

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Chirurgische Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar
(Klinikdirektor: Univ.-Prof. Dr. H. Friess)

Prognosefaktoren bei Nierenlebendspende

Anton Wolf

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

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny
Prüfer der Dissertation: 1. apl. Prof. Dr. St. G. Thorban
2. Univ.-Prof. Dr. Dr. h.c. U. Heemann

Die Dissertation wurde am 01.12.2011 bei der Technischen Universität München eingereicht
und durch die Fakultät für Medizin am 01.02.2012 angenommen.

1. Einleitung	6
2. Fragestellung	11
3. Patienten und Methodik	12
3.1 Voraussetzungen zur Nierenlebenspende	14
3.2 Empfängerdaten	18
3.2.1 Geschlechtsverteilung und Patientenalter	18
3.2.2 Body Mass Index (BMI)	19
3.2.3 Ursachen für die terminale Niereninsuffizienz	21
3.2.4 Retransplantation	24
3.2.5 Begleiterkrankungen	25
3.2.6 Dialysebehandlung	27
3.2.7 Cytomegalie-Virus IgG-Status	29
3.2.8 Krankenhausverweildauer	29
3.3 Spenderdaten	30
3.3.1 Spenderalter	30
3.3.2 Serumkreatininwert präoperativ und zum Zeitpunkt der stationären Entlassung	31
3.3.3 Krankenhausverweildauer	32

3.4 Empfänger - Spenderbezogene Daten	33
3.4.1 Geschlechtsverhältnis	33
3.4.2 Verwandtschaftsgrad	34
3.4.3 Blutgruppenkompatibilität	35
3.4.4 Cytomegalie-Virus Risikokonstellation	38
3.5 Operationsverfahren	39
3.6 Untersuchte Prognosefaktoren der Nierenlebenspende	42
4. Statistik und Online Datenbank mit Formel zur Prognoseberechnung	43
5. Ergebnisse	44
5.1 Allgemeine und chirurgische Komplikationen	44
5.1.1 Allgemeine postoperative Komplikationen	44
5.1.2 Post-Transplantations-Diabetes mellitus und Cyclosporin A bedingte Transplantatschädigung	45
5.1.3 Virale Infektionen	46
5.1.4 Bakterielle Infekte	47
5.1.5 Chirurgische postoperative Komplikationen	48
5.2 Transplantatfunktion	49
5.3 Störungen der Transplantatfunktion	52
5.3.1 postoperative Transplantatfunktionsstörungen	52
5.3.2 Abstoßungsreaktionen im ersten Jahr nach der Nierenlebenspende	54
5.3.3 Rezidiv der Grunderkrankung	57
5.3.4 Transplantatverlust	58

5.4 Prognosefaktoren für die Transplantatfunktion	60
5.4.1 Transplantatfunktion zum Zeitpunkt der Entlassung	61
5.4.2 Transplantatfunktion nach 12 Monaten	65
5.4.3 Transplantatfunktion nach 60 Monaten	68
5.5 Transplantatverlust innerhalb von 60 Monaten – Risikofaktoren	71
6. Diskussion	72
7. Zusammenfassung	95
8. Literaturverzeichnis	97
9. Abbildungsverzeichnis	113

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
Abb.	Abbildung
ADA	American Diabetes Association
ATGAM	Lymphocyte Immune globulin, Anti-Thymocyte globulin [equine] sterile
BKV	BK/Polyoma Virus
BMI	Body Mass Index (kg/m ²)
CD	Cluster of Differentiation
CMV	Cytomegalie Virus
D	Donor
dl	Deziliter
DSO	Deutsche Stiftung Organtransplantation
FSGN	Fokal Sklerosierende Glomerulonephritis
GE	Grunderkrankung
GN	Glomerulonephritis
GP	Glomerulopathie
HLA	Human Leukocyte Antigen
HSV	Herpes Simplex Virus
HTK	Histidin-Tryptophan-Ketoglutarat
HUS	Hämolytisch Urämisches Syndrom
HWI	Harnwegsinfekt
i.v.	intravenös
IgA	Immunglobulin A
IgG	Immunglobulin G
IL	Interleukin

Abkürzungsverzeichnis

kg	Kilogramm
mg	Milligramm
LDL	Low Density Lipoprotein
MAX	Maximum
MHC	Major Histocompatibility Complex
MIN	Minimum
MRI	Klinik München Rechts der Isar
NODM	New Onset after Transplantation Diabetes Mellitus
NP	Nephropathie
NSAR	Nicht Steroidales Anti- Rheumatikum
OGTT	Oraler Glucose Toleranz Test
PCR	Polymerase Chain Reaction
PN	Pyelonephritis
PTDM	Post Transplantations Diabetes Mellitus
R	Recipient
Sig.	Signifikanz
TUM	Technische Universität München
UWS	University of Wisconsin-Lösung
V.	Vena
WHO	World Health Organisation

1. Einleitung

Die terminale Niereninsuffizienz ist die Folge einer irreversiblen Verminderung der glomerulären, tubulären und endokrinen Funktion beider Nieren. In Westeuropa liegt die Inzidenz bei 10/100.000 Einwohner/Jahr.

Am häufigsten führen die diabetische Nephropathie (35%), sowie primäre und sekundäre Glomerulonephritiden (15%) zur terminalen Niereninsuffizienz.

