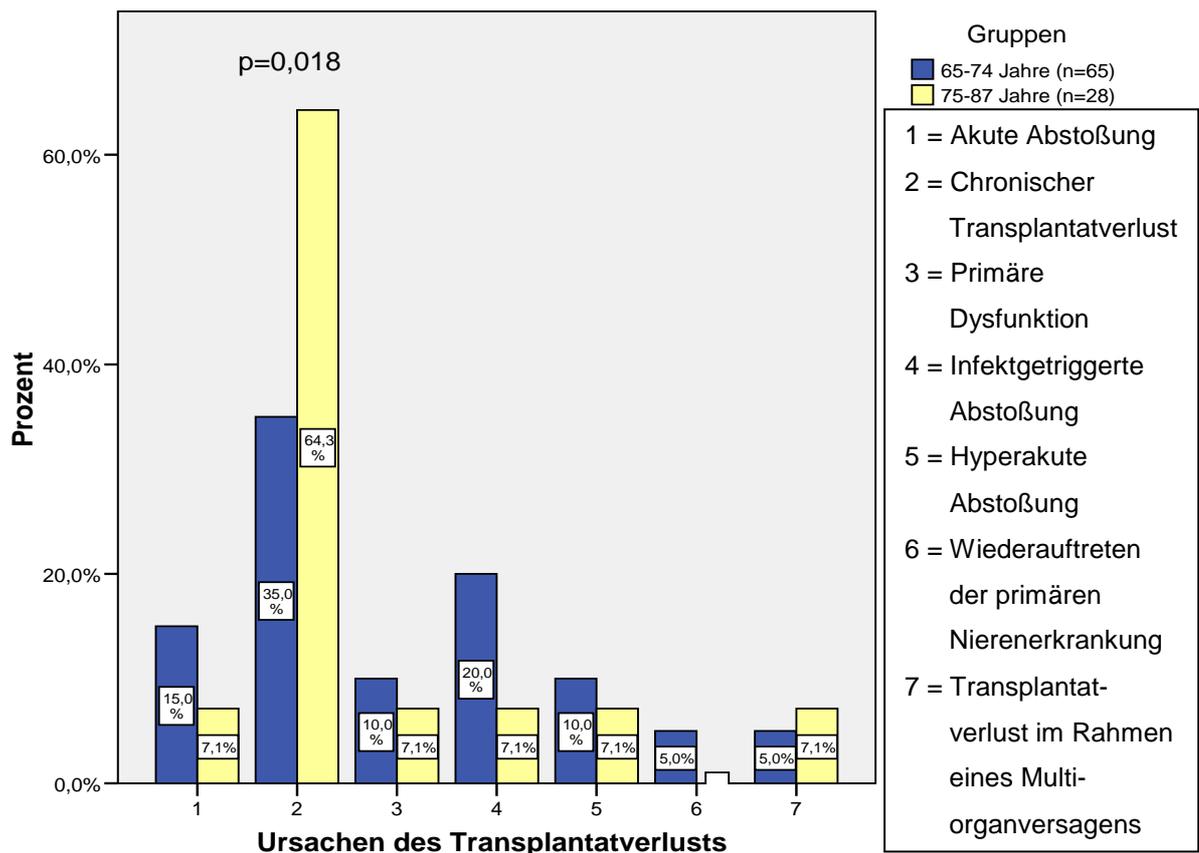


Grafik 14: Überlebenskurven der Transplantate von jüngeren (65-74 Jahre) und älteren (75-87 Jahre) Spendern innerhalb des ESP. Deutlich wird das signifikant schlechtere Überleben von Transplantaten älterer Spender. Zensiert bedeutet, dass am Ende der Beobachtungszeit das Zielereignis nicht eingetreten war.

Tabelle 17: Langzeitüberleben der Transplantate. Vergleich der Organe aus jüngeren (65-74 Jahre) und älteren (75-87 Jahre) Spendern innerhalb des ESP.

Transplantatüberleben in der ESP-Gruppe	Spenderalter: 65-74 Jahre (%)	Spenderalter: 75-87 Jahre (%)
30 Tage	89,2	89,0
1 Jahr	78,2	55,7
3 Jahre	76,0	39,8
5 Jahre	66,2	-----

Bei den Ursachen für den Transplantatverlust stand bei beiden Gruppen der chronische Transplantatverlust an erster Stelle. Die Transplantate älterer Spender zeigten jedoch signifikant mehr chronischen Transplantatverlust ($p=0,018$), als die der Jüngeren. Bei den restlichen Ursachen gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen (Grafik 15, Anhang).



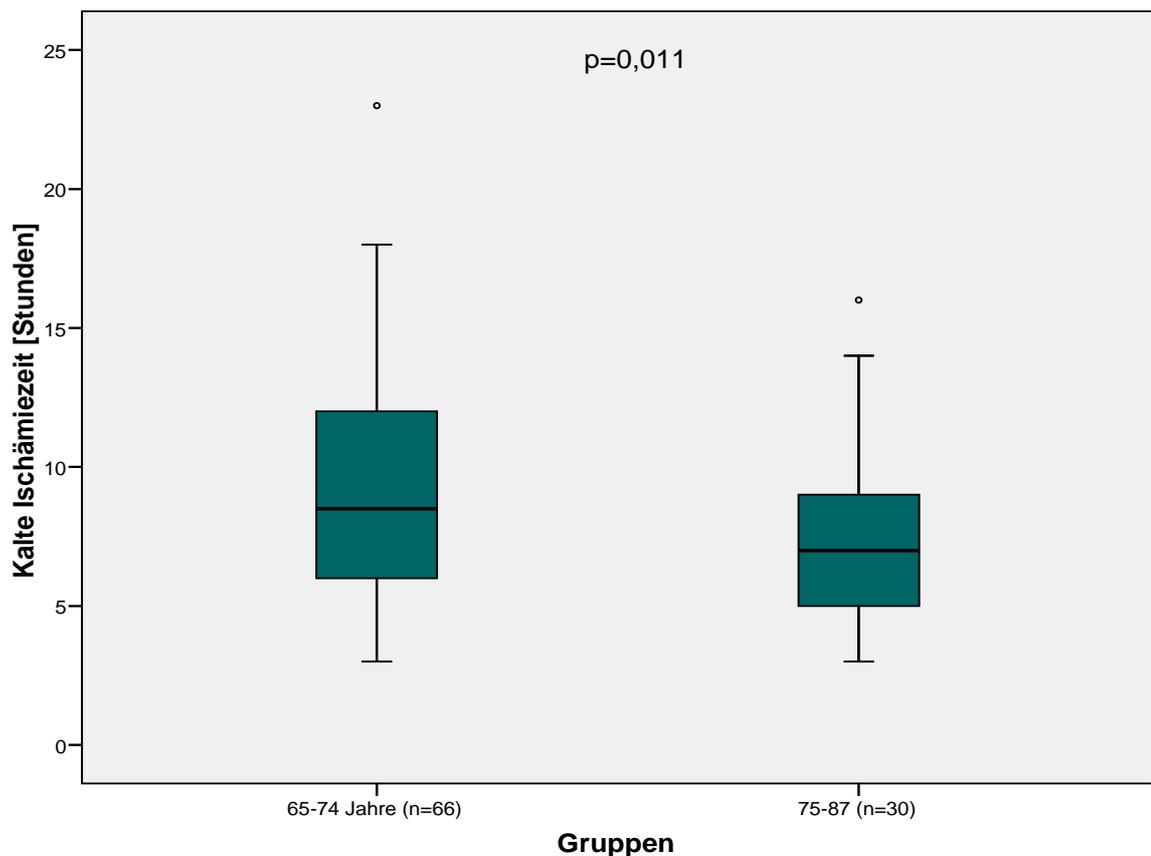
Grafik 15: Ursachen des Transplantatverlusts: Vergleich der Organe aus jüngeren (65-74 Jahre) und älteren (75-87 Jahre) Spendern innerhalb des ESP. Der Unterschied zwischen beiden Gruppen beim chronischen Transplantatverlust war signifikant.

Hinsichtlich Empfängeralter war zwischen beiden Gruppen kein Unterschied ersichtlich. In beiden Gruppen betrug das Durchschnittsalter 67 Jahre. Auch die Wartezeit auf ein geeignetes Transplantat und damit die Zeit an der Dialyse war mit 1066 Tagen (=2,92 Jahre) in der Patientengruppe, die Transplantate jüngerer Spender erhielt, und mit 1131 Tagen (=3,10 Jahre) in der Patientengruppe mit Transplantaten älterer Spender nicht signifikant verschieden ($p=0,716$).

Sowohl beim mittleren Kreatininwert ($p=0,799$) als auch beim Harnstoff-N-Wert ($p=0,901$) der Spenderorgane zeigten sich keine deutlichen Unterschiede zwischen beiden Gruppen (siehe Anhang).

Beim Vergleich der Indikationen, die zur Nierentransplantation führten, zeigten sich signifikante Unterschiede ($p=0,02$). Bei den Patienten, die ein Transplantat jüngerer Spender erhielten, waren die Glomerulonephritiden und bei denen, die ein Transplantat älterer Spender bekamen, die hereditären Nierenerkrankungen die häufigste Ursache.

Ein weiterer Unterschied zeigte sich in der KIZ ($p=0,01$). Verglichen mit einer mittleren KIZ von $9,3 \pm 3,9$ Stunden in der Gruppe, die mit Nieren 65-74-jähriger Spender versorgt wurden, fand sich in der Gruppe, die eine Niere 75-87-jähriger Spender erhielten, eine deutlich geringere KIZ ($7,4 \pm 3,1$ Stunden) (siehe Grafik 16).



Grafik 16: Kalte Ischämiezeit: Vergleich zwischen Transplantaten jüngerer (65-74 Jahre) und älterer (75-87 Jahre) Spender innerhalb des ESP. Der Unterschied zwischen beiden Gruppen war signifikant.

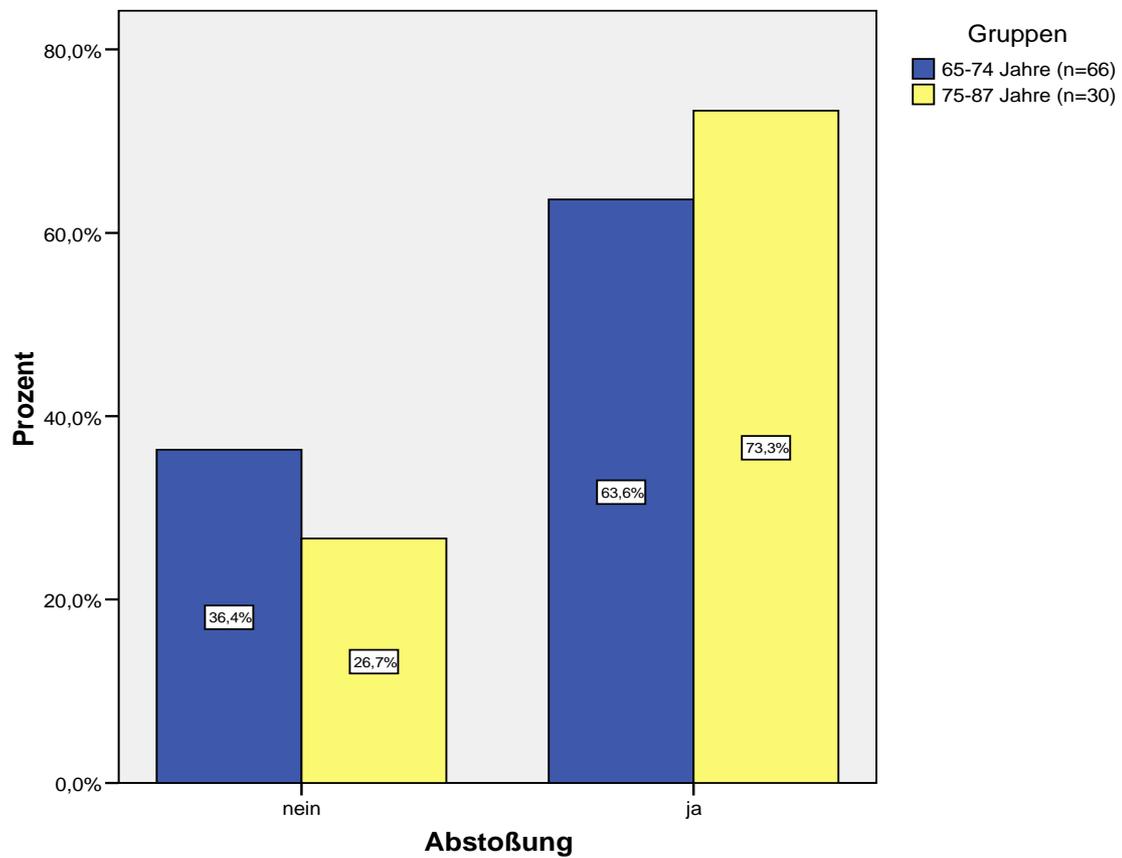
Bei der Analyse der Spender fiel die deutliche Differenz in den Todesursachen beider Gruppen auf ($p < 0,01$). Im älteren Kollektiv stand die intracerebrale Blutung als Haupttodesursache mit Abstand an erster Stelle, während bei den jüngeren Spendern die intracerebrale Blutung, cerebrale Ischämie und subarachnoidale Blutung vergleichbar häufig auftraten (siehe Tabelle 18).

Tabelle 18: Überblick über die Todesursachen des Spenderkollektivs der ESP-Gruppe. Hier war ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Untergruppen zu erkennen.

Todesursachen Spender	65-74 Jahre (%)	75-87 Jahre (%)
Intracerebrale Blutung	26	67
Cerebrale Ischämie	24	3
Subarachnoidale Blutung	23	10
Sonstiges cerebrovaskuläres Ereignis	12	10
Schädelhirntrauma	12	10
Respiratorisch	3	0

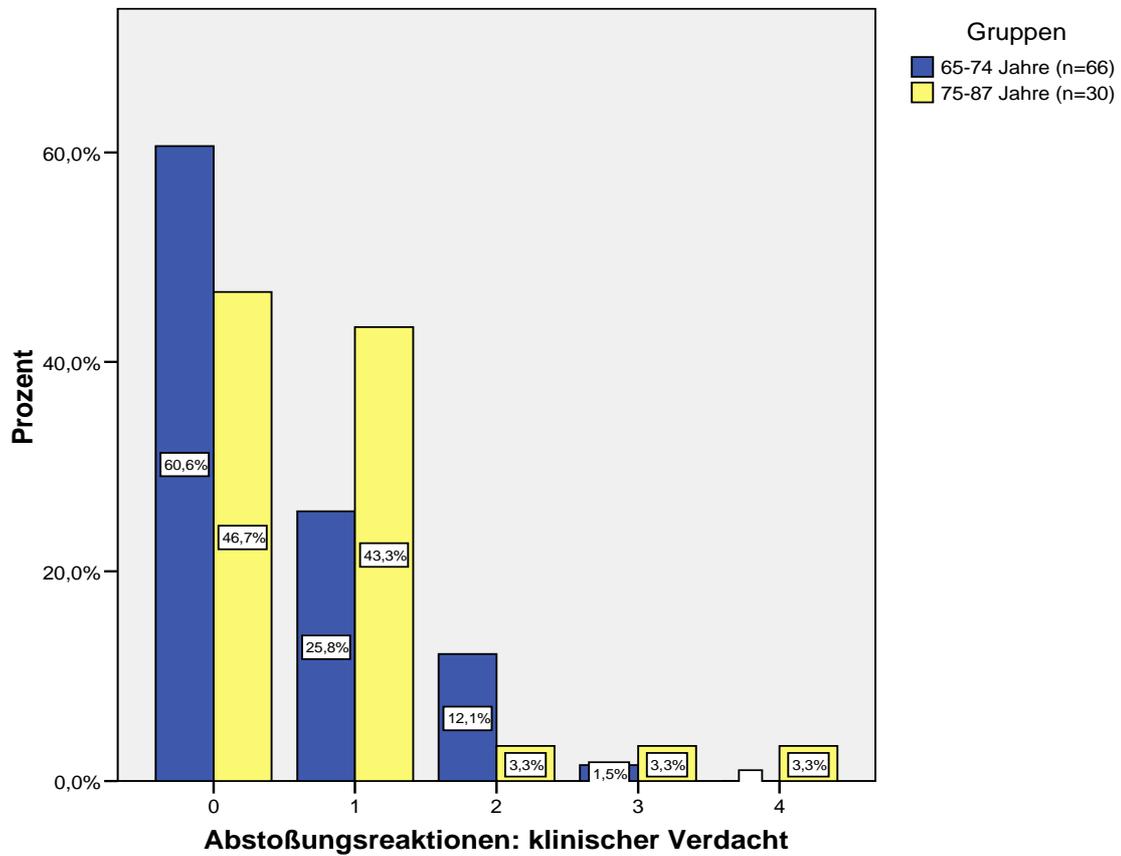
Nach der Transplantation kam es in beiden Gruppen zu keinem erkennbaren Unterschied hinsichtlich der Häufigkeit des Auftretens einer DGF ($p = 0,653$, Anhang).

Auch bezogen auf die Rate der Transplantatabstoßungsreaktionen konnte keine Überlegenheit einer Gruppe aufgedeckt werden ($p=0,350$, Grafik 17, Anhang).



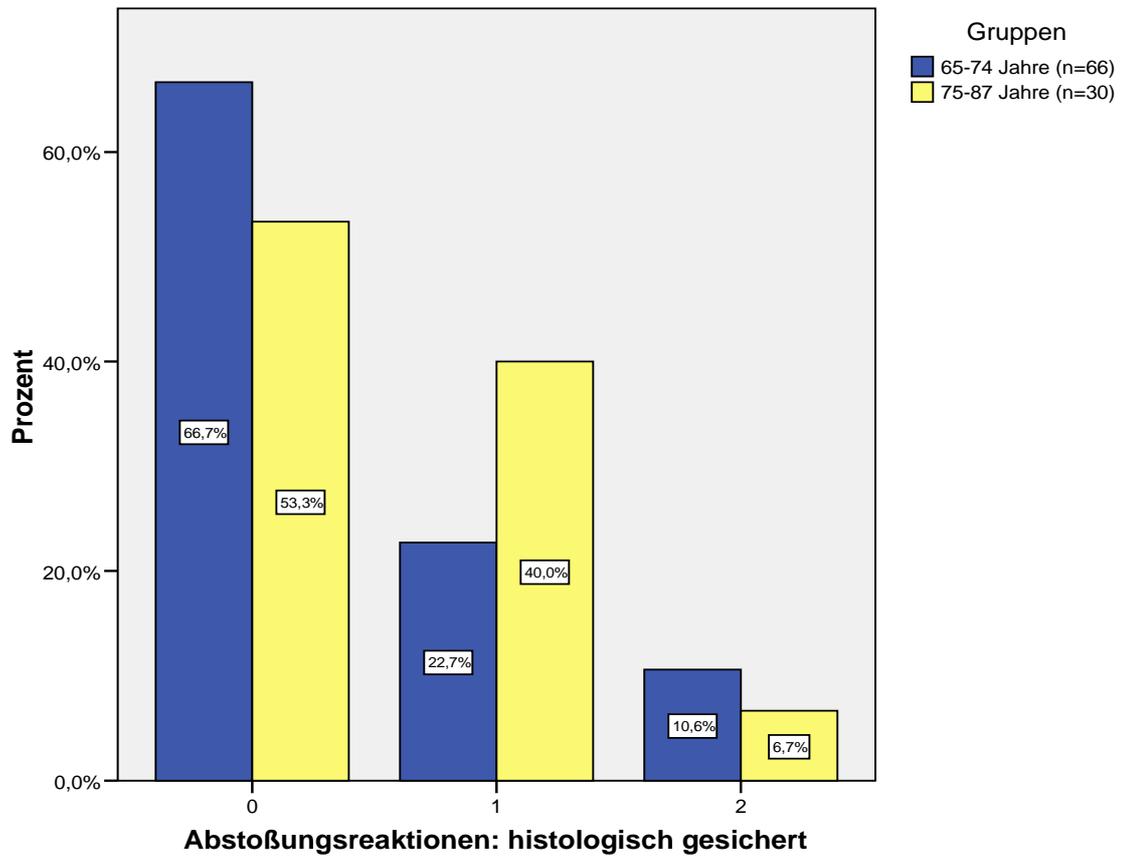
Grafik 17: Transplantatabstoßungsrate: Vergleich zwischen Transplantaten jüngerer (65-74 Jahre) und älterer (75-87 Jahre) Spender innerhalb des ESP. Der vermeintliche Unterschied zwischen beiden Gruppen war nicht signifikant.