Therapiemöglichkeiten der terminalen Niereninsuffizienz sind die Dialysebehandlung und die Nierentransplantation als Lebend-, oder postmortale Spende.

Derzeit gibt es circa 60.000 Dialyse-Patienten in Deutschland, davon erhalten 85% eine Hämodialyse, 5% eine Peritonealdialyse und circa 10% eine Hämofiltration oder Hämodiafiltration.

Therapieunterstützend ist die Vermeidung nephrotoxischer Substanzen (u.a. NSAR, Analgetika, Aminoglykoside), die medikamentöse Behandlung des Bluthochdrucks und der renalen Anämie, sowie eine diätetische Proteinrestriktion samt Erhöhung der täglichen Flüssigkeitszufuhr auf 2-2,5 Liter⁷².

Bereits vor 100 Jahren wurde versucht durch eine Nierentransplantation Patienten von der Niereninsuffizienz zu befreien und damit eine Dialysebehandlung überflüssig zu machen.

Die weltweit erste erfolgreiche Nierentransplantation wurde als Nierenlebendspende 1954 im Peter Bent Brigham Hospital in Boston durch J.E. Murray bei monozygoten Zwillingen durchgeführt. Der Eingriff dauerte über fünf Stunden und sicherte das Überleben des niereninsuffizienten Zwilling. Neun Jahre später verstarb dieser bei normaler Transplantatfunktion jedoch an den Folgen eines Herzinfarkts^{1,23,82}.

In Deutschland fand 1964 die erste langfristig erfolgreiche Nierentransplantation durch Wilhelm Brosig und Reinhard Nagel in Berlin statt. Es handelte sich um eine Nierenlebenspende einer Mutter für ihre 29 jährige Tochter²³.

Seitdem wurden in Deutschland über 62.000 Nieren transplantiert.

Allein im Jahr 2008 wurden insgesamt 2756 Nierentransplantationen vorgenommen, postmortale und Lebendspenden zusammengefasst.

Damit ist die Niere, laut Deutscher Stiftung Organtransplantation, seit 1963 das am häufigsten transplantierte Organ in Deutschland, gefolgt von der Lebertransplantation mit 15.290 Transplantationen seit 1963 und der Herztransplantation mit 9.847 Transplantationen seit 1963⁷³. Ausschlaggebend für den heutigen Erfolg der Transplantationsmedizin ist die Möglichkeit, das Immunsystem des Organempfängers zu unterdrücken. Wird das Immunsystem nicht supprimiert, droht das transplantierte Organ innerhalb kürzester Zeit vom Empfänger abgestoßen zu werden.

Zur Verhinderung von Transplantatabstoßungen trugen die Untersuchungen des Biologen Peter Medawar auf dem Gebiet der Grundlagenimmunologie wesentlich bei. Es gelang ihm im Jahre 1944, immunologische Vorgänge bei der Transplantatabstoßung nachzuweisen⁸².

Jedoch mangelte es bis 1960 an effektiven Methoden zur Immunsuppression.

Erst 1950 wurde die immunsuppressive Wirkung von Kortikosteroiden bekannt¹¹⁴. Allerdings wurde die Anwendung des Hormons der Nebennierenrinde zunächst ohne Verbesserung der Resultate bei Transplantationsversuchen eingesetzt.

Im folgenden Jahrzehnt wurde zusätzlich versucht, mittels einer Ganzkörperbestrahlung das Immunsystem des Organempfängers zu supprimieren, meist jedoch mit letalem Ausgang für den Empfänger^{39,82}.

Erst der erfolgreiche Einsatz des Antimetaboliten 6-Mercaptopurin 1960 durch R. Calne bei der experimentellen pharmakologischen Hemmung der Nierentransplantatabstoßung ermöglichte ein längerfristiges Überleben und Funktionieren eines transplantierten Organs.

1961 fand ein weniger toxisches und wirkungsvolleres Derivat dieses Antimetaboliten, genannt Azathioprin, erstmals Verwendung in der Transplantationmedizin. Azathioprin ist somit das älteste Medikament, das zur Immunsuppression zur Verfügung steht.

Die Entdeckung von Azathioprin ließ die Anzahl der Nierentransplantationen auf 300 Transplantationen in 18 Monaten schlagartig ansteigen. Zum Vergleich: Zwischen 1950 und dem erstmaligen Einsatz von Azathioprin 1961 wurden weltweit nur 153 Nierentransplantationen durchgeführt¹⁰.

Seither wurde daran gearbeitet, die Methoden der Immunsuppression weiter zu entwickeln und zu verfeinern. Mit der Entdeckung der Wirkung des Calcineurin-Inhibitors Cyclosporin A durch J. Borel 1972 und den Einsatz von Mycophenolatmofetil 1996, einem Hemmer der Purin Neusynthese, ist es gelungen, die Nierentransplantatfunktion und das Nierentransplantatüberleben entscheidend zu verbessern^{80,82}. Die Fünfjahres-Funktionsraten liegen heute bei circa 90% nach Nierenlebendspende und bei circa 80% nach postmortaler Organspende⁷³.

Trotz beeindruckender Fortschritte in der Transplantationsmedizin, 2004 wurde beispielsweise in Freiburg/Deutschland erstmals eine erfolgreiche Nierenlebendspende bei Blutgruppenunverträglichkeit durchgeführt, besteht nach wie vor eine große Diskrepanz zwischen der Anzahl von Patienten auf der Warteliste und transplantierten Patienten.

Von den derzeit rund 11.000 auf der Warteliste bei Eurotransplant eingetragenen Patienten erhalten nur etwa 3.000 pro Jahr eine Niere⁷³.

Aufgrund des bestehenden „Organmangels“ hat die Zahl der Nierenlebendspenden in den vergangenen Jahren in Deutschland stetig zugenommen. Bei der Nierenlebendspende wird das Organ einem lebenden Spender entnommen und auf einen Empfänger übertragen, der vom Spender freiwillig und aus rein altruistischen Gründen ausgewählt wurde. Derzeit beträgt der Anteil von Nierenlebendspenden an der Gesamtzahl der Nierentransplantationen 20,5% ⁷³.

Im Klinikum Rechts der Isar (MRI) der Technischen Universität München (TUM) werden bei steigender Tendenz zwischen 20- 30 Lebendnierenspenden pro Jahr durchgeführt (Abb. 1). Diese Zahl entspricht einer Quote von circa 30% an der Gesamtzahl der Nierentransplantationen im Klinikum.

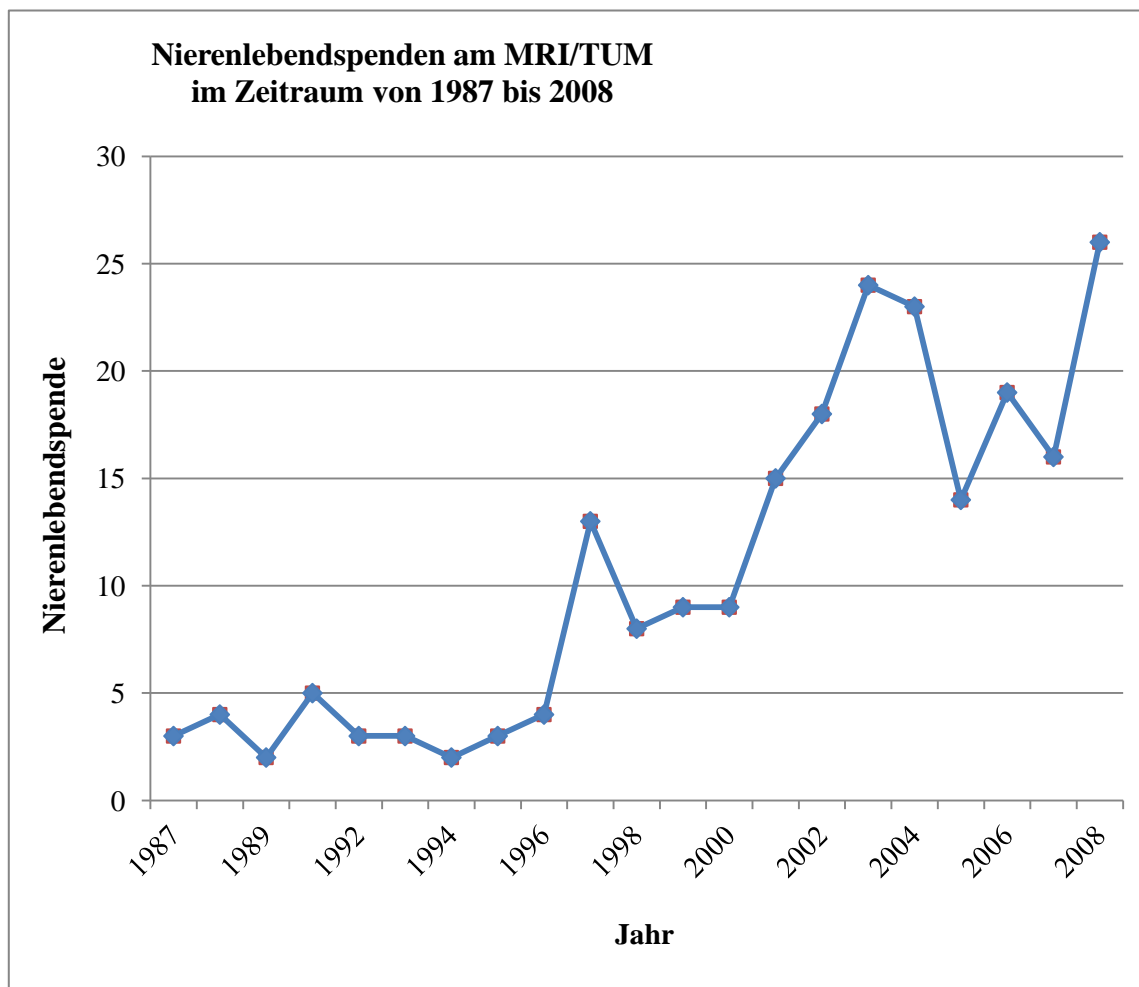


Abb. 1

Die Möglichkeit der Lebendspende wirft auf der einen Seite Fragen zur Freiwilligkeit und zur Motivation des Organspender auf, und steht, was die Spendersicherheit angeht, im Konflikt mit dem medizinischen Grundsatz „Primum nihil nocere“.

Auf der anderen Seite bieten die Verkürzung der Wartezeit, die Möglichkeit einer optimalen Transplantationsplanung bei verkürzter Ischämie-Zeit und die Verbesserung der Funktionsrate jedoch klare Vorteile der Nierenlebendspende gegenüber der postmortalen Spende^{45,53,93,127}.