Beide Gruppen unterschieden sich nicht hinsichtlich der klinisch diagnostizierten Abstoßungsreaktionen ($p=0,137$ Grafik 18, Anhang).



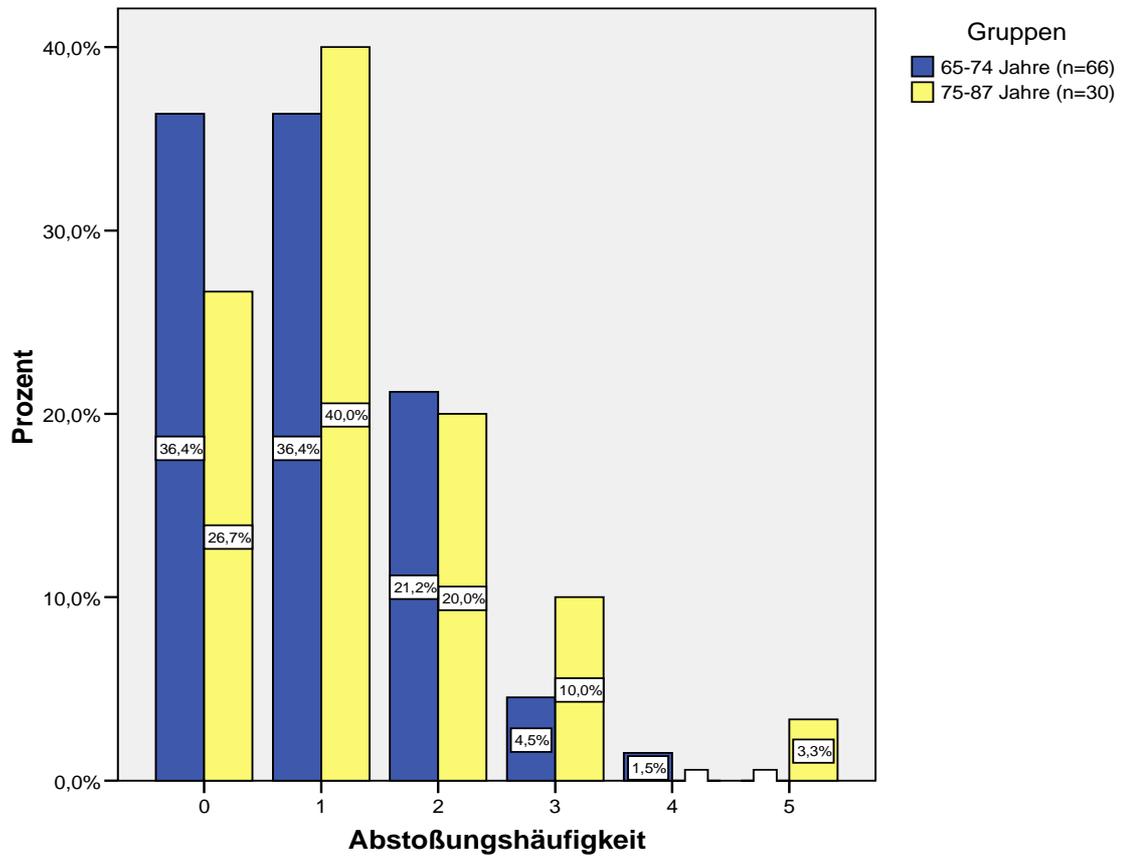
Grafik 18: Klinisch diagnostizierte Abstoßungsreaktionen: Vergleich zwischen Transplantaten jüngerer (65-74 Jahre) und älterer (75-87 Jahre) Spender innerhalb des ESP. Hier ergab sich kein signifikanter Unterschied.

Des Weiteren fand sich kein Unterschied bei den histologisch gesicherten Abstoßungsreaktionen ($p=0,211$, Grafik 19, Anhang).



Grafik 19: Histologisch gesicherte Abstoßungsreaktionen: Vergleich zwischen Transplantaten jüngerer (65-74 Jahre) und älterer (75-87 Jahre) Spender innerhalb des ESP. Hier ergab sich kein signifikanter Unterschied.

Auch bei der Abstoßungshäufigkeit war kein signifikanter Unterschied zwischen den Untergruppen zu erkennen ($p=0,506$, Grafik 20, Anhang).

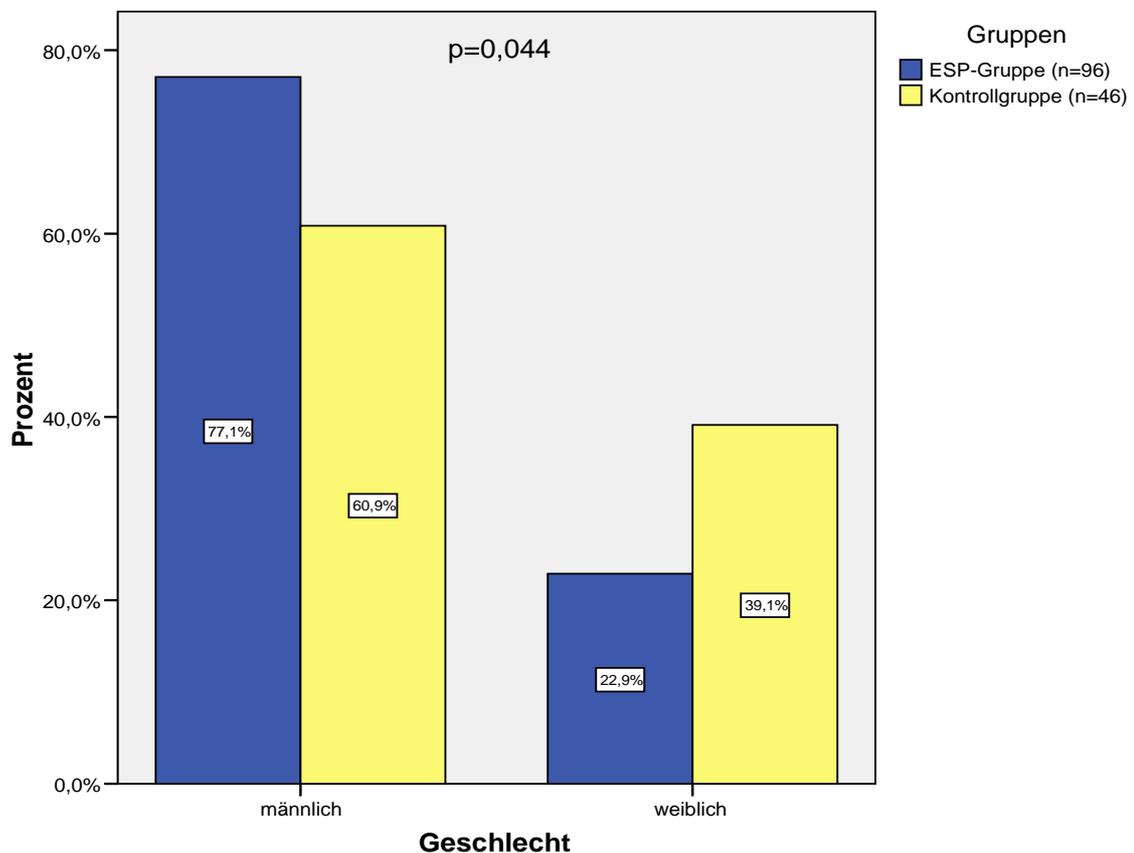


Grafik 20: Abstoßungshäufigkeit (Kombination von aus klinischem Verdacht therapierten und histologisch gesicherten Abstoßungsreaktionen): Vergleich zwischen Transplantaten jüngerer (65-74 Jahre) und älterer (75-87 Jahre) Spender innerhalb des ESP. Hier ergab sich kein signifikanter Unterschied.

3.3 Vergleich der ESP-Gruppe mit der Kontrollgruppe

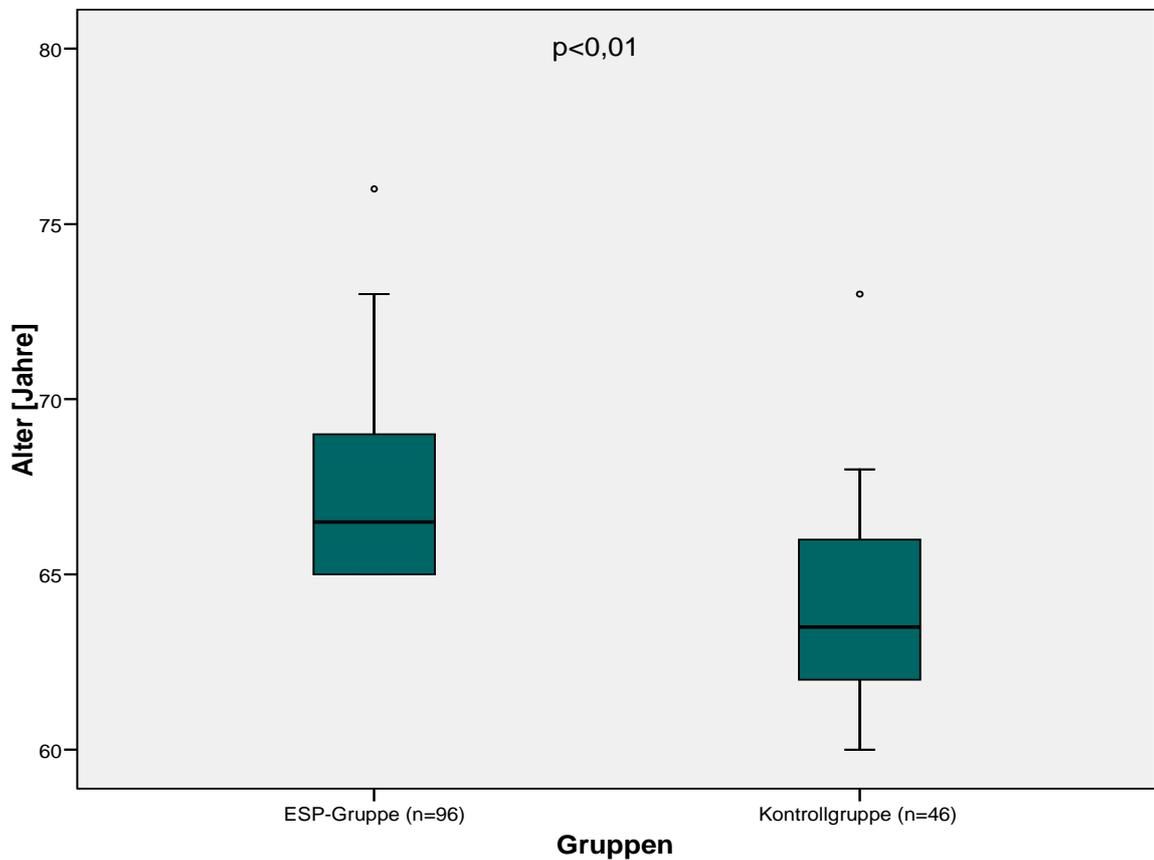
3.3.1 Vergleich der Patientenkollektive

Von den 46 Empfängern der Kontrollgruppe waren 28 Personen (60,9 %) männlichen, und 18 Personen (39,1 %) weiblichen Geschlechts. Beim Vergleich der ESP-Gruppe mit der Kontrollgruppe fielen signifikante Unterschiede bei der Geschlechtsverteilung auf. In der Kontrollgruppe waren signifikant mehr Frauen beteiligt als im ESP ($p=0,044$) (Grafik 21).



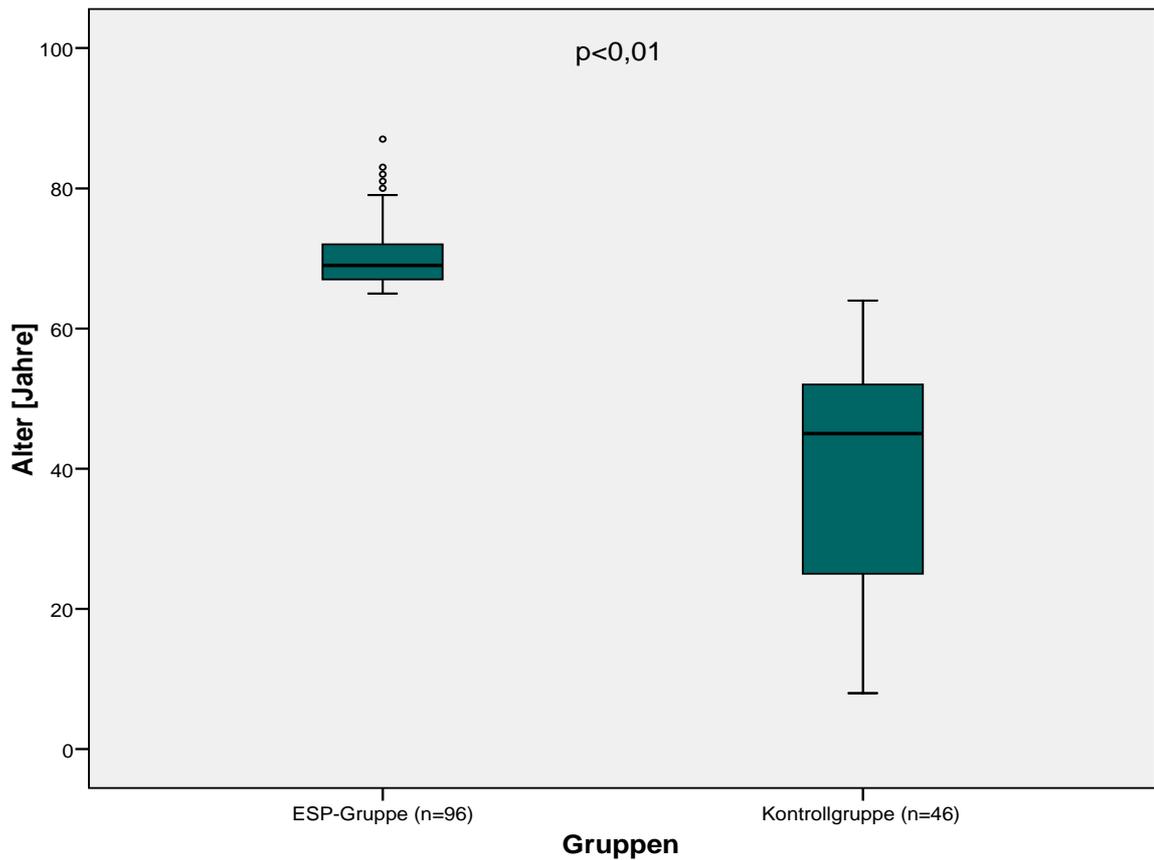
Grafik 21: Geschlechterverteilung bei den Empfängern: Vergleich zwischen ESP- und Kontrollgruppe. Die Kontrollgruppe beinhaltete signifikant mehr Frauen als die ESP-Gruppe.

Bei der Altersverteilung der Empfänger ergab sich ebenfalls ein deutlicher Unterschied ($p < 0,01$). Während in der ESP-Gruppe das durchschnittliche Alter 67,28 Jahre war, betrug es in der Kontrollgruppe 63,78 ($\pm 2,76$) Jahre (Grafik 22).



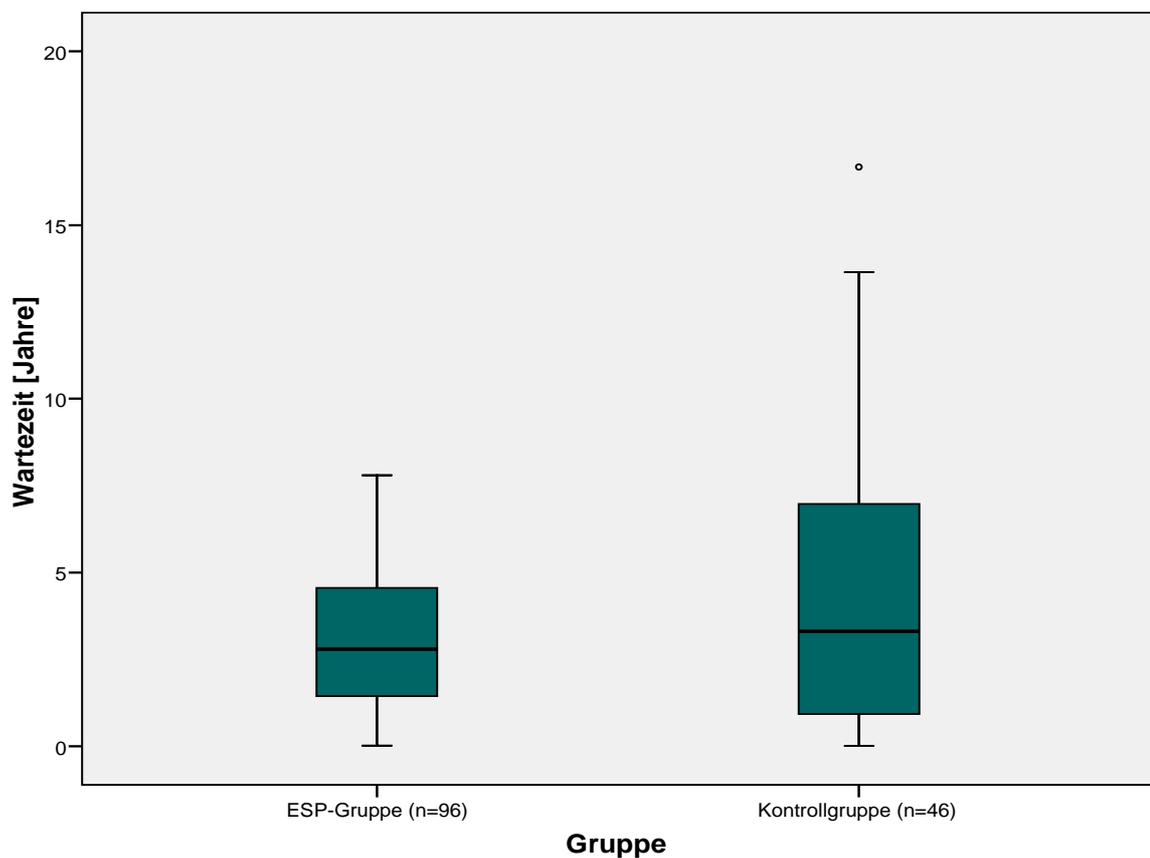
Grafik 22: Empfängeralter im Vergleich der ESP- und Kontrollgruppe. Die ESP-Gruppe zeigte ein signifikant höheres Empfängeralter als die Kontrollgruppe.

Hinsichtlich des Alters der Spender fanden sich ebenfalls klare Unterschiede ($p < 0,01$) im Vergleich beider Gruppen. Das mittlere Spenderalter in der Kontrollgruppe lag bei $40,48 \pm 16,47$ Jahre, während es in der ESP-Gruppe $71,80 \pm 5,36$ Jahre betrug. Des Weiteren fiel die größere Spannweite der Altersverteilung in der Kontrollgruppe auf. Das minimale Alter lag bei acht Jahren und das maximale bei 64 Jahren (Grafik 23).



Grafik 23: Spenderalter im Vergleich der ESP- und Kontrollgruppe. Die Spender der Kontrollgruppe waren signifikant jünger als die Spender der ESP-Gruppe.

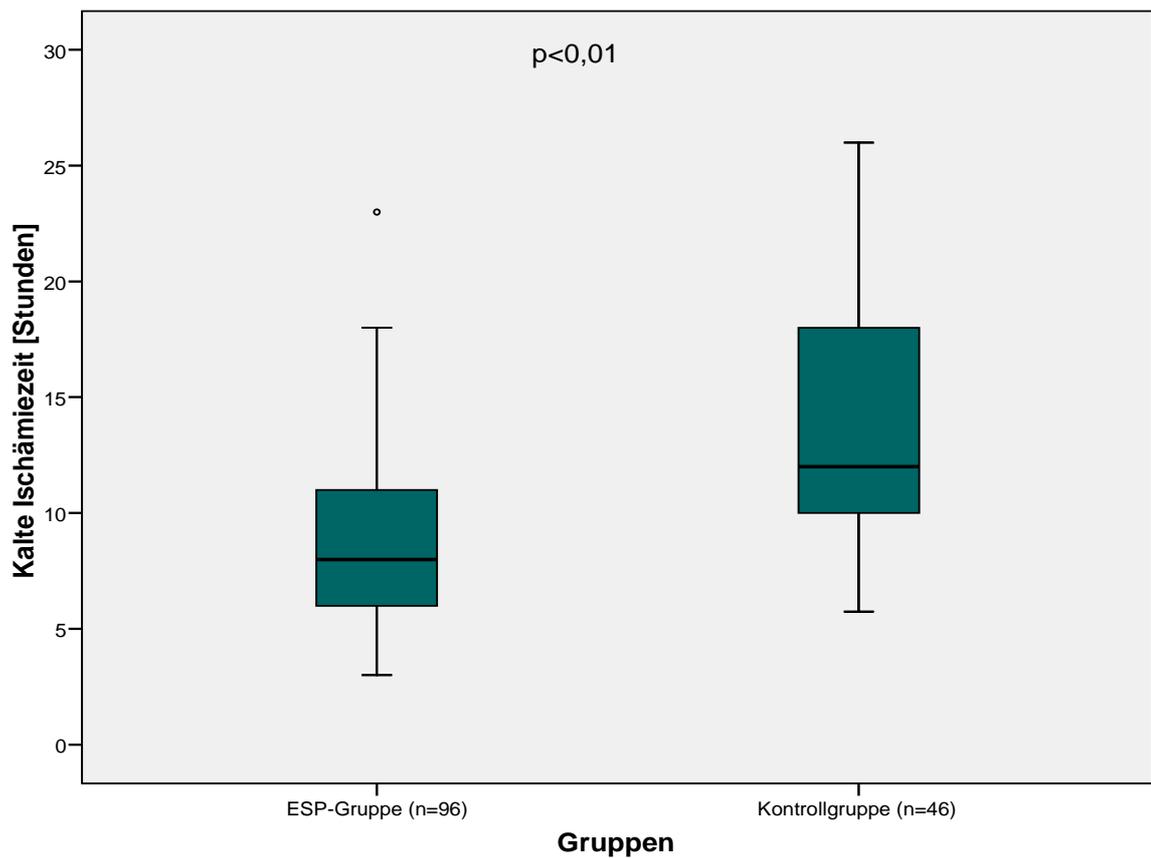
Die Wartezeit auf ein geeignetes Transplantat betrug in der Kontrollgruppe im Schnitt $4,22 \pm 4,10$ Jahre. Die durchschnittliche Wartezeit in der ESP-Gruppe war mit $2,98 \pm 2,03$ Jahre nicht signifikant geringer ($p=0,451$, Grafik 24).



Grafik 24: Wartezeit auf ein Transplantat: Vergleich der ESP- und Kontrollgruppe. Hier war kein signifikanter Unterschied feststellbar.

3.3.2 Vergleich der Ischämiezeiten

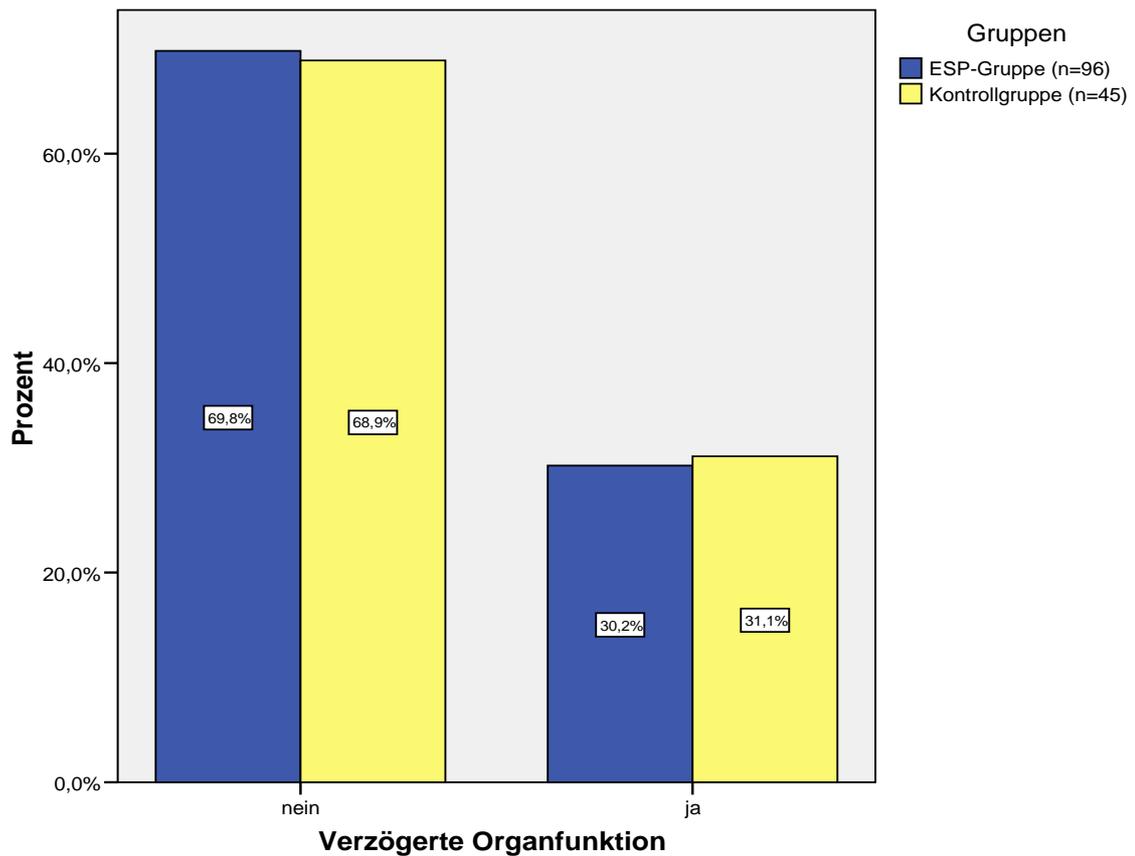
Bei Betrachtung der KIZ zeigte die Kontrollgruppe einen Mittelwert von $14,26 \pm 5,49$ Stunden und die ESP-Gruppe einen von $8,72 \pm 3,74$ Stunden. Somit erzielte die ESP-Gruppe eine deutlich kürzere KIZ ($p < 0,01$) (siehe auch Grafik 25).



Grafik 25: Kalte Ischämiezeit: Vergleich der ESP- und Kontrollgruppe. Die Kontrollgruppe hatte eine signifikant längere KIZ als die ESP-Gruppe.

3.3.3 Vergleich der verzögerten Organfunktion (DGF)

Eine DGF trat bei 14 Patienten (31,1 %, n=45) der Kontrollgruppe auf. Im Vergleich mit der ESP-Gruppe, in der bei 29 Patienten (30,2 %, n=96) die transplantierte Niere nur mit Verzögerung ihre Funktion aufnahm, fiel kein signifikanter Unterschied auf ($p=0,914$) (Grafik 26).



Grafik 26: Verzögerte Organfunktion: Vergleich der ESP- und Kontrollgruppe. Der Anteil der Patienten mit DGF in beiden Gruppen war nicht signifikant verschieden.

3.3.4 Vergleich der Abstoßungsreaktionen

Auch in der Kontrollgruppe wurden die Abstoßungsreaktionen zweifach unterteilt: Solche, die auf klinischem Verdacht hin therapiert wurden, und solche, die histologisch gesichert werden konnten. Folgend findet sich ein Überblick in den Tabellen 19-21.

Tabelle 19: Absolute und kumulative Häufigkeit der akuten Abstoßungsreaktionen (klinisch diagnostiziert) der Kontrollgruppe.

Akute Abstoßungsreaktion: klinischer Verdacht					
Häufigkeit der Abstoßungen	Häufigkeit Absolut	%	Häufigkeit Kumulativ	%	
0	38	84,4	38	84,4	
1	6	13,3	7	15,6	
2	1	2,2	1	2,2	
Total	45	100			

Tabelle 20: Absolute und kumulative Häufigkeit der akuten Abstoßungsreaktionen (histologisch gesichert) der Kontrollgruppe.

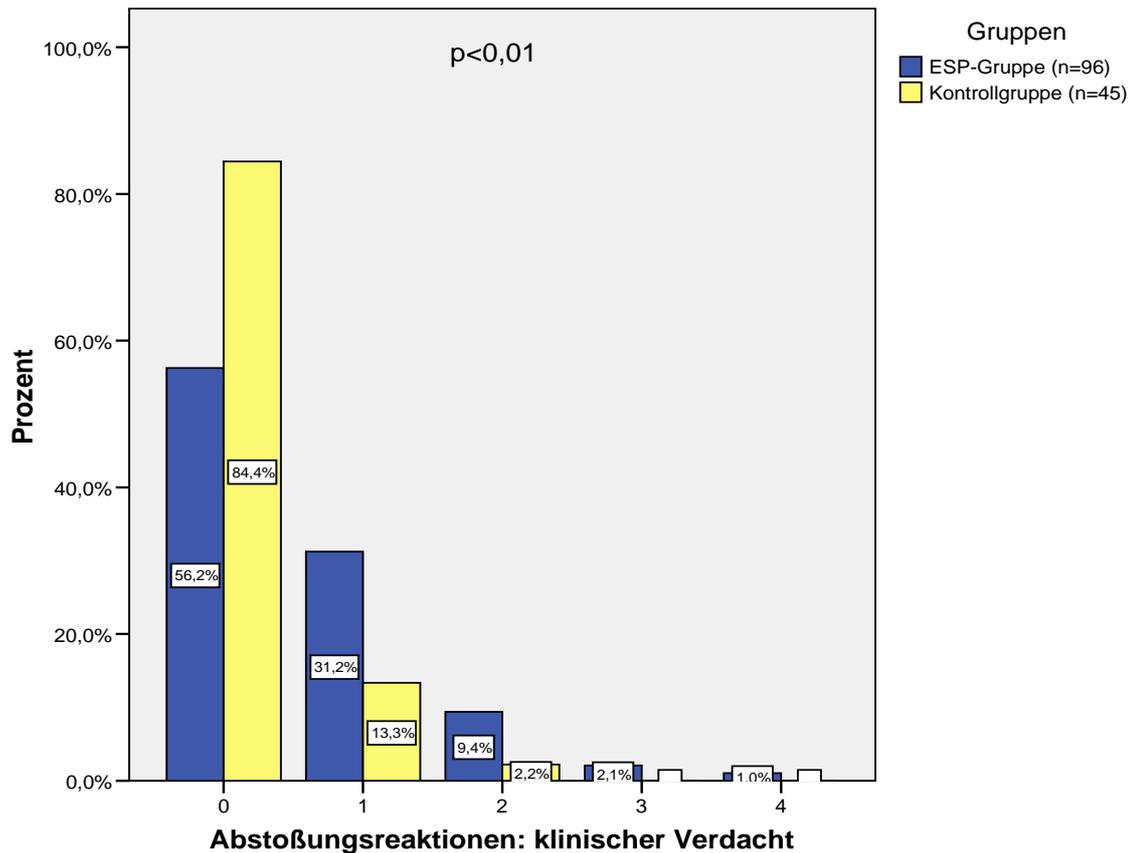
Akute Abstoßungsreaktion: histologisch gesichert					
Häufigkeit der Abstoßungen	Häufigkeit Absolut	%	Häufigkeit Kumulativ	%	
0	31	68,9	31	68,9	
1	12	26,7	14	31,1	
2	1	2,2	2	4,4	
3	0	0	1	2,2	
4	1	2,2	1	2,2	
Total	45	100,0			

Tabelle 21: Absolute und kumulative Häufigkeit der akuten Abstoßungsreaktionen (Kombination von aus klinischem Verdacht therapierten und histologisch gesicherten Abstoßungsreaktionen) der Kontrollgruppe. (Die Abstoßungsrate ist in der Tabelle hervorgehoben.)

Akute Abstoßungshäufigkeit				
Häufigkeit der Abstoßungen	Häufigkeit Absolut	%	Häufigkeit Kumulativ	%
0	27	60,0	27	60,0
1	13	28,9	18	40,0
2	3	6,7	5	11,1
3	1	2,2	2	4,4
4	1	2,2	1	2,2
Total	45	100,0		

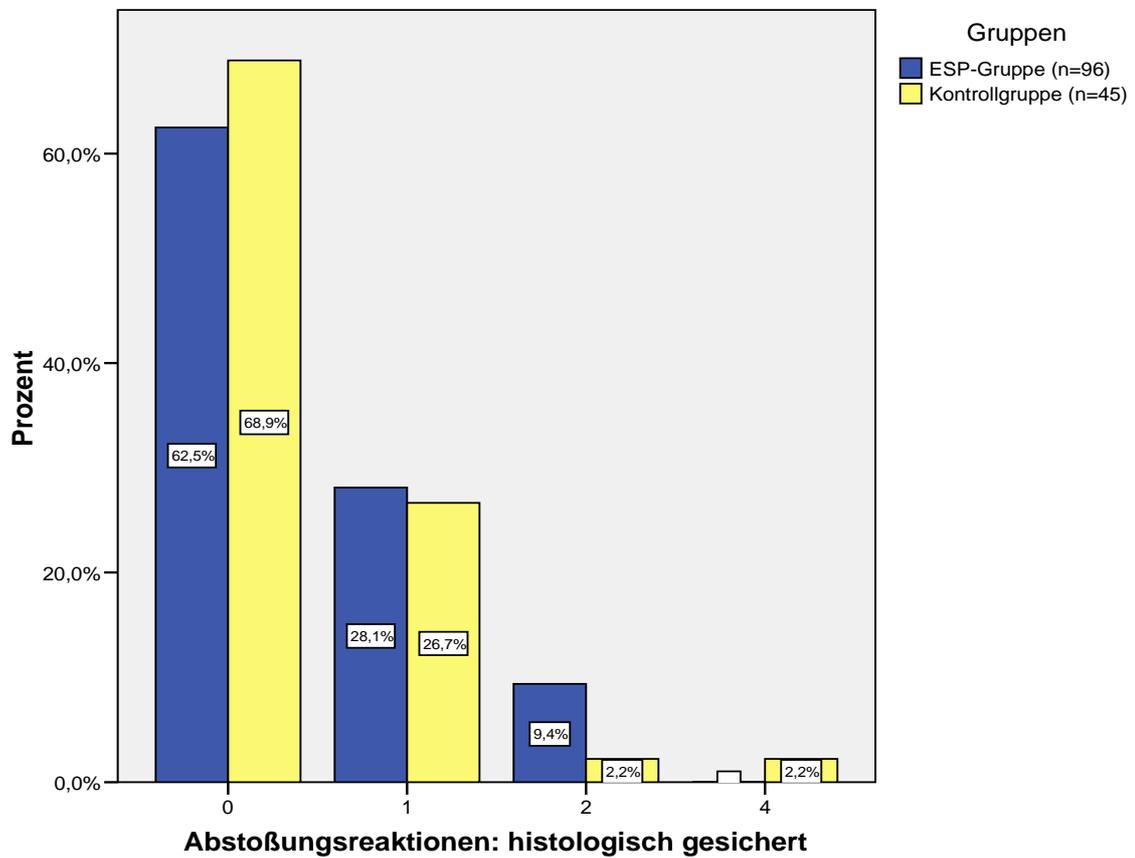
Insgesamt hatten 40 % (n=18) der Patienten der Kontrollgruppe mindestens eine Abstoßungsreaktion. Histologisch bewiesen waren 31,1 % (n=14). 15,6 % (n=7) waren klinisch diagnostizierte Abstoßungsreaktionen.

In Grafik 27 wird die Verteilung der klinisch diagnostizierten Abstoßungsreaktionen der ESP- und der Kontrollgruppe vergleichend dargestellt. Die ESP-Gruppe hatte eine signifikant höhere Anzahl an Abstoßungsreaktionen als die Kontrollgruppe ($p < 0,01$).