2. Fragestellung

Vor dem Hintergrund der vorliegenden Zahlen und bei zunehmender Bedeutung der Nierenlebenspende war es Ziel unserer Untersuchungen, Prognosefaktoren zu evaluieren, die Einfluss auf den Verlauf der Transplantatfunktion und des Transplantatüberlebens nach einer Nierenlebenspende haben. Darüber hinaus haben wir anhand der gewonnenen Daten einen Prognoseindex für Transplantatempfänger nach einer Nierenlebenspende entwickelt.

3. Patienten und Methodik

Untersucht wurden die medizinischen Daten von 222 Patienten, die im Zeitraum von 1987 bis 2008 in der Klinik München Rechts der Isar der Technischen Universität München eine Nierentransplantation durch eine Lebendspende erhalten haben. Bei insgesamt 21 Personen (10,4%) der untersuchten Nierenlebendspenden handelt es sich um eine Retransplantation.

Die Daten wurden aus den Krankenakten der TUM/MRI gewonnen (bestehend aus Arztbriefen, Laborwerten, Operations- und Anästhesieberichten, sowie pathohistologischen und bildgebenden Befunden).

Außerdem wurden Daten aus den Untersuchungs- und Verlaufberichten ambulanter Dialyse- und Transplantationsversorgungszentren ausgewertet, in deren Behandlung sich die transplantierten Patienten befanden.

Zusätzliche Informationen bezüglich der Lebendniere spender wurden freundlicherweise von der „Eurotransplant International Foundation“ bereitgestellt.

Bei der Auswertung wurde besonderes Augenmerk auf die Nierenfunktionswerte der Empfänger (Serumkreatinin in mg/dl) während der ersten fünf postoperativen Jahre gelegt.

Kreatinin ist das Abbauprodukt des Energiespeichers Kreatin und Kreatinphosphat.

Da Kreatinin fast vollständig über die Nieren ausgeschieden wird, eignet sich der Serumkreatininspiegel zur Abschätzung der Nieren-Filterfunktion¹⁰².

Der Normbereich des Serumkreatininwerts liegt für nicht-transplantierte Männer zwischen 0,8-1,2mg/dl (bis 50 Jahre alt) bzw. zwischen 0,8-1,4mg/dl (über 50 Jahre alt). Für nicht-transplantierte Frauen liegt der Serumkreatinin-Normwert unabhängig vom Alter zwischen 0,66-1,1mg/dl.

Da eine normale Kreatininkonzentration im Serum eine eingeschränkte Funktion jedoch nicht ausschließt (erst bei einer Einschränkung der glomerulären Filtrationsleistung auf <50% ist ein Anstieg der Serumkreatininkonzentration zu erwarten), können geringgradige Nierenfunktionsstörungen nur durch die Bestimmung der Glomerulären Filtrationsrate erfasst werden. Diese konnte jedoch in den Patientenunterlagen nicht lückenlos rekonstruiert werden. Zudem kann der Serumkreatininspiegel durch Ernährungsgewohnheiten (hoher Fleischverzehr) und Muskelmasse des untersuchten Patienten verfälscht werden³⁷.

3.1 Voraussetzungen zur Nierenlebenspende

Im deutschen Transplantationsgesetz (vom 01.12.1997) sind die Spende, Entnahme und Übertragung von Organen und Geweben geregelt. Laut diesem Gesetz muss ein Lebendspender volljährig und einwilligungsfähig sein sowie über die Organentnahme und ihre Folgen durch einen Arzt aus dem Transplantationsteam informiert worden sein, bevor in die Organspende eingewilligt werden darf.

Ferner sind Lebendspenden nur dann zulässig, wenn Empfänger und Spender in einem verwandtschaftlichen oder engen freundschaftlichen Verhältnis zueinander stehen und der Organempfänger auf der Warteliste zur Nierentransplantation aufgenommen ist, zum Zeitpunkt der Lebendspende jedoch kein passendes Organ zur Verfügung steht.

Werden diese allgemeinen Voraussetzungen erfüllt, dürfen weitere Vorbereitungen zur Lebendspende getroffen werden.

Gibt es von medizinischer Seite keine Bedenken gegen eine geplante Lebendspende, prüft eine Ethikkommission, bestehend aus einem unabhängigen Arzt, einer Person „mit der Befähigung zum Richteramt“ und einer in „psychologischen Fragen erfahrenen Person“, die Freiwilligkeit und Unentgeltlichkeit der Organspende.

Kann diese Kommission ausschließen, dass das Organ „Gegenstand verbotenen Handelns“ ist, darf die Organspende erfolgen, nachdem von Spender und Empfänger alle notwendigen Untersuchungen anhand einer medizinischen Checkliste (*Tab. 3.11 und Tab 3.12*) durchgeführt wurden und keine weiteren Einwände bestehen⁴⁵.

Als erstes erfolgt eine Blutuntersuchung zur Bestimmung der Blutgruppen, der Kreuzprobe und des HLA Typus.

Bei negativem Crossmatch folgen weitere Untersuchungen, die Herz-, Lungen-, Magen- und Leberschäden, wesentliche Stoffwechselerkrankungen, einen erhöhten Blutdruck und psychische Störungen des potentiellen Organspenders ausschließen müssen.

Zusätzlich wird im Nierenperfusionsszintigramm eine gleichmäßige Funktionsverteilung mit seitengleicher Clearance beider Nieren und eine weitgehend normale angiografische anatomische Darstellung der Nierengefäße sichergestellt.

Der Organempfänger wird neben allgemeinen körperlichen Untersuchungen (Labor, EKG, Röntgen Thorax, Abdomen-Sonografie, Echokardiografie) auf Kontraindikationen gegen eine Nierenlebendspende überprüft^{45,127,128}.

Kontraindikationen für eine Lebendspende sind nicht kurativ behandelte maligne Erkrankungen, klinisch manifeste Infektionserkrankungen und/oder schwerwiegende Erkrankungen, die entweder ein vitales Risiko bei der Transplantation darstellen oder den längerfristigen Transplantationserfolg in Frage stellen (Auszug aus der Richtlinien der BÄK 2a-c)⁷⁰.

Liegt zwischen Spender und Empfänger eine AB0-Inkompatibilität oder eine positive Kreuzprobe vor, werden am MRI/TUM spezielle Vorbereitungsmaßnahmen eingeleitet (Freiburger Schema, Kapitel 3.4.3) und die Transplantation anschließend vorgenommen¹²⁷.

Sind die Ergebnisse der medizinischen und ethischen Untersuchung kein Hindernis für eine Nierenlebend-Transplantation und willigt der potentielle Spender nach ausführlicher Aufklärung in den Eingriff ein, wird die Transplantation schließlich durchgeführt (zur Operation siehe Kapitel 3.5).

Checkliste für Transplantatempfänger ^{68,123}

Labor und Virologie
Serumwerte
Großes Blutbild
Leberwerte
Gerinnungsstatus
Lipidstatus
Schilddrüsenwerte
Virologie (CMV-, EBV-, HSV-, HIV-, Hepatitisserologie)
Candida-, Aspergillusserologie
Urinstatus und Bakteriologie
Bildgebende Untersuchungen
Röntgen Thorax in 2 Ebenen
Ösophagogastroduodenoskopie
Sonografie des Abdomens
Urologische Abklärung
Carotisdoppler
Hals-, Nasen-, Ohrenstatus
Augenärztliche Untersuchung
Koloskopie bei Patienten, älter als 50 Jahre
Gynäkologische Untersuchungen und Mammografie bei Frauen
Fuktionstests
EKG und Belastungselektrokardiogramm, Herzechografie, wenn nötig Myokardszintigrafie und Koronarangiografie
Lungenfunktionstest
Immunologische Untersuchung
AB0-Blutgruppenbestimmung
HLA Typing und Screening auf HLA Antikörper/HLA Sensibilisierung
Crossmatch
Ethikkommission

Tab. 3.11

Checkliste für Transplantatspender^{68,123}

Labor und Virologie
Serumwerte
Großes Blutbild
Kreatininclearance
Leberwerte
Gerinnungsstatus
Lipidstatus
Schilddrüsenwerte
Virologie (CMV-, EBV-, HSV-, HIV-, Hepatitisserologie)
Candida-, Aspergillusserologie
Urinstatus und Bakteriologie
Bildgebende Untersuchungen
Röntgen Thorax in 2 Ebenen
Ösophagogastroduodenoskopie
Sonografie des Abdomens
Urologische Abklärung
Seitengetrennte Nierenzintigrafie
Arterielle Aortografie mit selektiver Einzelnierendarstellung, samt venösem Abstrom und Spätaufnahme oder MR-Angiografie
Herzechografie
Carotisdoppler
Hals-, Nasen-, Ohrenstatus
Augenärztliche Untersuchung
Koloskopie bei Patienten, älter als 50 Jahre
Gynäkologische Untersuchungen
Funktionstests
Lungenfunktionstest
EKG
Ethikkommission

Tab. 3.12

3.2 Empfängerdaten

3.2.1 Geschlechtsverteilung und Patientenalter

Unter den 222 untersuchten Patienten befanden sich 131 Männer und 91 Frauen (*Tab. 3.2.11*).

Das durchschnittliche Alter lag für beide Geschlechter bei 40 Jahren.

Das durchschnittliche Transplantationsalter (*Tab. 3.2.12*) der Männer war mit 42 etwas höher als das der Frauen (38 Jahre alt zum Zeitpunkt der Transplantation).

Dieser Altersunterschied ist jedoch nicht signifikant.

Geschlecht Empfänger		
	(n)	(%)
Mann	131	59,0
Frau	91	41,0
Gesamt	222	100,0

Tab. 3.2.11

Alter bei Transplantation (in Jahren)	
Mann	42,29
Frau	38,47
Insgesamt	40,72

Tab. 3.2.12

3.2.2 Body Mass Index (kg/m²)

Der Body Mass Index von Spender und Empfänger stellt ein wichtiges Kriterium zur Beurteilung der Nierenfunktion nach der Transplantation dar.

Der Body Mass Index berechnet sich als kg/m² und wird in fünf Klassen eingeteilt:

- Personen mit einem BMI zwischen 18,5 und 24,9 gelten als normalgewichtig.
- Personen mit einem BMI zwischen 25 und 29,9 werden als präadipös,
- zwischen 30-34,9 als adipös Grad I,
- zwischen 35-39,9 als adipös Grad II
- mit einem BMI > 40 als adipös Grad III, oder adipös per magna bezeichnet.