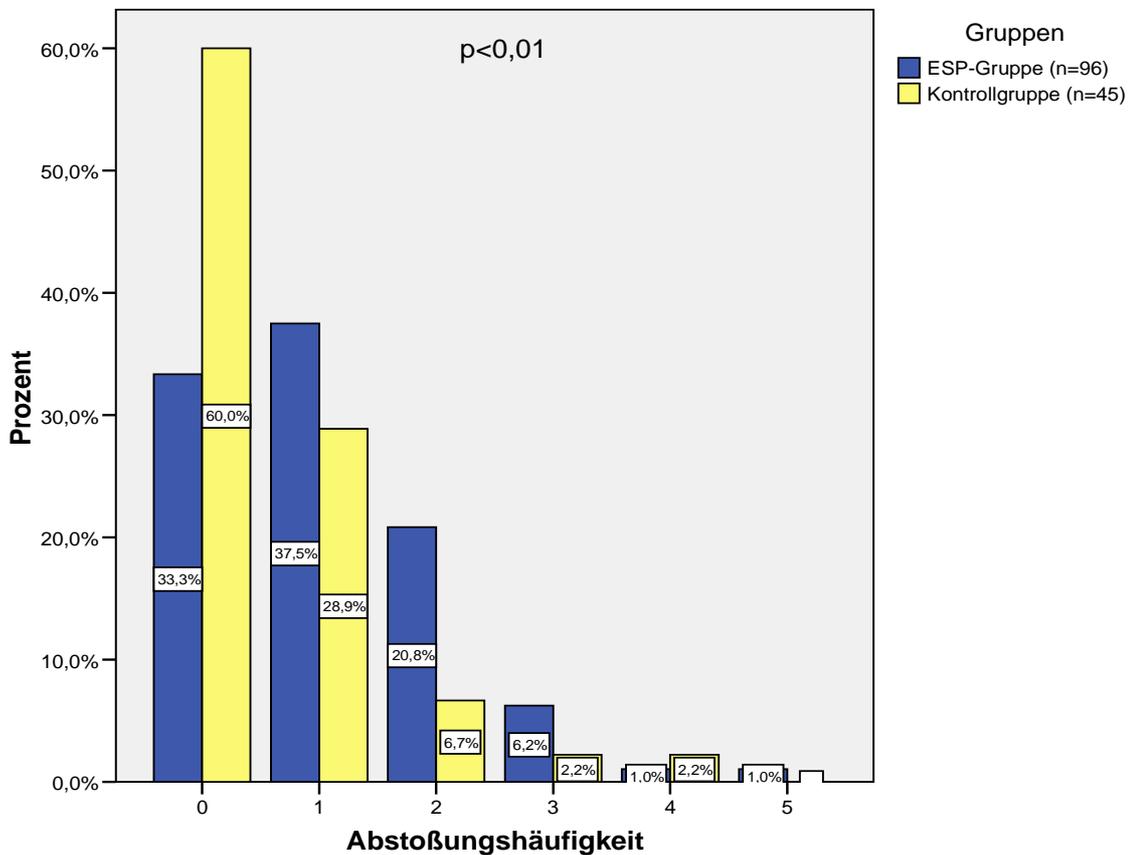
Grafik 27: Klinisch diagnostizierte Abstoßungsreaktionen: Vergleich ESP- und Kontrollgruppe. Die ESP-Gruppe hatte eine signifikant höhere Anzahl an Abstoßungsreaktionen als die Kontrollgruppe.

Beim Vergleich beider Programme hinsichtlich histologisch gesicherter Abstoßungsreaktionen waren keine klaren Unterschiede ersichtlich ($p=0,399$) (Grafik 28).



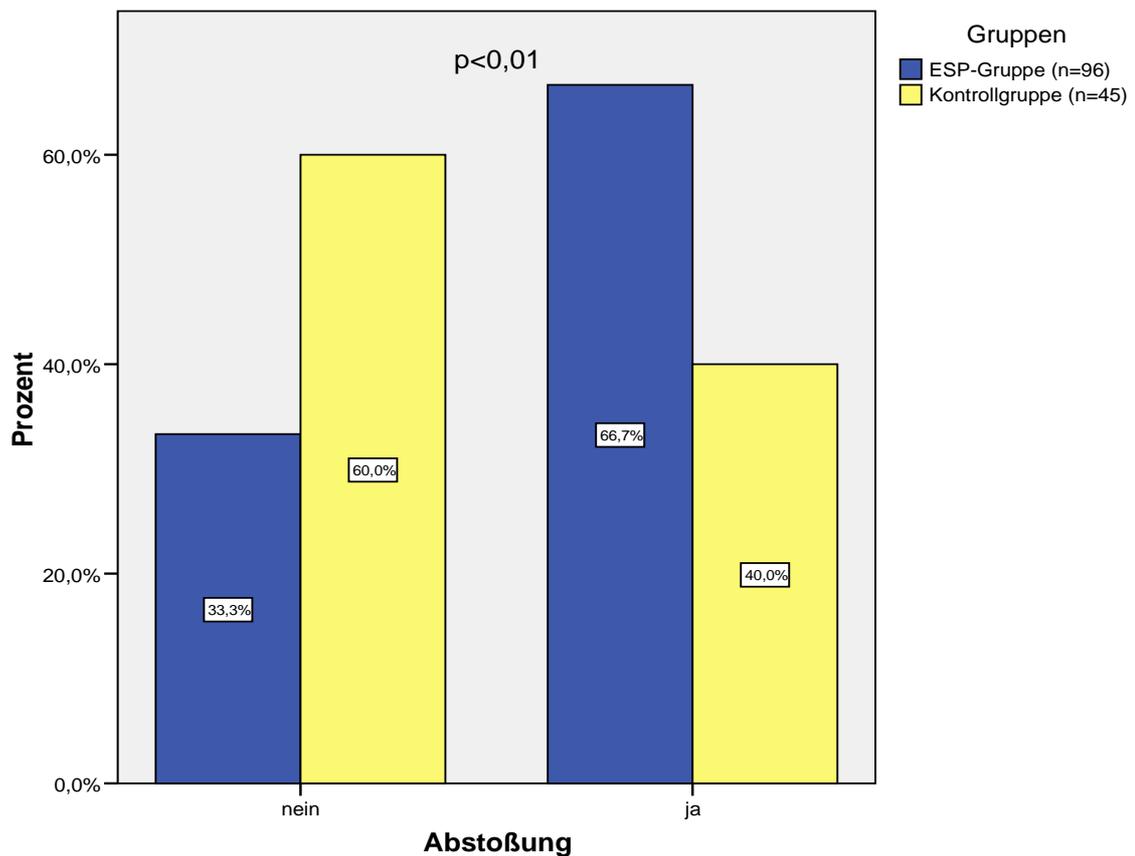
Grafik 28: Histologisch gesicherte Abstoßungsreaktionen: Vergleich ESP- und Kontrollgruppe. Es fielen im Vergleich beider Programme keine signifikanten Unterschiede auf.

Die Abstoßungshäufigkeit, die sich aus der Kombination klinisch diagnostizierter und histologisch gesicherter Abstoßungsreaktionen ergab, war in der ESP-Gruppe deutlich höher als in der Kontrollgruppe ($p < 0,01$) (Grafik 29).



Grafik 29: Abstoßungshäufigkeit (Kombination von aus klinischem Verdacht therapierten und histologisch gesicherten Abstoßungsreaktionen): Vergleich ESP- und Kontrollgruppe. Die ESP-Gruppe zeigte eine signifikant höhere Abstoßungshäufigkeit als die Kontrollgruppe.

Dieses signifikante Ergebnis spiegelte sich auch in der Auswertung der binären Fragestellung Abstoßung ja oder nein wider. Auch hier fiel die deutlich ($p < 0,01$) höhere Abstoßungsrate in der ESP-Gruppe auf (Grafik 30). Während in der ESP-Gruppe 67 % der Patienten Abstoßungsreaktionen hatten, waren es in der Kontrollgruppe nur 40 %.



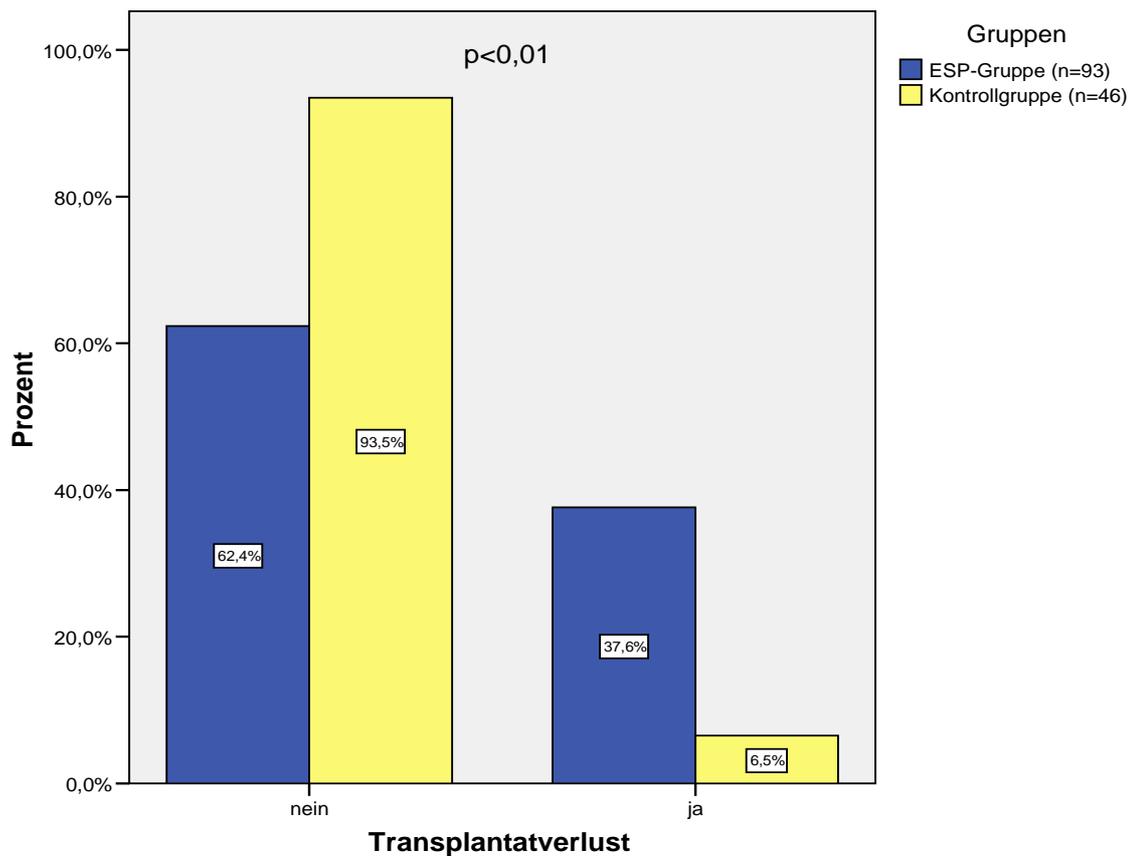
Grafik 30: Abstoßungsrate: Vergleich ESP- und Kontrollgruppe. Die ESP-Gruppe zeigte eine signifikant höhere Abstoßungsrate als die Kontrollgruppe.

3.3.5 Vergleich des Transplantat- und Patientenüberlebens

Von den 46 Patienten der Kontrollgruppe konnten von einem Patienten keine Daten hinsichtlich des Überlebens ermittelt werden. Von den restlichen 45 Patienten verstarben im Beobachtungszeitraum acht Patienten, sechs davon mit funktionierendem Transplantat. Was die anderen beiden Patienten betrifft, versagte bei dem einem das Transplantat 73 Tage vor dem Tod aufgrund einer Unterbrechung der Immunsuppressionstherapie; bei dem anderen kam es 2.181 Tage vor dessen Tod zu einem chronischen Transplantatversagen. Insgesamt versagte in der

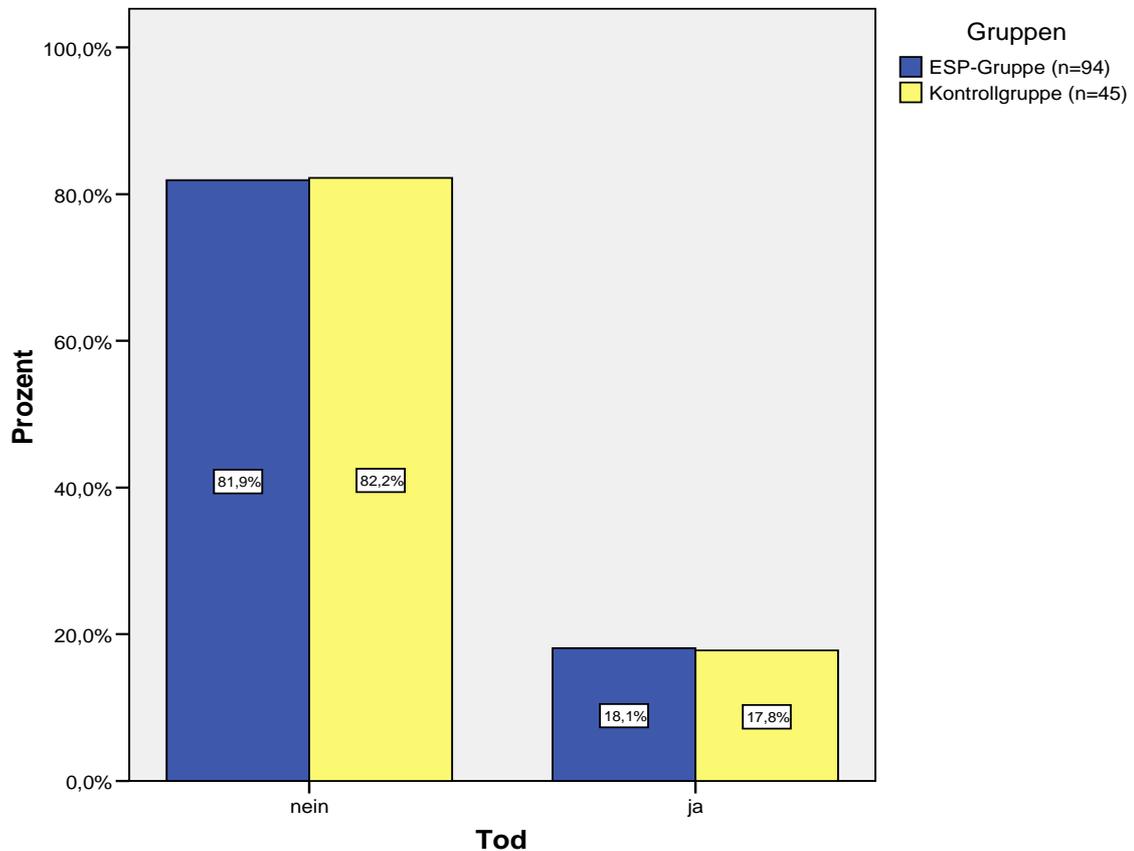
Kontrollgruppe das Transplantat dreier Patienten. Bei dem dritten Patienten nahm das Organ postoperativ seine Funktion nie auf.

In der Gegenüberstellung beider Gruppen hinsichtlich Transplantatverlust fiel auf, dass in der Beobachtungszeit von drei bzw. sechs Jahren die ESP-Gruppe mit 38 % der Patienten einen deutlich ($p < 0,01$) höheren Transplantatverlust zu verzeichnen hatte als die Kontrollgruppe mit 7 % (Grafik 31).



Grafik 31: Transplantatverlust: Vergleich ESP- und Kontrollgruppe. Der Transplantatverlust war in der ESP-Gruppe (Beobachtungszeitraum drei Jahre) signifikant höher als in der Kontrollgruppe (Beobachtungszeitraum sechs Jahre).

Bei Betrachtung beider Gruppen bezüglich des Todes von Patienten ergab sich kein erkennbarer Unterschied ($p=0,965$) (Grafik 32).



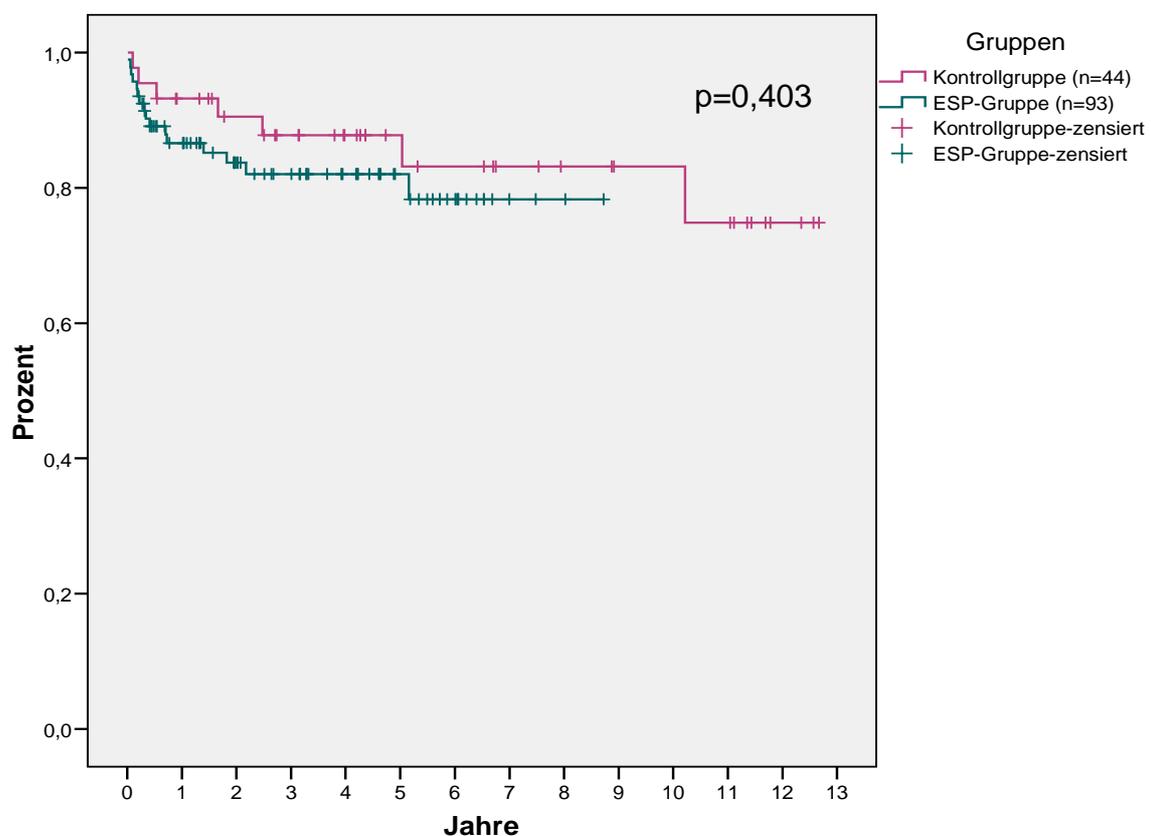
Grafik 32: Tod: Vergleich ESP- und Kontrollgruppe. Der Unterschied zwischen beiden Gruppen war hier nicht signifikant.

Auch in der Überlebenskurve waren diese Ergebnisse deutlich ersichtlich (Grafik 33). Beim Verlauf der Kurven fiel zwar ein geringeres Überleben in der ESP-Gruppe auf, welches jedoch nicht signifikant war ($p=0,403$).

Tabelle 22 stellt eine Übersicht des Überlebens der Patienten beider Gruppen im Vergleich dar.

Tabelle 22: Langzeitüberleben der Patienten in der ESP- und der Kontrollgruppe.

Überleben nach Transplantation	ESP-Gruppe (%)	Kontrollgruppe (%)
30 Tage	96,8	100,0
1 Jahr	86,6	93,2
3 Jahre	82,0	87,8
5 Jahre	82,0	87,8
7 Jahre	78,3	83,2



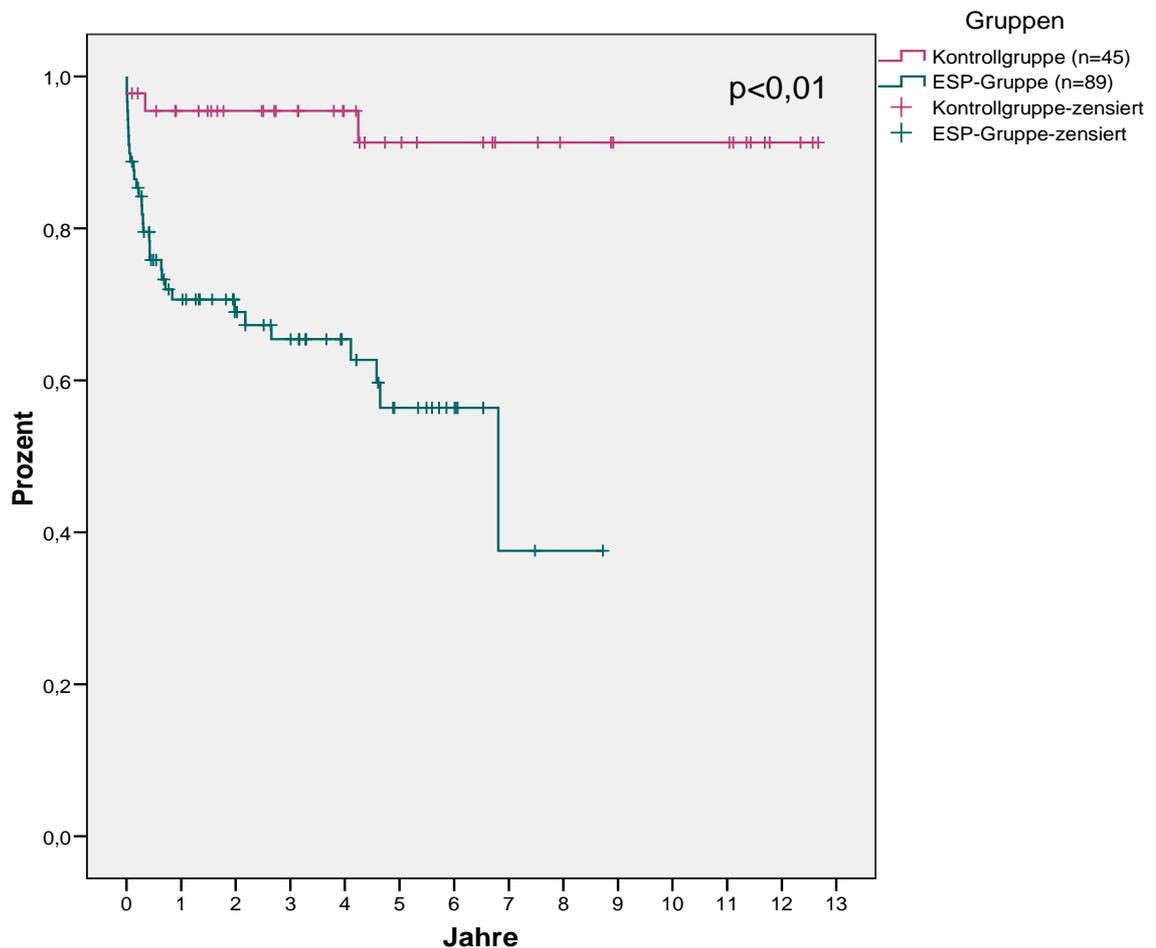
Grafik 33: Überlebenskurven der Patienten der ESP- und der Kontrollgruppe. Der Unterschied zwischen beiden Gruppen war nicht signifikant. Zensiert bedeutet, dass am Ende der Beobachtungszeit das Zielereignis nicht eingetreten war. (Die abweichenden n-Werte resultieren aus fehlenden Zeitpunktangaben).

Zur Analyse des Transplantatüberlebens wurde ebenfalls eine Überlebenskurve verwendet (Grafik 34). Hier sind das Ende des Beobachtungszeitraums (1. Juni 2008) oder der Tod als Zensur zu betrachten. Es ergaben sich deutlich signifikante ($p < 0,01$) Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Die ESP-Gruppe zeigte ein durchgängig schlechteres Transplantatüberleben als die Kontrollgruppe. Besonders

im Hinblick auf das Langzeittransplantatüberleben wurde ein deutlich schlechteres Outcome in der ESP-Gruppe ersichtlich (siehe Tabelle 23).

Tabelle 23: Langzeitüberleben der Transplantate in der ESP- und in der Kontrollgruppe.

Transplantatüberleben nach Transplantation	ESP-Gruppe (%)	Kontrollgruppe (%)
30 Tage	88,8	97,8
1 Jahr	70,6	95,4
3 Jahre	65,4	95,4
5 Jahre	56,4	91,3
7 Jahre	37,6	91,3



Grafik 34: Überlebenskurven der Transplantate der ESP- und der Kontrollgruppe. Die ESP-Gruppe zeigte ein signifikant schlechteres Transplantatüberleben als die Kontrollgruppe. Zensiert bedeutet, dass am Ende der Beobachtungszeit das Zielereignis nicht eingetreten war. (Die abweichenden n-Werte resultieren aus fehlenden Zeitpunktangaben).

4 Diskussion

Da seit Jahren in der Transplantationsmedizin ein steter Organmangel herrscht, wurde 1999 im Rahmen der Nierentransplantationen das ESP ins Leben gerufen [26-28]. Zielsetzung der Initiative war, das Organangebot zu erhöhen und es auch älteren dialysepflichtigen Patienten zu ermöglichen in einer akzeptablen Wartezeit ein Spenderorgan zu erhalten [26-28].

Spezielle Kriterien dieses Programms sind eine verkürzte KIZ und eine reduzierte Wartezeit aufgrund eines lokalen Vergabeschemas von über 65-jährigen Spenderorganen ohne HLA-Abgleich. Die Erhöhung des Organangebotes auf diese Weise bedeutet jedoch - aufgrund eventuell gesteigerter Abstoßungsraten wegen des fehlenden HLA-Abgleichs und wegen des erhöhten Organalters - unter Umständen ein erhöhtes Risiko für den Patienten und für das Überleben des Transplantats [2, 5, 12, 27, 28].

Aufgrund der konträren Ergebnislage in der Literatur zu diesem Thema [9, 15, 25-27] sollte in der vorliegenden Arbeit die Problematik anhand der Patienten, die im Rahmen des ESP im Klinikum rechts der Isar in München operiert wurden, analysiert werden. Neben der direkten Analyse der Daten der ESP-Gruppe wurde ein Vergleich mit einer Kontrollgruppe über 60-jähriger Empfänger, welche nach dem bis dato gebräuchlichen Vergabeschema (ETKAS), d.h. HLA übereinstimmend und mit Organen von Spendern unter 65 Jahren, transplantiert wurden, durchgeführt. Im Fokus der Untersuchung standen das Langzeitüberleben von Transplantaten und Patienten sowie die Abstoßungsreaktionen.

Fehlerquellen ergaben sich zum einen aufgrund der retrospektiven Datenanalyse mit alten, zum Teil unvollständigen Datensätzen und durch das „recall bias“ der Patienten oder behandelnden Ärzte. Auch der Altersunterschied zwischen den Empfängern der ESP- und der Kontrollgruppe schränkt den direkten Vergleich der beiden Gruppen ein und sollte bei der Bewertung der Ergebnisse berücksichtigt werden.

Die 96 Patienten der ESP-Gruppe mit dem Durchschnittsalter von 67 Jahren wurden mit einer Kontrollgruppe von 46 Patienten (Durchschnittsalter 64 Jahre) verglichen. Die Spender hatten ein mittleres Alter von 72 Jahren im ESP und von 40 Jahren in der Kontrollgruppe. Eines der Zielkriterien des ESP ist es, eine möglichst geringe KIZ der Organe zu gewährleisten. Dies wurde mit einer deutlich kürzeren KIZ in der ESP-Gruppe (8,7 Stunden) im Vergleich zur Kontrollgruppe (14,3 Stunden) auch im Münchener Raum erreicht ($p < 0,01$). Auch andere Studien kamen zu vergleichbaren Ergebnissen. In einer Multicenterstudie von Frei et al. 2008 [26], welche 1406 ESP-Patienten mit 1687 Patienten (Empfängeralter durchschnittlich 64 Jahre, Spenderalter durchschnittlich 45 Jahre) verglich, betrug die KIZ in der ESP-Gruppe 11,9 Stunden und in der Kontrollgruppe 17,5 Stunden. Bei Fabrizii et al. 2005 [23] hatten die 59 Patienten der ESP-Gruppe eine KIZ von 10,4 Stunden im Vergleich zu 15,3 Stunden in der Kontrollgruppe ($n=44$). Ebenso signifikant war die Ergebnislage in einer Studie von Giessing et al. 2003 [29] mit einer KIZ von 8,4 Stunden in der ESP-Gruppe ($n=26$) und 14,7 Stunden in der Kontrollgruppe ($n=30$).

Im Gegensatz zur Studie von Frei et al. 2008 [26], welche eine signifikant längere Wartezeit auf ein Transplantat in der Kontrollgruppe feststellte, war die Wartezeit in unserer Studie im Vergleich zur ESP-Gruppe (2,98 Jahre) in der Kontrollgruppe (4,22 Jahre) nicht signifikant erhöht. Mögliche Gründe für die fehlende Signifikanz trotz des augenscheinlichen Unterschieds zwischen den beiden Gruppen könnte die geringe Größe des Patientenkollektivs und/oder die große Spannweite der Wartezeit (ESP: $2,98 \pm 2,03$ Jahre, ETKAS: $4,22 \pm 4,10$ Jahre) innerhalb beider Gruppen sein.

In unserem Patientenkollektiv betrug die postoperative Einjahresmorbidity 100 %. Die häufigsten Erkrankungen waren Infektionen (88 %) sowie lymphatisch (37 %) und urologisch bedingte Komplikationen (35 %).

Voiculescu et al. 2002 [77] wiesen in ihrer Studie eine 80 %ige Morbidity bei ESP-Patienten nach. Bei Frei et al. 2008 [26] traten schwerwiegende postoperative Infektionen in 51 % der Fälle auf. Bodingbauer et al. 2006 [9] identifizierten bei ihrer 56 Patienten starken ESP-Gruppe die Lymphozele mit 14 % als die häufigste chirurgische Komplikation. Von den 73 Patienten der ESP-Gruppe von Bentas et al.

2008 [5] wiesen 23 % eine Lymphozele auf. In unserer Studie lag die Häufigkeit für diese Komplikation bei 32 %.

Beim Vergleich mit den Literaturdaten fällt auf, dass die Patienten in unserer Studie von einer vergleichsweise hohen Einjahresmorbidity mit einem gesteigerten Anteil an Infektionen und Lymphozelen betroffen waren. Die unterschiedlichen Ergebnisse in den verschiedenen Studien erklären sich möglicherweise aus der Tatsache, dass unterschiedliche Einschlusskriterien gewählt wurden. In unserer Studie wurde jede therapiepflichtige Krankheit inkludiert, während z.B. Bodingbauer et al. 2006 [9] nur chirurgische Komplikationen und Infektionen betrachteten, die eine Hospitalisierung benötigten. Ob das ESP nun eine erhöhte postoperative Morbidity aufweist, lässt sich nur aus dem Vergleich mit herkömmlich transplantierten Patienten zeigen, was jedoch in unserer Studie nicht als Schwerpunkt behandelt wurde.

Bei Betrachtung der Kreatinin- und Harnstoffwerte fiel ein signifikanter Abwärtstrend im ersten halben Jahr nach der Transplantation auf. Das führt zu der Schlussfolgerung, dass die Organe, trotz des Alters, direkt nach der Operation ausreichend gut funktionieren. Diese Annahme wurde auch in der Analyse der DGF bestätigt. Hier fiel mit 31 % in der ESP-Gruppe und 30 % in der Kontrollgruppe in unserer Studie kein bedeutsamer Unterschied auf. Ähnliche Ergebnisse erhielten auch Bodingbauer et al. 2006 [9] mit 32 % im ESP zu 29 % in der Kontrolle und Fabrizii et al. 2005 [23] mit 10,2 % im ESP zu 9,1 % in der Kontrolle. Auch Frei et al. 2008 [26] mit 30 % in der ESP-Gruppe und 31 % in der Kontrollgruppe oder Fritsche et al. 2003 [27] mit 28 % in der ESP-Gruppe (n=69) und 35 % in der Kontrollgruppe (n=71) erhielten keine signifikanten Unterschiede. Somit decken sich die Ergebnisse unserer Studie mit denen der Literatur. Die Daten sind jedoch nur bedingt vergleichbar, da es für die DGF keine einheitliche Definition gibt und jede Studiengruppe daher die Kriterien selber festgelegt hat. Während eine DGF in unserer Studie sowie in den Studien von Frei et al. 2008 [26] und Fritsche et al. 2003 [27] als mindestens eine Dialysebehandlung in der ersten Woche postoperativ definiert wurde, waren es bei Bodingbauer et al. 2006 [9] mindestens zwei Dialysebehandlungen. Fabrizii et al. 2005 [23] legten eine Dialysebehandlung über sieben Tage nach der Transplantation als Kriterium für eine DGF fest, was die geringeren Werte im Vergleich mit den anderen Analysen erklärt. Des Weiteren lag

die Feststellung der Notwendigkeit der Dialysebehandlung im Ermessen des behandelnden Arztes, wodurch eine objektive Analyse erschwert wird.

Bei der Analyse der akuten Abstoßungsreaktionen waren in unserer Studie 67 % der Patienten der ESP-Gruppe von mindestens einem derartigen Ereignis betroffen. Histologisch gesicherte Abstoßungsreaktionen traten allerdings nur bei 38 % der Patienten auf. Die Kontrollgruppe zeigte eine Abstoßungsrate von 40 % (31 % histologisch bewiesen). Dieser signifikante Unterschied in der Abstoßungsrate ergab sich auch in anderen Studien: z.B. bei Frei et al. 2008 [26] mit 29 % im ESP zu 20 % in der Kontrolle oder bei Fritsche et al. 2003 [27] mit 43 % (ESP) zu 27 % (Kontrolle). Ebenso zeigte sich diese hier jedoch nicht signifikante Tendenz bei Giessing et al. 2003 [29] mit 46 % zu 30 %.

In der Zusammenschau der Daten ist somit unsere Ergebnislage mit der in der Literatur vergleichbar. Tendenziell wiesen die alten Spendernieren des ESP eine höhere Rate an Abstoßungsreaktionen auf als die der Kontrollgruppe mit den jungen Spendernieren. Diese Zahlen sprechen eindeutig gegen die postulierte geringere Immunkompetenz im Alter, welche durch eine verringerte Resistenz gegenüber Immunsuppressiva und eine abnehmende Effizienz der Signaltransduktionswege erklärt wurde [12, 76]. Aufgrund der Ergebnisse muss der fehlende HLA-Abgleich im ESP kritisch bewertet werden. Bei der Interpretation der Studienergebnisse ist aber wiederum zu beachten, dass die Definition einer Abstoßungsreaktion in den Studien nicht nur von objektiven Parametern, sondern auch vom subjektiven Befinden abhängig war. Dies galt auch für die Indikationsstellung einer Biopsie. Die höheren Raten der Patienten in unserer Studie lassen sich möglicherweise durch die besonders frühzeitige Intervention bei Beschwerden erklären.

Um dieser hohen Abstoßungsrate bereits im Vorfeld entgegen zu wirken, bekamen bei klinischer Evaluation durch den transplantierenden Chirurgen als Hochrisikopatienten eingestufte Patienten (KIZ > 14 Stunden, Zweittransplantation, Vorliegen präformierter Antikörper) im Klinikum rechts der Isar eine ATG-Induktionstherapie. Die Ergebnisse dieser Induktionstherapie waren in unserer Studie jedoch nicht überlegen. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten der ESP-Gruppe mit und ohne ATG-Induktionstherapie bezüglich

der Abstoßungsrate, der Abstoßungshäufigkeit, der Diurese 24 Stunden postoperativ, des Todes, des Ein-, Drei- und Fünfjahres-Patientenüberlebens und des Transplantatverlusts. Samsel et al. 2001 [67] beschrieben ebenfalls keinen deutlichen Einfluss der ATG-Induktionstherapie auf das Einjahresüberleben von Patienten und das Transplantatüberleben. In dieser Studie hatten die Patienten mit ATG-Induktionstherapie jedoch eine statistisch signifikant geringere Rate an Abstoßungsreaktionen. Kaden et al. 1998 [39] sahen einen Zusammenhang, hier im Dreijahresüberleben des Transplantats und der ATG-Induktionstherapie. Shield et al. 1997 [70] oder Agha et al. 2002 [1] stellten ebenso den positiven Einfluss einer ATG-Induktionstherapie auf die Rate der Abstoßungsreaktionen nach Nierentransplantation fest. Diese Studien wurden jedoch alle mit Patienten durchgeführt, die im Standardvergabeverfahren transplantiert wurden. Möglicherweise sind die Unterschiede in der Bewertung einer ATG-Therapie zwischen unserer Studie und der Literatur Folge des durch die unterschiedlichen Vergabeverfahren untersuchten Patientenkollektivs. Des Weiteren wurde ATG im Klinikum rechts der Isar Hochrisikopatienten verabreicht. Bei diesen Patienten ist im Vergleich zu Normalpatienten mit einer erhöhten Rate an Abstoßungsreaktionen zu rechnen, wenn keine Gegenmaßnahmen eingeleitet werden. Dass die Rate unter ATG-Therapie konstant geblieben ist, spricht daher für die Wirksamkeit der Maßnahme. Eine statistisch abgesicherte Evaluation des ATG-Effektes war im Rahmen dieser retrospektiven Analyse nicht möglich und sollte Gegenstand weiterer Studien sein.