Die hier untersuchten Organempfänger (Männer und Frauen) hatten einen mittleren BMI von 23 (*Tab. 3.2.21*).

Damit waren 82% der Nierenempfänger zum Zeitpunkt der Transplantation normalgewichtig oder präadipös (BMI zwischen 18,5 und 29,9).

Nur 6,8% waren übergewichtig (Adipositas I-III) (*Tab. 3.2.22*).

BMI Empfänger (kg/m ²)	
	BMI
Mittelwert	23,5
Median	23,3
Minimum	13,6
Maximum	40

Tab. 3.2.21

BMI-Verteilung bei den Organempfängern		
	(n)	(%)
Keine Angaben	23	10,4
Normalgewichtig	138	62,2
Präadipös	46	20,7
Adipositas I	12	5,4
Adipositas II	2	0,9
Adipositas III	1	0,5
Gesamt	222	100,0

Tab. 3.2.22

3.2.3 Ursachen für die terminale Niereninsuffizienz

In diesem Kapitel werden die Grundkrankheiten der Nierenempfänger dargestellt, die im Falle der untersuchten Patienten zur terminalen Niereninsuffizienz führten (*Tab. 3.2.31, Tab. 3.2.32*) und damit eine Dialysetherapie oder Transplantation erforderten.

Die häufigste Grunderkrankung war für alle Empfänger eine Form der Glomerulonephritis (40%), gefolgt von einem angeborenen Nierenschaden (26,5%).

Formen der Glomerulopathie (z.B. die diabetischen Nephropathie) standen bei den Grunderkrankungen an dritter Stelle (7,7% der untersuchten Personen).

Nach unseren Erhebungen besteht hier eine Abweichung zu den allgemein bekannten Statistiken, in denen die diabetische Glomerulopathie die häufigste Grunderkrankung der terminalen Niereninsuffizienz darstellt⁷² (siehe Kapitel 1).

Bei der hier am häufigsten aufgetretenen Grunderkrankung, der Glomerulonephritis, handelt es sich um eine Reihe immunvermittelter Erkrankungen, die eine intraglomeruläre Inflammation und zelluläre Proliferation in den Glomeruli beider Nieren verursachen.

Man unterscheidet primäre Glomerulonephritiden von sekundären Glomerulonephritiden.

Erstere spielen sich hauptsächlich an den Glomeruli ab, ohne Zeichen einer Systemerkrankung aufzuweisen. Sekundäre Glomerulonephritiden sind dagegen der renale Ausdruck verschiedener Systemerkrankungen, z.B. im Rahmen von Kollagenosen, Vaskulitiden und der Endocarditis lenta^{72,100}.

Bei den untersuchten Nierenempfängern war die chronische Glomerulonephritis mit 20,3% die häufigste zur Niereninsuffizienz führende Grunderkrankung. Von einer chronischen Glomerulonephritis spricht man bei einer langsam fortschreitenden Form der Niereninsuffizienz. In der Mehrzahl der Fälle finden sich in der Krankheitsgeschichte der chronischen Glomerulonephritis keine akuten Glomerulonephritiden, die auf die drohende Gefahr der terminalen Niereninsuffizienz hinweisen würden⁷².

Zu den häufigsten angeborenen Nierenerkrankungen der untersuchten Nierenempfänger zählten die Zystennieren. Hierbei handelt es sich um eine familiär auftretende Erkrankung mit Ausbildung multipler flüssigkeitsgefüllter Nierenzysten, die entweder autosomal-rezessiv (infantile polyzystische Nierendysplasie) oder autosomal dominant (adulte polyzystische Nierendysplasie Typ III nach Potter) vererbt wird¹⁰⁰.

Ursachen für die terminale Niereninsuffizienz		
	(n)	(%)
Glomerulonephritis	83	40
Angeborene Nierenerkrankung	55	26,5
Unbekannte Ursache	19	9,2
Eine Form der Pyelonephritis	15	7,2
Glomerulopathie	16	7,7
Kardiovaskuläre Ursache	11	5,3
Sonstiges	8	3,9
Gesamt	207	100,0

Tab. 3.2.31

Ursachen für die terminale Niereninsuffizienz - im Detail							
	Krankheit	n	%		Krankheit	n	%
Unbekannt	Unbekannt	19	9,2	Angeboren	Polyzystische Nieren- degeneration	30	14
	Glomerulo- nephritis	Chronische Glomerulonephritis	42		20	Reflux Nephropathie	10
	IgA GN	21	10		Alportsyndrom	7	3,4
	FSGN	9	4,3		Nierendysplasie	5	2,4
	Poststreptokokken Glomerulonephritis	4	1,9		Obstruktive Nephropathie	2	0,9
	MPGN	2	0,9		Hufeisenniere	1	0,5
	Rapid progressive Glomerulonephritis	2	0,9	Pyelo- nephritis	Chronische abakterielle PN	9	4,3
Glomerulo- pathie	Diabetische Glomerulopathie	9	4,3		Chronische bakterielle PN	2	0,9
	Amyloidose	2	0,9		Akute PN	2	0,9
	Benigne Nephrosklerose	2	0,9		Rezidivierende PN	2	0,9
Sonstiges 1	Hypertensive Nephropathie	8	3,9	Sonstiges 2	Analgetika	2	0,9
	Nephrotisches Syndrom	3	1,4		Vergiftung, nicht Analgetika	1	0,5
	Embolie	2	0,9		Aorten- aneurysma	1	0,5
	Benigne Nephrosklerose	1	0,5		Sepsis	1	0,5

Tab. 3.2.32

3.2.4 Retransplantation

21 der untersuchten Nierenlebendspenden (10,4%) waren Retransplantationen (Zweit- bzw. Dritttransplantation). Es handelte sich dabei um 9 Männer und 12 Frauen, die in einem mittleren Alter von 24 Jahren, bei einem mittleren BMI von 23(kg/m²) und nach einer mittleren Dialysedauer von 22 Monaten, ihre erste Nierentransplantation erhalten hatten. Bei 18 Patienten wurde vor der Ersttransplantation eine Hämodialyse durchgeführt. Bei 3 Patienten wurde sie präemptiv vorgenommen. Bei den Ersttransplantationen handelte es sich in 13 Fällen um eine postmortale Nierenspende, in 8 Fällen um eine Nierenlebendspende. Im Mittel vergingen 128 Monate (ca. 10 Jahre) bis eine erneute Nierenersatztherapie nötig wurde.

In der Tabelle *Tab. 3.2.4* sind die Grunderkrankungen aufgelistet, die bei den Retransplantationen ursprünglich zur terminalen Niereninsuffizienz geführt hatten. Auch in dieser Gruppe war eine Form der Glomerulonephritis die häufigste Ursache (7 Fälle bzw. 35% der Ersttransplantationen) für die terminale Niereninsuffizienz.

Grunderkrankung bei Ersttransplantation		
	n	%
Unbekannte Ursache	3	10,0
Form der Glomerulonephritis	7	35,0
Angeborene Nierenerkrankung	7	35
Form der Pyelonephritis	2	10
Analgetika bedingte Niereninsuffizienz	1	5,0
Nephrotisches Syndrom	1	5,0
Gesamt	21	100,0

Tab. 3.2.4

3.2.5 Begleiterkrankungen

Bei den meisten dokumentierten Begleiterkrankungen unseres Patientenguts handelt es sich um Folgeerkrankungen der Niereninsuffizienz⁷².

Es dominieren die sekundäre Hypertonie (76,5% der Nierenempfänger), der sekundäre Hyperparathyreoidismus (49,6% der Nierenempfänger) und die renale Anämie (39,6% der Nierenempfänger).

Klinisch manifeste Herz-, Kreislaufferkrankungen, z.B. koronare Herzerkrankung, fanden sich bei 4% der Nierenempfänger (9 Patienten). Bei 9 weiteren Patienten (4,1% der Fälle) lag vor der Transplantation ein Diabetes mellitus vor.

Es lassen sich laut Statistiken 35% aller Fälle der terminalen Niereninsuffizienz in Westeuropa auf einen diabetische Nephropathie zurückführen^{72,73}. Außerdem gilt Diabetes mellitus neben einem pathologisch erhöhtem LDL-Cholesterinspiegel (>160mg/dl, bei 5% der untersuchten Nierenlebenspenden) als einer der Hauptursachen für Mikro- und Mkröangiopathien^{46,71}. 11,7% der Organempfänger gaben zum Zeitpunkt der Transplantation zusätzlich einen regelmäßigen Nikotinkonsum an.

Tabelle *Tab. 3.2.5* listet die dokumentierten Begleiterkrankungen der Nierenempfänger zum Zeitpunkt der Nierenlebenspende auf

Begleiterkrankungen		
	(n)	(%)
Hypertonie	176	82,2
Sekundärer Hyperparathyreoidismus	114	51,4
Renale Anämie	91	41,4
Regelmäßiger Nikotinkonsum	27	12,2
LDL Cholesterin >160mg/dl	11	5,0
Koronare Herzkrankheit	9	4,1
Diabetes mellitus	9	4,1
Regelmäßiger Alkoholkonsum	7	3,2
Linksventrikuläre Hypertrophie	2	0,9
Arrhythmie	1	0,5

Tab. 3.2.5

3.2.6 Dialysebehandlung

Nur 44 (19% der Fälle) der erfassten Patienten wurden präemptiv transplantiert.

Die übrigen Patienten waren zum Zeitpunkt der Transplantation bereits dialysepflichtig (*Tab. 3.2.61*), wovon 80% eine Hämodialyse und 20% eine Peritonealdialyse erhielten (*Tab 3.2.62*).

Bei der Hämodialyse findet der Austausch harnpflichtiger Substanzen extrakorporal über eine semipermeable Dialysatormembran statt. Diese Membran trennt das Patientenblut vom Dialysat. Die treibende Kraft ist der Konzentrationsgradient zwischen den beiden Flüssigkeiten.

Im Gegensatz dazu wird bei der Peritonealdialyse CAPD (kontinuierliche ambulante Peritonealdialyse) das Bauchfell als körpereigene natürliche Filtermembran zum Stoffaustausch genutzt. Die Elimination harnpflichtiger Substanzen geschieht gemäß den Gesetzmäßigkeiten der Diffusion mit Glucose als Trägersubstanz. Die Bauchhöhle, als Behälter für das Dialysat, muss bei der Peritonealdialyse mehrmals täglich gespült werden⁷⁷.