Weiterhin wurden in unserer Studie das 30 Tages-, Ein-, Drei-, Fünf- und Siebenjahresüberleben der Patienten der ESP-Gruppe (97/87/82/82/78 %) mit der Kontrollgruppe (100/93/88/88/83 %) verglichen. Die Unterschiede zwischen beiden Gruppen waren nicht signifikant. Frei et al. 2008 [26] erhielten ein vergleichbares Einjahresüberleben von 86 % in der ESP-Gruppe zu 90 % in der Kontrollgruppe und ein signifikant unterschiedliches Fünfjahresüberleben (60 % vs. 74 %). Doch weder im Einjahresüberleben bei Fritsche et al. 2003 [27] (85 % ESP vs. 90 % Kontrolle) noch im Dreijahresüberleben bei Giessing et al. 2003 [29] (55 % vs. 81 %) oder Bentas et al. 2008 [5] (85 % vs. 88 %) ergaben sich mathematisch bedeutsame Unterschiede.

Am Klinikum rechts der Isar war Haupttodesursache in der ESP-Gruppe die Pneumonie mit 46 %. Ein infektiöses Geschehen als häufigste Todesursache bestätigen auch die Analysen von Bodingbauer et al. 2006 [9] (20 % Infektionen), Fabrizii et al. 2005 [23] (33,3 % Infektionen zusammen mit 33,3 % kardiovaskulären Ursachen), Giessing et al. 2004 [30] (42 %) und Frei et al. 2008 [26] (30 %).

Somit decken sich unsere Ergebnisse sowohl hinsichtlich des Patientenüberlebens als auch in Bezug auf die Haupttodesursache mit den Ergebnissen der Literatur. Tendenziell lies sich sowohl im ESP als auch unter herkömmlichen Transplantationsbedingungen ein gutes Patientenüberleben feststellen. Die geringen Abweichungen in der Höhe des Patientenüberlebens sowie der relativ niedrige Anteil an kardiovaskulären Todesursachen könnten auch von der regionalen Krankenversorgung abhängig sein. Mit den diversen Dialysezentren und Krankenhäusern im Münchner Umkreis konnten unsere Patienten auf eine gut ausgebaute Infrastruktur an medizinischen Möglichkeiten zurückgreifen. Zudem profitierten unsere Patienten von zentrumsnaher Nachbetreuung mit jahrelanger Erfahrung auf dem Gebiet der Nierentransplantation.

Die Pneumonie als häufigste Todesursache kann möglicherweise als Folge einer intensiven Immunsuppressionstherapie bei starker Abstoßungstendenz bewertet werden, was im Analysefokus weiterführender Studien stehen könnte.

Bei der Analyse hinsichtlich des Transplantatüberlebens zeigte unsere Studie signifikante Unterschiede zwischen ESP- und Kontrollgruppe. Das 30 Tages-, Ein-, Drei-, Fünf- und Siebenjahresüberleben lag in der ESP-Gruppe mit 89 %, 71 %, 65 %, 56 % und 38 % deutlich unter den Werten der Kontrollgruppe mit 98 %, 95 %, 95 %, 91 % und 91 %. Die häufigste Ursache des Transplantatverlusts war chronisches Transplantatversagen (46 %). Die akute Abstoßung lag bei 12 %.

Die Literaturdaten zum Transplantatüberleben sind uneinheitlich. Bei Frei et al. 2008 [26] war das zensierte Transplantatüberleben mit 83 % im ersten und 67 % im fünften Jahr nach der Transplantation in der ESP-Gruppe signifikant geringer als in der Kontrollgruppe mit 90 % zu 81 %. Giessing et al. 2004 [30] zeigten in ihrer alleinigen Analyse der ESP-Gruppe ein zensiertes Transplantatüberleben von 92 %

im ersten Jahr und 77 % fünf Jahre nach Transplantation. Bei Cohen et al. 2005 [15] wurde speziell das Dreijahresüberleben der Transplantate untersucht. In ihrer Studie ergaben sich keine signifikanten Unterschiede im Dreijahresüberleben der Transplantate zwischen ESP (70 %) und Kontrolle (71 %). Bantas et al. 2008 [5] erhielten in ihrer Analyse des Dreijahresüberlebens der Transplantate wesentlich höhere Überlebensraten, jedoch ebenso ohne signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen (85 % ESP vs. 88 % Kontrolle (n=51)). Während Fritsche et al. 2003 [27] im Einjahresüberleben mit 84 % (ESP) zu 87 % (Kontrolle) keine deutlichen Unterschiede feststellten, ergab sich bei Smits et al. 2002 [72] eine ersichtliche Überlegenheit diesmal der ESP-Gruppe (86 %) im Vergleich zur Kontrollgruppe (79 %).

Häufigster Grund des Transplantatverlusts in der ESP-Gruppe war auch bei Bodingbauer et al. 2006 [9] der chronische Transplantatverlust mit 50 %, bei Frei et al. 2008 [26] die akute Abstoßung mit 31 %.

Die kontroversen Ergebnisse in der Literatur hinsichtlich des Transplantatverlusts lassen sich möglicherweise durch unterschiedliche Studienbedingungen und Studiengrößen erklären. Ursache für fehlende Signifikanzen könnte möglicherweise die Größe des Gesamtkollektivs sein, denn in der großen Multicenterstudie von Frei et al. [26] mit ihren 1406 ESP- und 1687 Kontroll-Patienten war eindeutig die Überlegenheit der Kontrollgruppe zu erkennen. In unserer Analyse könnte auch das signifikant höhere Durchschnittsalter der ESP-Gruppe das deutlich schlechtere Abschneiden dieses Kollektivs mit bedingen. Nachdem in unserer Studie die Kontrollgruppe im Schnitt ein besseres Transplantatüberleben aufweist als im Literaturvergleich, scheinen die auffällig hohen Zahlen des Transplantatverlusts der ESP-Gruppe unabhängig von den Umgebungsvariablen (d.h. Nachsorge, gute Infrastruktur) zu sein. Darüber hinaus sind Unterschiede in der Definition des Transplantatüberlebens unwahrscheinlich. Die Daten der vorliegenden Studie geben daher erste Hinweise darauf, dass das ESP ein schlechteres Transplantatüberleben aufweist als das konservative Vergabeverfahren.

Dieses Ergebnis stand nun, in Kombination mit der erhöhten Rate an Abstoßungsreaktionen und chronischem Transplantatversagen als häufigste Ursache

des Transplantatverlusts, im weiteren Fokus unserer Untersuchung. Es galt, die Ursache des deutlich schlechteren Transplantatüberlebens der ESP-Gruppe zu klären und zu beurteilen, inwieweit das Organalter die entscheidende Rolle spielt. Daher wurde in einer Untergruppenanalyse im ESP das Langzeitüberleben der Transplantate von 65-74 Jahre alten Spendern mit denen von 75-87 Jahre alten Spendern verglichen. Die Ausgangssituation sprach für die Organe der älteren Spender, da bei vergleichbaren Kreatininwerten, die KIZ signifikant verkürzt war (7,4 Stunden vs. 9,3 Stunden). Nach der Transplantation zeigte sich weder in der DGF noch im 30-Tages-Transplantatüberleben ein Unterschied zwischen beiden Gruppen. Im Ein-, Drei- und Fünfjahresüberleben ergaben sich allerdings signifikant schlechtere Ergebnisse der Gruppe der Organe von 75-87-jährigen Spendern (56 %, 39 % und 0 % vs. 78 %, 76 % und 66 %). Dieses Resultat spiegelte sich auch in der Untersuchung der Ursachen des Transplantatverlusts wider, denn, obwohl der chronische Transplantatverlust bei beiden Untergruppen führend bei den Ursachen war, hatte die ältere Gruppe einen signifikant höheren chronischen Transplantatverlust zu verzeichnen als die jüngere. Dies ließ sich jedoch nicht durch vermehrte akute Abstoßungsreaktionen mit den Folgen einer möglicherweise chronischen Transplantatschädigung in der älteren Gruppe erklären. Die fehlenden Signifikanzen können hier jedoch auch von der zu geringen Größe des Patientenkollektives abhängen, da die Tendenzen auch hier in Richtung vermehrter Abstoßungsreaktionen in der älteren Gruppe stehen.

Signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen ergaben sich weiters hinsichtlich Transplantationsindikation der Empfänger und Todesursache der Spender.

Dieses erkennbar schlechtere Outcome der Nieren von sehr alten Spendern lässt sich mit den Daten der bisher veröffentlichten Literatur nicht vereinbaren. Foss et al. 2009 [25] zeigten in ihrer Studie zur Nierentransplantation bei 25 unter und 29 über 75-jährigen Spendern ein vergleichbares Transplantatüberleben beider Gruppen mit einem Ein-, Drei- und Fünfjahresüberleben der älteren Gruppe von 87 %, 83 % und 83 %. Auch Giessing et al. 2009 [31] und Collini et al. 2009 [18] erhielten keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Durch die sehr geringen Patientenzahlen aller Vergleichsstudien und bisher eher geringer allgemeiner Anzahl

an Publikationen ist eine definitive Aussage nicht möglich. Zudem stellen die Unterschiede in Transplantationsindikation und Todesursache der Spender zwischen den Gruppen in dieser Studie eine ungleiche Ausgangssituation dar. Der signifikante Einfluss der Transplantationsindikation auf das Transplantatüberleben wurde bereits in anderen Studien dargestellt [63, 80]. Die intracerebrale Blutung als häufigste Todesursache bei den 75-87 Jahre alten Spendern wird in verschiedenen Publikationen [58, 63] als Indikator einer schlechteren Organfunktion gesehen, da sie auf eine allgemeine vaskuläre Insuffizienz und eventuelle Vorschäden der alten Niere hinweist.

Fasst man die Ergebnisse dieser Studie zusammen, deutet alles darauf hin, dass die Organe durch die signifikant höhere Rate an Abstoßungsreaktionen in der ESP-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe langfristig gesehen zu stark geschädigt werden. Hier scheint sich nicht nur die Quantität der Abstoßungsreaktionen, sondern auch der allgemeine präoperative Zustand des Transplantats negativ auszuwirken, da vor allem die sehr alten Spenderorgane trotz gleich bleibender Häufigkeit an Abstoßungsreaktionen zu einer hohen Rate an Transplantatverlusten tendierten. Dies bedeutet, dass ältere Organe aufgrund einer anatomischen und funktionellen Vorschädigung zum einen womöglich eine nur befristete Funktion und zum anderen geringere Kompensationsmöglichkeiten für immunologische Schädigungen aufweisen.

Nachdem die KIZ ebenfalls einen Indikator für eine Vorschädigung der Organe darstellt, sollte im ESP diese möglichst minimal gehalten werden. Bei der Analyse der KIZ im Zusammenhang mit der verzögerten Organfunktion und dem Transplantatüberleben ergab sich in unserer Studie jedoch kein Zusammenhang. Die Collaborative Transplant Study 2009 [16] fand dagegen eine deutliche Beziehung zwischen KIZ und Transplantatüberleben (siehe Grafik 5) bei Patienten im herkömmlichen Transplantationsprogramm. Kruger et al. 2002 [44] erkannten einen positiven signifikanten Zusammenhang zwischen ultrakurzer KIZ und DGF im ESP. Es könnte sein, dass bei der Vergabe älterer Organe die Auswirkung einer verlängerten KIZ durch andere schwerwiegendere Faktoren überlagert wird und dass dadurch eventuell nur größere Unterschiede messbare Folgen nach sich ziehen.

Als Fazit dieser Studie sind nun folgende Punkte zu nennen:

- Die vorgegebenen Kriterien des ESP bezogen auf eine kurze KIZ und Wartezeit wurden erfüllt.
- Die initiale Zeit nach Transplantation zeigte unter ESP-Bedingungen, trotz des erhöhten Organalters eine gute Transplantatfunktion.
- Im weiteren Verlauf kam es zu einer gesteigerten Anzahl an Abstoßungsreaktionen, welche mit einem signifikant höheren Transplantatverlust im ESP einherging.
- Dieser hohe Transplantatverlust zeigte sich vor allem in der Untergruppe der sehr alten Spenderorgane, welche eine erhöhte Tendenz zum chronischen Transplantatverlust aufwies.
- Eine Behandlung der Abstoßungsreaktionen mit verstärkter Immunsuppression hatte eine hohe Anfälligkeit für Infektionen und sonstige Morbiditäten zur Folge.
- Der Ansatz, die Abstoßungsreaktionen im Vorfeld bei Hochrisikopatienten mit einer ATG-Induktionstherapie zu verhindern, erscheint sinnvoll.
- Bei Betrachtung des Langzeitpatientenüberlebens konnte, trotz hoher postoperativer Morbidität im ESP, in unserer Studie kein Unterschied zwischen ESP- und Kontrollgruppe festgestellt werden.

Schlussfolgerung dieser Langzeitanalyse des ESP ist daher, dass das ESP zwar eine gute Möglichkeit bietet den Organpool zu erweitern, dass das Verfahren jedoch hinsichtlich Transplantatüberleben und Anzahl der Abstoßungsreaktionen dem konservativen Vergabeverfahren unterlegen ist.

Diese Ergebnislage gestaltet die fallspezifische Entscheidung eines 65-jährigen Patienten, sich im ESP oder im Standardprogramm listen zu lassen, als schwierig. Aufgrund des deutlich schlechteren Outcomes der langfristigen Dialysetherapie bei Niereninsuffizienz stellt diese keine wirkliche Alternative dar. Daher sollten auch andere Möglichkeiten der Vergrößerung des Organangebots, z. B. die Änderung der gesetzlichen Zustimmungs- in eine Widerspruchsregelung, ausgeschöpft werden. Die Widerspruchsregel wird bereits in anderen europäischen Ländern mit großem Erfolg angewendet.

Die Schlüsselrolle für die, im Vergleich zu den herkömmlichen Transplantationsbedingungen schlechteren Ergebnisse im ESP, spielt mit hoher Wahrscheinlichkeit der fehlende Gewebeabgleich zwischen Spender und Empfänger. Die Entscheidung des ESP, auf einen HLA-Abgleich aufgrund der zeitlich aufwendigen serologischen Gewebeanalysen zu verzichten, wird mittlerweile neu überdacht (s. u.). In den letzten zehn Jahren wurden neuere und schnellere molekulargenetische Verfahren entwickelt, die das Analyseverfahren stark abkürzen [46, 81]. Somit wäre es jetzt möglich, in einer annehmbaren Zeit ein HLA-typisiertes Organ zur Verfügung zu stellen. Für dieses Verfahren spricht weiterhin, dass die Annahme einer im Alter verringerten Immunkompetenz nach neuerer Datenlage [26, 27] nicht uneingeschränkt zu halten ist. Kommt es nicht zu diesen bisher angenommenen altersbedingten Veränderungen der Immunantwort, ist bei fehlendem Gewebeabgleich mit einer erhöhten Abstoßungsrate zu rechnen.

Zusammenfassend unterstützen die Ergebnisse dieser Studie die Entscheidung, einen HLA-Abgleich der Spender-/ Empfängerpaare auch im ESP einzuführen. Die Allokation auf regionaler Ebene bleibt sinnvoll, um eine geringe KIZ zu wahren.

Da die Organe über 75-jähriger Spender trotz gleich bleibender Rate an Abstoßungsreaktionen, als vermutliche Konsequenz der Vorschädigung, zu einem erhöhten chronischen Transplantatverlust neigten, ist der Einsatz dieser Organe kritisch zu betrachten. Hier wäre über alternative Einsatzmethoden wie z.B. die simultane Doppeltransplantation beider Spendernieren in den Empfänger nachzudenken.

Eurotransplant hat 2009 eine prospektive Studie begonnen, welche die Organe im so genannten Eurotransplant Senior DR-kompatiblen Programm gemäß Wartezeit und HLA-DR Übereinstimmung verteilt und sie im Verlauf hinsichtlich Abstoßung, Transplantat- und Patientenüberleben analysiert [21].

Diese Entwicklung spricht für die Aussagekraft unserer Ergebnisse. Um allerdings eine höhere Validität der Daten zu erhalten, ist eine prospektive Studie mit höheren Fallzahlen im Zusammenhang mit dem Eurotransplant Senior Programm und mit Langzeitergebnissen nötig. Dies empfiehlt sich besonders hinsichtlich der sehr alten

Spenderorgane durch Analyse des Outcomes mit genau definiertem Patientengut und einheitlichen Vorerkrankungen, um eine möglichst hohe Vergleichbarkeit zu erreichen.

5 Zusammenfassung

Derzeit stellt die Nierentransplantation die beste Möglichkeit dar, Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz eine Chance auf ein normales Leben – ohne Dialyse – zu geben. Nachdem das Organangebot nicht ausreichend ist, um der Nachfrage zu genügen, wurde 1999 ein neues Programm, das „Eurotransplant Senior Programm“, (ESP) ins Leben gerufen. Es soll über 65-jährigen Patienten dazu verhelfen, in vertretbarer Zeit eine Spenderniere zu erhalten. Die Vorgaben der Transplantatvergabe nach dem ESP sind ein Spenderalter über 65 Jahre sowie eine möglichst kurze kalte Ischämiezeit (KIZ). Eine rasche Organverteilung soll durch eine lokale Organvergabe und durch einen Verzicht auf einen HLA-Abgleich erreicht werden. Dieser Verzicht wird durch eine verringerte Immunkompetenz im Alter gerechtfertigt, was allerdings in der Literatur kontrovers diskutiert wird.

Ziel dieser Studie war es, einen Überblick über das Langzeitüberleben von Transplantat und Patient im nicht HLA-typisierten ESP zu schaffen und mit dem konventionellen Vergabeverfahren zu vergleichen. Als sekundäres Studienziel wurde in der ESP-Gruppe der Effekt einer ATG-Induktionstherapie analysiert, welche prophylaktisch gegen eine eventuelle Abstoßungsreaktion eingesetzt werden kann.

Die Daten von 96 Patienten des ESP wurden retrospektiv mit einer 46 Patienten umfassenden Kontrollgruppe verglichen. Die Patienten der Kontrollgruppe wurden im Rahmen des regulären Transplantatvergabeschemas, dem European Transplant Kidney Allocation System, behandelt. Darin eingeschlossen waren HLA-typisierte Organe von Spendern unter 65 Jahre. Das minimale Empfängeralter für die Kontrollgruppe wurde auf 60 Jahre festgelegt. Das mediane Patienten-Follow-up betrug drei Jahre im ESP und sechs Jahre in der Kontrollgruppe.

Im ESP waren die Empfänger im Schnitt 67,3 und die Spender 71,8 Jahre und in der Kontrollgruppe 63,8 und 40,5 Jahre alt. Mit der signifikant geringeren KIZ (8,7 Stunden ESP vs. 14,3 Stunden Kontrolle, $p < 0,01$) und der tendenziell verkürzten Wartezeit (2,9 Jahre ESP vs. 4,2 Jahre Kontrolle, $p = 0,451$) waren die Richtlinien des ESP erfüllt. Mit einer regelrechten postoperativen Transplantatfunktion von 69.8 %

war der intermittierende postoperative Dialysebedarf in der ESP-Gruppe nicht signifikant höher als in der Kontrollgruppe ($p=0,914$).

Im Verlauf kam es bei Patienten der ESP-Gruppe jedoch gehäuft zu Abstoßungsreaktionen, was sich in einem signifikant schlechteren Transplantatüberleben im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigte (Fünfjahresüberleben ESP: 56,4 %, Kontrolle: 91,3 %, $p<0,01$).

Besonders ungünstige Ergebnisse wurden mit Organen von über 74-jährigen Spendern erzielt, welche eine signifikant höhere Rate an chronischem Transplantatversagen aufwiesen (50,0 % vs. 32,3 % bei jüngeren Spenderorganen, $p<0,01$).

Die Analyse des Patientenüberlebens zeigte hinsichtlich des Kurz- und Langzeitüberlebens zwischen ESP-Gruppe und Kontrollgruppe keine relevanten Unterschiede ($p=0,403$). Eine ATG-Induktionstherapie in der ESP-Gruppe erzielte keinen signifikanten positiven Effekt bezüglich der Abstoßungsrate ($p=0,487$), des Transplantatverlusts ($p=0,341$) oder des Ein- ($p=0,944$), Drei- ($p=0,778$) oder Fünfjahrespatientenüberlebens ($p=0,676$). Dies erklärt sich möglicherweise aus der ATP-Gabe ausschließlich an Hochrisikopatienten. Auch die Dauer der KIZ stand in der Analyse in keinem Zusammenhang mit dem Langzeitüberleben des Transplantats ($p=0,543$).

Trotz des positiven Effekts des ESP auf das Organangebot belegen die Ergebnisse, dass Patienten im ESP obgleich verringerter KIZ zu verstärkten Abstoßungsreaktionen und zu höherem Transplantatverlust tendierten, vermutlich bedingt durch die fehlende HLA-Übereinstimmung. Aufgrund dieser Datenlage und neuer Erkenntnisse zur Immunkompetenz im Alter kann die Empfehlung ausgesprochen werden, die modernen zeitsparenden molekularen Analysemethoden zum HLA-Abgleich im ESP zu nutzen. Die Vergabe sollte weiter auf regionaler Ebene stattfinden, um eine ausreichend kurze KIZ zu gewährleisten. Die Transplantation von Organen über 75-jähriger Spender sollte jedoch kritisch betrachtet werden, da sie möglicherweise aufgrund anatomischer und funktioneller Vorschädigung ein schlechteres Langzeitüberleben aufweisen.

6 Literaturverzeichnis

1. Agha, I.A., Rueda, J., Alvarez, A., Singer, G.G., Miller, B.W., Flavin, K., Lowell, J.A., Shenoy, S., Howard, T.K., Ramachandran, V., Irish, W., Schnitzle, M.A., Brennan, D.C. Short course induction immunosuppression with thymoglobulin for renal transplant recipients. *Transplantation*. 73 (2002) 473-475
2. Arns, W., Citterio, F., Campistol, J.M. 'Old-for-old'--new strategies for renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 22 (2007) 336-341
3. Bachmann, J., Tepel, M., Raidt, H., Riezler, R., Graefe, U., Langer, K., Zidek, W. Hyperhomocysteinemia and the risk for vascular disease in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 6 (1995) 121-125
4. Baigent, C., Burbury, K., Wheeler, D. Premature cardiovascular disease in chronic renal failure. *Lancet*. 356 (2000) 147-152
5. Bentas, W., Jones, J., Karaoguz, A., Tilp, U., Probst, M., Scheuermann, E., Hauser, I.A., Jonas, D., Gossmann, J. Renal transplantation in the elderly: surgical complications and outcome with special emphasis on the Eurotransplant Senior Programme. *Nephrol Dial Transplant*. 23 (2008) 2043-2051
6. Bianchi, G. Hypertension in chronic renal failure and end-stage renal disease patients treated with haemodialysis or peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 15 Suppl 5 (2000) 105-110
7. Block, G.A., Hulbert-Shearon, T.E., Levin, N.W., Port, F.K. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis*. 31 (1998) 607-617
8. Blome, B., Waage, P., Hesse, A., Deutsche Stiftung für Organtransplantation "Organspende und Transplantation in Deutschland: Jahresbericht 2010" Lindner und Steffen GmbH, Nastätten, 2011
9. Bodingbauer, M., Pakrah, B., Steininger, R., Berlakovich, G., Rockenschaub, S., Wekerle, T., Muehlbacher, F. The advantage of allocating kidneys from old cadaveric donors to old recipients: a single-center experience. *Clin Transplant*. 20 (2006) 471-475
10. Bonnefoy-Berard, N., Vincent, C., Revillard, J.P. Antibodies against functional leukocyte surface molecules in polyclonal antilymphocyte and antithymocyte globulins. *Transplantation*. 51 (1991) 669-673
11. Bourdage, J.S., Hamlin, D.M. Comparative polyclonal antithymocyte globulin and antilymphocyte/antilymphoblast globulin anti-CD antigen analysis by flow cytometry. *Transplantation*. 59 (1995) 1194-1200
12. Bradley, B.A. Rejection and recipient age. *Transpl Immunol*. 10 (2002) 125-132

13. Chan, L., Kam, I. Outcomes and Complications of Renal Transplantation. In: "Diseases of the kidney and urinary tract", Schrier, R.W., Gottschalk, C.W. (Hrsg), Lippincott Williams & Wilkins, Boston, 1997, 6. Auflage, 2726-2738
14. Charra, B., Calemard, M., Laurent, G. Importance of treatment time and blood pressure control in achieving long-term survival on dialysis. *Am J Nephrol.* 16 (1996) 35-44
15. Cohen, B., Smits, J.M., Haase, B., Persijn, G., Vanrenterghem, Y., Frei, U. Expanding the donor pool to increase renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 20 (2005) 34-41
16. Collaborative Transplant Study, Opelz, G. (2010) Graphics, K-21101-0810 (<http://www.ctstransplant.org/public/graphics/sample.shtml>) Stand: 27.01.2011
17. Collaborative Transplant Study, Opelz, G. (2010) Graphics, K-81101-0810 (<http://www.ctstransplant.org/public/graphics/archive.shtml>) Stand: 27.01.2011
18. Collini, A., Kalmar, P., Dharmo, A., Ruggieri, G., Carmellini, M. Renal transplant from very old donors: how far can we go? *Transplantation.* 87 (2009) 1830-1836
19. Deutsche Stiftung Organtransplantation, Kirste, G., Beck, T. (2009) Transplantationsgesetz, Einführung (<http://www.dso.de>) Stand: 31.12.2009
20. Deutsche Stiftung Organtransplantation, Kirste, G., Beck, T. (2009) Warteliste und Vermittlung, Niere (<http://www.dso.de>) Stand: 31.12.2009
21. Eurotransplant, Meiser, B. (2010) ESDP (<http://www.eurotransplant.org/?id=esdp>) Stand: 23.11.2010
22. Eurotransplant, Meiser, B. (2009) Methods (<http://www.eurotransplant.nl./index.php?id=methods>) Stand: 31.12.2009
23. Fabrizii, V., Kovarik, J., Bodingbauer, M., Kramar, R., Horl, W.H., Winkelmayr, W.C. Long-term patient and graft survival in the eurotransplant senior program: a single-center experience. *Transplantation.* 80 (2005) 582-589
24. Fliser, D. The kidneys and old age. *Dtsch Med Wochenschr.* 133 (2008) 1835-1838
25. Foss, A., Heldal, K., Scott, H., Foss, S., Leivestad, T., Jorgensen, P.F., Scholz, T., Midtvedt, K. Kidneys from deceased donors more than 75 years perform acceptably after transplantation. *Transplantation.* 87 (2009) 1437-1441
26. Frei, U., Noeldeke, J., Machold-Fabrizii, V., Arbogast, H., Margreiter, R., Fricke, L., Voiculescu, A., Kliem, V., Ebel, H., Albert, U., Lopau, K., Schnuelle, P., Nonnast-Daniel, B., Pietruck, F., Offermann, R., Persijn, G., Bernasconi, C. Prospective age-matching in elderly kidney transplant recipients--a 5-year analysis of the Eurotransplant Senior Program. *Am J Transplant.* 8 (2008) 50-57

27. Fritsche, L., Horstrup, J., Budde, K., Reinke, P., Giessing, M., Tullius, S., Loening, S., Neuhaus, P., Neumayer, H.H., Frei, U. Old-for-old kidney allocation allows successful expansion of the donor and recipient pool. *Am J Transplant.* 3 (2003) 1434-1439
28. Giessing, M. 10 Jahre Eurotransplant Senior Program. *Urologe* 48 (2009) 1429-1437
29. Giessing, M., Budde, K., Fritsche, L., Slowinski, T., Tuerk, I., Schoenberger, B., Neumayer, H.H., Loening, S.A. "Old-for-old" cadaveric renal transplantation: surgical findings, perioperative complications and outcome. *Eur Urol.* 44 (2003) 701-708
30. Giessing, M., Conrad, S., Schonberger, B., Huland, H., Budde, K., Neumayer, H.H., Loening, S.A. Kidney donors and kidney transplantation in the elderly. *Urologe A.* 43 (2004) 947-954
31. Giessing, M., Fuller, T.F., Friedersdorff, F., Deger, S., Wille, A., Neumayer, H.H., Schmidt, D., Budde, K., Liefeldt, L. Outcomes of transplanting deceased-donor kidneys between elderly donors and recipients. *J Am Soc Nephrol.* 20 (2009) 37-40
32. Goldwasser, P., Mittman, N., Antignani, A., Burrell, D., Michel, M.A., Collier, J., Avram, M.M. Predictors of mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 3 (1993) 1613-1622
33. Goodman, W.G., Goldin, J., Kuizon, B.D., Yoon, C., Gales, B., Sider, D., Wang, Y., Chung, J., Emerick, A., Greaser, L., Elashoff, R.M., Salusky, I.B. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med.* 342 (2000) 1478-1483
34. Halloran, P.F. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med.* 351 (2004) 2715-2729
35. Halloran, P.F., Melk, A., Barth, C. Rethinking chronic allograft nephropathy: the concept of accelerated senescence. *J Am Soc Nephrol.* 10 (1999) 167-181
36. Herold, G. Chronische Niereninsuffizienz und Urämie. In: "Innere Medizin", Herold, G. und Mitarbeiter (Hrsg.), Herold, Köln, 2008, Auflage 2008, 588-596
37. Huang, A.T., Mold, N.G. The role of CD45RO in antithymocyte globulin's stimulation of primitive haemopoietic cells. *Br J Haematol.* 88 (1994) 643-646
38. Jehle, A., Krapf, R. Kidney function and kidney diseases in the elderly. *Schweiz Med Wochenschr.* 130 (2000) 398-408
39. Kaden, J., Strobelt, V., May, G. Short and long-term results after pretransplant high-dose single ATG-fresenius bolus in cadaveric kidney transplantation. *Transplant Proc.* 30 (1998) 4011-4014

40. Kalantar-Zadeh, K., Block, G., Humphreys, M.H., McAllister, C.J., Kopple, J.D. A low, rather than a high, total plasma homocysteine is an indicator of poor outcome in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 15 (2004) 442-453
41. Kalantar-Zadeh, K., McAllister, C.J., Lehn, R.S., Liu, E., Kopple, J.D. A low serum iron level is a predictor of poor outcome in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 43 (2004) 671-684
42. Kalble, T., Lucan, M., Nicita, G., Sells, R., Burgos Revilla, F.J., Wiesel, M. EAU guidelines on renal transplantation. *Eur Urol.* 47 (2005) 156-166
43. Kim, M.J., Tsinalis, D., Franz, S., Binet, I., Gurke, L., Mihatsch, M.J., Steiger, J., Thiel, G., Dickenmann, M. ATG-Fresenius or daclizumab induction therapy in immunologically high risk kidney recipients: a prospective randomized pilot trial. *Ann Transplant.* 13 (2008) 21-27
44. Kruger, B., Zulke, C., Fischereeder, M., Leingartner, T., Kammerl, M., Furst, A., Graeb, C., Anthuber, M., Jauch, K.W., Kramer, B.K. Early experience with the ET Senior Program "Old For Old"; better to be number one? *Transpl Int.* 15 (2002) 541-545
45. Lamb, E.J., O'Riordan, S.E., Delaney, M.P. Kidney function in older people: pathology, assessment and management. *Clin Chim Acta.* 334 (2003) 25-40
46. Lank, S.M., Wiseman, R.W., Dudley, D.M., O'Connor, D.H. A novel single cDNA amplicon pyrosequencing method for high-throughput, cost-effective sequence-based HLA class I genotyping. *Hum Immunol.* 71 (2010) 1011-1017
47. Lederer, E., Ouseph, R. Chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 49 (2007) 162-171
48. Levey, A.S., Coresh, J., Balk, E., Kausz, A.T., Levin, A., Steffes, M.W., Hogg, R.J., Perrone, R.D., Lau, J., Eknoyan, G. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 39 (2002) 1-266
49. Lindeman, R.D. Overview: renal physiology and pathophysiology of aging. *Am J Kidney Dis.* 16 (1990) 275-282
50. Lindeman, R.D. Goldman, R., Anatomic and physiologic age changes in the kidney. *Exp Gerontol.* 21 (1986) 379-406
51. Locatelli, F., Aljama, P., Barany, P., Canaud, B., Carrera, F., Eckardt, K.U., Horl, W.H., Macdougall, I.C., Macleod, A., Wiecek, A., Cameron, S. Revised European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant.* 19 Suppl 2 (2004) 1-47
52. Locatelli, F., Marcelli, D., Conte, F., D'Amico, M., Del Vecchio, L., Limido, A., Malberti, F., Spotti, D. Cardiovascular disease in chronic renal failure: the challenge continues. *Registro Lombardo Dialisi e Trapianto. Nephrol Dial Transplant.* 15 Suppl 5 (2000) 69-80

53. Lonergan, E.T. Aging and the kidney: adjusting treatment to physiologic change. *Geriatrics*. 43 (1988) 27-30, 32-33
54. Loubeau, P.R., Loubeau, J.M., Jantzen, R. The economics of kidney transplantation versus hemodialysis. *Prog Transplant*. 11 (2001) 291-297
55. Mailloux, L.U., Bellucci, A.G., Wilkes, B.M., Napolitano, B., Mossey, R.T., Lesser, M., Bluestone, P.A. Mortality in dialysis patients: analysis of the causes of death. *Am J Kidney Dis*. 18 (1991) 326-335
56. MedizInfo, Wehner, J. (2009) Geriatrie, Gesundheit und Alter, Veränderungen der Organsysteme, Nieren und ableitende Harnwege (<http://www.medizinfo.de/geriatrie/veraenderungen/harntrakt.shtml>) Stand: 30.08.2009
57. Meyer, B.R. Renal function in aging. *J Am Geriatr Soc*. 37 (1989) 791-800
58. Nyberg, S.L., Matas, A.J., Kremers, W.K., Thostenson, J.D., Larson, T.S., Prieto, M., Ishitani, M.B., Sterioff, S., Stegall, M.D. Improved scoring system to assess adult donors for cadaver renal transplantation. *Am J Transplant*. 3 (2003) 715-721
59. Parfrey, P.S. Cardiac disease in dialysis patients: diagnosis, burden of disease, prognosis, risk factors and management. *Nephrol Dial Transplant*. 15 Suppl 5 (2000) 58-68
60. Penack, O., Fischer, L., Gentilini, C., Nogai, A., Muessig, A., Rieger, K., Ganepola, S., Thiel, E., Uharek, L. The type of ATG matters -- natural killer cells are influenced differentially by Thymoglobulin, Lymphoglobulin and ATG-Fresenius. *Transpl Immunol*. 18 (2007) 85-87
61. Pistillo, M.P., Tazzari, P.L., Bonifazi, F., Bandini, G., Kato, T., Matsui, T., Nishioka, K., Conte, R., Ferrara, G.B. Detection of a novel specificity (CTLA-4) in ATG/TMG globulins and sera from ATG-treated leukemic patients. *Transplantation*. 73 (2002) 1295-1302
62. Raefsky, E.L., Gascon, P., Gratwohl, A., Speck, B., Young, N.S. Biological and immunological characterization of ATG and ALG. *Blood*. 68 (1986) 712-729
63. Rao, P.S., Schaubel, D.E., Guidinger, M.K., Andreoni, K.A., Wolfe, R.A., Merion, R.M., Port, F.K., Sung, R.S. A comprehensive risk quantification score for deceased donor kidneys: the kidney donor risk index. *Transplantation*. 88 (2009) 231-236
64. Rebellato, L.M., Gross, U., Verbanac, K.M., Thomas, J.M. A comprehensive definition of the major antibody specificities in polyclonal rabbit antithymocyte globulin. *Transplantation*. 57 (1994) 685-694
65. Rupprecht, H., Burchardi, C., Mistry-Burchardi, N., Fischereeder, M., Weidner, S. Antikörper. In: "Immunsuppression", Rupprecht, H., Burchardi, C., Mistry-

- Burchardi, N., Fischereeder, M., Weidner, S. (Hrsg.), Elsevier - Urban und Fischer, München, 2005, 1.Auflage, 134-137
66. Samiy, A.H. Renal disease in the elderly. *Med Clin North Am.* 67 (1983) 463-480
67. Samsel, R., Rowinski, W., Chmura, A., Włodarczyk, Z., Wyzgal, J., Cieciora, T., Lagiewska, B., Pliszczynski, J., Korczak, G., Paczek, L., Walaszewski, J., Lao, M. Perioperative administration of single, high-dose of ATG-Fresenius-S as an induction immunosuppressive therapy in cadaveric renal transplantation: preliminary results. *Transplant Proc.* 33 (2001) 2952-2954
68. Sarnak, M.J., Levey, A.S., Schoolwerth, A.C., Coresh, J., Culleton, B., Hamm, L.L., McCullough, P.A., Kasiske, B.L., Kelepouris, E., Klag, M.J., Parfrey, P., Pfeffer, M., Raij, L., Spinosa, D.J., Wilson, P.W. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Hypertension.* 42 (2003) 1050-1065
69. Shaikewitz, S.T., Chan, L. Chronic renal transplant rejection. *Am J Kidney Dis.* 23 (1994) 884-893
70. Shield, C.F., Edwards, E.B., Davies, D.B., Daily, O.P. Antilymphocyte induction therapy in cadaver renal transplantation: a retrospective, multicenter United Network for Organ Sharing Study. *Transplantation.* 63 (1997) 1257-1263
71. Siegmund-Schultze, N. Nephrologie: Eine schlechte Nierenfunktion im Alter ist kein Naturgesetz. *Deutsches Ärzteblatt.* 104 (2007) 3383-3384
72. Smits, J.M., Persijn, G.G., van Houwelingen, H.C., Claas, F.H., Frei, U. Evaluation of the Eurotransplant Senior Program. The results of the first year. *Am J Transplant.* 2 (2002) 664-670
73. Stenvinkel, P., Barany, P. Anaemia, rHuEPO resistance, and cardiovascular disease in end-stage renal failure; links to inflammation and oxidative stress. *Nephrol Dial Transplant.* 17 Suppl 5 (2002) 32-37
74. Tepel, M. Oxidative stress: does it play a role in the genesis of essential hypertension and hypertension of uraemia? *Nephrol Dial Transplant.* 18 (2003) 1439-1442
75. Tepel, M., Echelmeyer, M., Orié, N.N., Zidek, W. Increased intracellular reactive oxygen species in patients with end-stage renal failure: effect of hemodialysis. *Kidney Int.* 58 (2000) 867-872
76. Tesi, R.J., Elkhammas, E.A., Davies, E.A., Henry, M.L., Ferguson, R.M. Renal transplantation in older people. *Lancet.* 343 (1994) 461-464
77. Voiculescu, A., Schlieper, G., Hetzel, G.R., Hollenbeck, M., Ivens, K., Willers, R., Sandmann, W., Grabensee, B. Kidney transplantation in the elderly: age-

- matching as compared to HLA-matching: a single center experience. *Transplantation*. 73 (2002) 1356-1359
- 78.** Weimer, R., Renner, F., Dietrich, H., Staak, A., Yildiz, S., Rainer, L., Feustel, A., Streller, S., Ettrich, M., Albertsmeyer, S., Feuring, E. (2009) Prospektive Studie zur Bedeutung der TH1-, TH2- und Monokinantwort für das Auftreten von akuter und chronischer Abstoßung nach Nierentransplantation - in vitro und in vivo Beeinflussung durch Immunsuppressiva (<http://www.uniklinikum-giessen.de/transplant/forschungsschwerpunkte.html>) Stand: 31.12.2009
- 79.** Winchester, J.F., Rotellar, C., Goggins, M., Robino, D., Alijani, M.R., Rakowski, T.A., Argy, W.P. Transplantation in peritoneal dialysis and hemodialysis. *Kidney Int Suppl.* 40 (1993) 101-105
- 80.** Wolfe, R.A., Ashby, V.B., Milford, E.L., Ojo, A.O., Ettenger, R.E., Agodoa, L.Y., Held, P.J., Port, F.K. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med.* 341 (1999) 1725-1730
- 81.** Wu, Y.Y., Csako, G. Rapid and/or high-throughput genotyping for human red blood cell, platelet and leukocyte antigens, and forensic applications. *Clin Chim Acta.* 363 (2006) 165-176
- 82.** Wüthrich, R.P. Nierentransplantation. In: "Nierentransplantation", Wüthrich, R.P. (Hrsg.), Springer Verlag, Berlin, 1991, 1. Auflage, 278
- 83.** Yeun, J.Y., Kaysen, G.A. C-reactive protein, oxidative stress, homocysteine, and troponin as inflammatory and metabolic predictors of atherosclerosis in ESRD. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 9 (2000) 621-630
- 84.** Zoccali, C., Bode-Boger, S., Mallamaci, F., Benedetto, F., Tripepi, G., Malatino, L., Cataliotti, A., Bellanuova, I., Fermo, I., Frolich, J., Boger, R. Plasma concentration of asymmetrical dimethylarginine and mortality in patients with end-stage renal disease: a prospective study. *Lancet.* 358 (2001) 2113-2117

7 Abbildungsverzeichnis

Grafik 1	Anzahl der Nierentransplantationen pro Jahr im Zeitraum zwischen 1998 und 2010, aufgeteilt nach Lebend- und postmortale Spende.	5
Grafik 2	Verlaufskurven der Anzahl der Nierentransplantationen und der Patienten auf der aktiven Warteliste.	6
Grafik 3	Internationaler Vergleich der Anzahl der postmortalen Organspender im Jahre 2009.	7
Grafik 4	Anteil der Organspender in den einzelnen Altersgruppen von 1998-2010 in Deutschland.	8
Grafik 5	Transplantatüberleben in Abhängigkeit von der Länge der kalten Ischämiezeit (KIZ).	21
Grafik 6	Transplantatüberleben in Abhängigkeit von der Anzahl der HLA-Missmatches.	22
Grafik 7	Geschlecht und Alter der Empfänger im ESP.	35
Grafik 8	Transplantationsindikationen im ESP.	36
Grafik 9	Todesursachen der Spender im ESP.	37
Grafik 10	Verlauf der Kreatininwerte bei Nierentransplantation im ESP.	39
Grafik 11	Verlauf der Harnstoff-N-Werte bei Nierentransplantation im ESP.	40
Grafik 12	Todesursachen der Patienten der ESP-Gruppe.	46
Grafik 13	Ursachen für das Transplantatversagen bei Patienten der ESP-Gruppe.	47
Grafik 14	Überlebenskurven der Transplantate von jüngeren (65-74 Jahre) und älteren (75-87 Jahre) Spendern innerhalb des ESP.	50
Grafik 15	Ursachen des Transplantatverlusts: Vergleich der Organe aus jüngeren (65-74 Jahre) und älteren (75-87 Jahre) Spendern innerhalb des ESP.	51
Grafik 16	Kalte Ischämiezeit: Vergleich zwischen Transplantaten jüngerer (65-74 Jahre) und älterer (75-87 Jahre) Spender innerhalb des ESP.	52
Grafik 17	Transplantatabstoßungsrate: Vergleich zwischen	54

	Transplantaten jüngerer (65-74 Jahre) und älterer (75-87 Jahre) Spender innerhalb des ESP.	
Grafik 18	Klinisch diagnostizierte Abstoßungsreaktionen: Vergleich zwischen Transplantaten jüngerer (65-74 Jahre) und älterer (75-87 Jahre) Spender innerhalb des ESP.	55
Grafik 19	Histologisch gesicherte Abstoßungsreaktionen: Vergleich zwischen Transplantaten jüngerer (65-74 Jahre) und älterer (75-87 Jahre) Spender innerhalb des ESP.	56
Grafik 20	Abstoßungshäufigkeit (Kombination von aus klinischem Verdacht therapierten und histologisch gesicherten Abstoßungsreaktionen): Vergleich zwischen Transplantaten jüngerer (65-74 Jahre) und älterer (75-87 Jahre) Spender innerhalb des ESP.	57
Grafik 21	Geschlechterverteilung bei den Empfängern: Vergleich zwischen ESP- und Kontrollgruppe.	58
Grafik 22	Empfängeralter im Vergleich der ESP- und Kontrollgruppe.	59
Grafik 23	Spenderalter im Vergleich der ESP- und Kontrollgruppe.	60
Grafik 24	Wartezeit auf ein Transplantat: Vergleich der ESP- und Kontrollgruppe.	61
Grafik 25	Kalte Ischämiezeit: Vergleich der ESP- und Kontrollgruppe.	62
Grafik 26	Verzögerte Organfunktion: Vergleich der ESP- und Kontrollgruppe.	63
Grafik 27	Klinisch diagnostizierte Abstoßungsreaktionen: Vergleich ESP- und Kontrollgruppe.	66
Grafik 28	Histologisch gesicherte Abstoßungsreaktionen: Vergleich ESP- und Kontrollgruppe.	67
Grafik 29	Abstoßungshäufigkeit (Kombination von aus klinischem Verdacht therapierten und histologisch gesicherten Abstoßungsreaktionen): Vergleich ESP- und Kontrollgruppe.	68
Grafik 30	Abstoßungsrate: Vergleich ESP- und Kontrollgruppe.	69
Grafik 31	Transplantatverlust: Vergleich ESP- und Kontrollgruppe.	70
Grafik 32	Tod: Vergleich ESP- und Kontrollgruppe.	71
Grafik 33	Überlebenskurven der Patienten der ESP- und der Kontrollgruppe.	72

Grafik 34	Überlebenskurven der Transplantate der ESP- und der Kontrollgruppe.	73
------------------	---	----

8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Verschiedene Stufen der Niereninsuffizienz.	10
Tabelle 2	Ursachen der Progression der Niereninsuffizienz.	11
Tabelle 3	Zusammensetzung einer Charge eines polyklonalen ATG.	17
Tabelle 4	Vor- und Nachteile von ETKAS und ESP bei einem 65-jährigen Patienten.	23
Tabelle 5	Verschiedene statistische Testverfahren beim Vergleich zweier Gruppen.	33
Tabelle 6	Postoperative Infektionen in der ESP-Gruppe.	41
Tabelle 7	Postoperative lymphatische Komplikationen in der ESP-Gruppe.	41
Tabelle 8	Postoperative urologische Komplikationen in der ESP-Gruppe.	41
Tabelle 9	Postoperative vaskuläre Komplikationen in der ESP-Gruppe.	42
Tabelle 10	Postoperative kardiovaskuläre Komplikationen in der ESP-Gruppe.	42
Tabelle 11	Postoperative Tumoren in der ESP-Gruppe.	42
Tabelle 12	Postoperative Wundheilungsstörungen in der ESP-Gruppe.	43
Tabelle 13	Postoperative sonstige Komplikationen in der ESP-Gruppe.	43
Tabelle 14	Absolute und kumulative Häufigkeit der akuten Abstoßungsreaktionen (klinisch diagnostiziert) des ESP.	44
Tabelle 15	Absolute und kumulative Häufigkeit der akuten Abstoßungsreaktionen (histologisch gesichert) des ESP.	44
Tabelle 16	Absolute und kumulative Häufigkeit der akuten Abstoßungsreaktionen (Kombination von aus klinischem Verdacht therapierten und histologisch gesicherten Abstoßungsreaktionen) des ESP.	45
Tabelle 17	Langzeitüberleben der Transplantate. Vergleich der Organe aus jüngeren (65-74 Jahre) und älteren (75-87 Jahre) Spendern innerhalb des ESP.	50
Tabelle 18	Überblick über die Todesursachen des Spenderkollektivs der ESP-Gruppe.	53

Tabelle 19	Absolute und kumulative Häufigkeit der akuten Abstoßungsreaktionen (klinisch diagnostiziert) der Kontrollgruppe.	64
Tabelle 20	Absolute und kumulative Häufigkeit der akuten Abstoßungsreaktionen (histologisch gesichert) der Kontrollgruppe.	64
Tabelle 21	Absolute und kummulative Häufigkeit der akuten Abstoßungsreaktionen (Kombination von aus klinischem Verdacht therapierten und histologisch gesicherten Abstoßungsreaktionen) der Kontrollgruppe.	65
Tabelle 22	Langzeitüberleben der Patienten in der ESP- und der Kontrollgruppe.	72
Tabelle 23	Langzeitüberleben der Transplantate in der ESP- und der Kontrollgruppe.	73

9 Anhang: Signifikanzanalysen

A. ESP-Gruppe			
Blutwerte			
	Mittelwert	Signifikanz (p)	
1. Kreatinin (mg/dl)			
Vor der Transplantation (n=88)	7,59	<0,01	<0,01
Erster postoperativer Tag (n=92)	6,79		
Entlassung aus dem Krankenhaus (n=89)	2,53	<0,01	0,873
Nachsorge: 1 Monat nach Entlassung (n=80)	2,20		
Nachsorge: 6 Monate nach Transplantation (n=59)	2,01	0,163	
Nachsorge: 12 Monate nach Transplantation (n=46)	2,01		
2. Harnstoff-N (mg/dl)			
Vor der Transplantation (n=88)	45,20	0,145	0,680
Erster postoperativer Tag (n=46)	49,59		
Entlassung aus dem Krankenhaus (n=83)	51,07	<0,01	0,460
Nachsorge: 1 Monat nach Entlassung (n=76)	43,55		
Nachsorge: 6 Monate nach Transplantation (n=59)	41,61	0,645	
Nachsorge: 12 Monate nach Transplantation (n=44)	39,99		
ATG-Therapie			
	Induktionstherapie (n (gesamt)=28)	Keine Induktionstherapie (n (gesamt)=61)	Signifikanz (p)
Abstoßungsrate (n)	20	39	0,487
Abstoßungshäufigkeit (n)	31	60	0,372
Transplantatverlust (n) (n(ATG)=27; n(ohne ATG)=59)	13	22	0,341
Diurese 24 Stunden postoperativ (ml) (n(ATG)=21; n(ohne ATG)=46)	2542,86	3387,61	0,225
Tod (n) (n(ATG)=27; n(ohne ATG)=60)	4	11	0,688
Patienten – Einjahresversterben (n) (n(ATG)=25; n(ohne ATG)=58)	4 (n (Rest)=17)	10 (n (Rest)=45)	0,944
Patienten – Dreijahresversterben	4 (n (Rest)=12)	10 (n (Rest)=37)	0,778

(n) (n(ATG)=25; n(ohne ATG)=58)			
Patienten – Fünfjahresversterben (n) (n(ATG)=25; n(ohne ATG)=58)	4 (n (Rest)=8)	10 (n (Rest)=21)	0,676
KIZ			
Vergleich mit:			Signifikanz (p)
DGF (n=96)			0,331
Transplantatverlust (n=93)			0,543
Untergruppenanalyse			
	Spenderalter: 65-74 Jahre (n (gesamt)=66)	Spenderalter: 75-87 Jahre (n (gesamt)=30)	Signifikanz (p)
1. Empfängeralter (Jahre)			
	67,35	67,17	0,919
2. Wartezeit (Jahre)			
	2,92	3,10	0,716
3. KIZ (Stunden)			
	9,32	7,40	0,011
3. Indikation Nierentransplantation (n)			
Glomerulonephritis	20	9	0,020
Chronische Pyelonephritis	9	1	
Hereditäre Nephritiden	7	10	
Metabolische und systemisch Nierenerkrankungen	13	8	
Obstruktive Uropathien	1	0	
Toxische Nierenerkrankungen	2	0	
Kongenitale Nierenerkrankungen	0	1	
Unklare Genese	14	1	
4. Blutwerte der Spender (mg/dl)			
Kreatinin (Mean)	0,90	0,94	0,799
Harnstoff-N (Mean)	38,51	39,49	0,901
5. Todesursachen der Spender (n)			
Intracerebrale Blutung	17	20	<0,01
Cerebrale Ischämie	16	1	
Subarachnoidale Blutung	15	3	
Sonstiges cerebrovaskuläres Ereignis	8	3	
Schädelhirntrauma	8	3	
Respiratorisch	2	0	

6.DGF (n)				
	19	10	0,653	
7. Abstoßungsreaktionen (n)				
a) Rate	42	22	0,350	
b) Häufigkeit	65	38	0,506	
0	24	8		
1	24	12		
2	14	6		
3	3	3		
4	1	0		
5	0	1		
c) Histologisch gesicherte	29	16	0,211	
0	44	16		
1	15	12		
2	7	2		
d) Klinisch therapierte	36	22	0,137	
0	40	14		
1	17	13		
2	8	1		
3	1	1		
4	0	1		
8. Transplantatverlust (n) (n(gesamt): jung=65, alt=28)				
	21	14	<0,01	
9. Ursachen des Transplantatverlusts (n) (n(gesamt): jung=20, alt=14)				
Akute Abstoßung	3	1	0,783	0,707
Chronische Abstoßung	7	9	0,018	
Primäre Dysfunktion	2	1		
Infektgetriggerte Abstoßung	4	1		
Hyperakute Abstoßung	2	1		
Wiederauftreten der primären Nierenerkrankung	1	0		
Transplantatverlust im Rahmen eines Multiorganversagens	1	1		
7. (Kumulativer)Transplantatverlust nach Kaplan Meier (n) (n(gesamt): jung=65, alt=28)				
30-Tages	7 (n=65)	3 (n=28)	<0,01	
Einjahres	14 (n=60)	11 (n=22)		
Dreijahres	15 (n=50)	13 (n=16)		
Fünfjahres	18 (n=35)	----		

B. ESP versus ETKAS			
	ESP (n (gesamt)=96)	ETKAS (n (gesamt)=46)	Signifikanz (p)
1. Empfängergeschlecht (n)			
Frauenanteil	22	18	0,044
2. Empfängeralter (Jahre)			
	67,28	63,78	<0,01
3. Spenderalter (Jahre)			
	71,80	40,48	<0,01
4. Wartezeit (Jahre)			
	2,98	4,22	0,451
5. KIZ (Stunden)			
	8,72	14,26	<0,01
6. DGF (n)			
	29	14	0,914
7. Abstoßungsreaktionen (n) (n (gesamt): ESP=96, ETKAS=45)			
Häufigkeit	64	18	<0,01
Histologisch gesicherte	36	14	0,399
Klinisch therapierte (Verdacht)	42	7	<0,01
8. Transplantatverlust (n) (n (gesamt): ESP=93, ETKAS=45)			
	35	3	<0,01
9. (Kumulativer) Transplantatverlust nach Kaplan Meier (n) (n (gesamt): ESP=89, ETKAS=45)			
30-Tages	10 (n=89)	1 (n=45)	<0,01
Einjahres	25 (n=78)	2 (n=40)	
Dreijahres	28 (n=63)	2 (n=31)	
Fünfjahres	31 (n=46)	3 (n=21)	
Siebenjahres	32 (n=34)	3 (n=16)	
10. Tod (n) (n (gesamt): ESP=94, ETKAS=45)			
	17	8	0,965
11. (Kumulatives) Patientenversterben nach Kaplan Meier (n) (n (gesamt): ESP=93, ETKAS=44)			
30-Tages	3 (n=93)	0 (n=44)	0,403
Einjahres	12 (n=81)	3 (n=41)	
Dreijahres	15 (n=60)	4 (n=37)	
Fünfjahres	15 (n=37)	5 (n=24)	
Siebenjahres	16 (n=19)	6 (n=20)	

10 Danksagung

Abschließend möchte ich mich bei Herrn Univ.-Prof. Dr. H. M. Friess für die Möglichkeit der Verfassung dieser Arbeit an der chirurgischen Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München bedanken.

Insbesondere gilt mein herzlicher Dank meinem Doktorvater und Betreuer Herrn Univ.-Prof. Dr. R. B. Brauer zum einen für die Bereitstellung des Themas und zum anderen für seine Hilfestellungen, seine große Geduld und die vielen wertvollen Ratschläge für das Gelingen der Arbeit. Außerdem danke ich Herrn Prof. Dr. med. R. B. Brauer für sein überdurchschnittliches Engagement hinsichtlich Postervorstellungen und Vorträgen über die in dieser Arbeit erbrachten Daten auf diversen Kongressen.

Auch möchte ich Herrn Univ.-Prof. Dr. M. Stangl ebenfalls für die Bereitstellung des Themas dieser Arbeit danken.

Ferner danke ich Frau Dipl.-Stat. P. Wolf für die oftmalige hilfreiche Beratung und Unterstützung bei der statistischen Auswertung der erhobenen Daten.

Zudem gilt mein Dank Dr. T. Marx, der mir ergänzende Daten in der Recherche bereitstellte.

Des Weiteren gilt mein Dank den Mitarbeitern der Transplantationsambulanz, insbesondere Frau R. Martin, die mir stets mit ihrem Wissen zur Seite gestanden ist.

Außerdem danke ich den Ärzten und Mitarbeitern der Dialysepraxen und den Hausärzten, die mich sowohl telefonisch als auch im persönlichen Gespräch bei meiner Datensuche unterstützten.

Zudem möchte ich den Archivaren des Klinikums rechts der Isar danken, die mir bei meiner Datenrecherche halfen.