Die Hämodialyse wurde bei den untersuchten Patienten im Mittel 21,5 Monate, die CAPD 14,9 Monate lang vor der Transplantation durchgeführt. Bei der Nierenlebenspende bestand bei unserem Patientengut damit eine Wartezeit von circa 2 Jahren von der ersten Dialyse bis zur Nierentransplantation.

Die durchschnittliche Wartezeit für eine postmortale Nierenspende beträgt dagegen laut Deutsche Stiftung Organspende circa 5 bis 7 Jahre⁷³.

Regelmäßige Dialysebehandlung		
	(n)	(%)
Sonstiges	19	7,7
Keine Dialyse	44	19,4
Dialyse	162	73,0
Gesamt	222	100,0

Tab. 3.2.61

Dialyseform		
	(n)	(%)
Sonstiges	19	8,6
Keine Dialyse	44	19,8
Hämodialyse	138	62,1
CAPD	24	10,8
Gesamt	222	100,0

Tab. 3.2.62

3.2.7 Cytomegalie-Virus IgG-Status

Bei 49,5% der Nierenempfänger (98 Patienten) lag zum Zeitpunkt der Transplantation ein positiver CMV IgG Antikörper Status vor (*Tab. 3.2.7*)

CMV IgG Status		
	(n)	(%)
Negativ	98	49,5
Positiv	100	50,5
Gesamt	198	100,0

Tab. 3.2.7

3.2.8 Krankenhausverweildauer

Die Nierenempfänger verbrachten ab der Aufnahme zwischen 9 und 60 Tage in stationärer Behandlung (*Tab. 3.2.8*).

Die Aufenthaltsdauer verlängerte sich beim Auftreten von Komplikationen.

Krankenhausverweildauer Empfänger (in Tagen)	
Mittelwert	20
Median	17
Minimum	9
Maximum	60

Tab. 3.2.8

3.3 Spenderdaten

3.3.1 Spenderalter

Die Spender waren mit 53,5 Jahren (*Tab. 3.3.1*) im Schnitt 10 Jahre älter als die Empfängergruppe (*Tab. 3.2.12*).

Zwischen männlichen und weiblichen Spendern bestand kein signifikanter Altersunterschied.

Alter Spender			
Geschlecht	Mittel	Min.	Max.
Mann	52,50	32	72
Frau	53,61	29	80
Insgesamt	53,15	29	80

Tab. 3.3.1

3.3.2 Serumkreatininwert präoperativ und zum Zeitpunkt der stationären Entlassung

Der mittlere präoperative Organspender-Serumkreatininwert lag bei 0,85mg/dl.

Zum Zeitpunkt der Entlassung (5-20 Tage nach Organentnahme; Krankenhausverweildauer-Spender, Kapitel 3.3.3) betrug der mittlere Serumkreatininwert der Organspender 1,2mg/dl (Tab. 3.3.2).

Weibliche Organspender hatten zur Entlassung einen signifikant besseren Serumkreatininwert als männliche Organspender ($p < 0,001$)

Serumkreatininwert (mg/dl) präoperativ und zum Zeitpunkt der Entlassung			
Geschlecht		präoperativ	Entlassung
Mann	Mittelwert	0,9	1,3
	Median	0,9	1,4
	Minimum	1	0,7
	Maximum	1	1,8
Frau	Mittelwert	0,8	1,1
	Median	0,8	1,2
	Minimum	1	0,7
	Maximum	2	1,6
Gesamt	Mittelwert	0,8	1,3
	Median	0,9	1,2
	Minimum	1	0,7
	Maximum	2	1,8

Tab 3.3.2

3.3.3 Krankenhausverweildauer

Die Spender verbrachten ab der Aufnahme zwischen 9 und 20 Tage in stationärer Behandlung (Tab. 3.3.3).

Krankhausverweildauer Spender (in Tagen)	
Mittelwert	9,2
Median	9,0
Minimum	5
Maximum	20

Tab. 3.3.3

3.4 Empfänger-Spenderbezogene Daten

3.4.1 Geschlechtsverhältnis

In der Tabelle *Tab. 3.4.1* ist das Geschlechtsverhältnis zwischen Organspendern und Empfängern dargestellt.

Männer waren zu 40,6% Organspender, Frauen zu 58,8%.

Gleichgeschlechtliche Organspenden traten zu jeweils 16,2% auf.

Geschlechtsverhältnis		
Spender → Empfänger	(n)	(%)
Mann → Frau	48	24,4
Frau → Mann	84	42,6
Mann → Mann	32	16,2
Frau → Frau	32	16,2
Gesamt	197	100,0

Tab. 3.4.1

3.4.2 Verwandtschaftsgrad

Wie Tabelle *Tab. 3.4.2* zeigt fanden 62,4% der Nierenlebendspenden zwischen Verwandten des ersten Grades statt (zwischen Eltern und Kindern, bzw. zwischen Geschwistern).

34,7% der Organspender waren nicht mit dem Organempfänger verwandt.

In diesen Fällen handelte es sich zumeist um Spenden zwischen Ehepartnern.

Verwandtschaftsgrad		
	(n)	(%)
Grad I	133	62,4
Grad II	6	2,8
Nicht verwandt	74	34,7
Gesamt	213	100,0

Tab. 3.4.2

3.4.3 Blutgruppenkompatibilität

Die folgende Tabelle (Tab. 3.4.31) zeigt, welche Blutgruppen als kompatibel betrachtet werden¹²⁸.

Blutgruppenkompatibilität ¹²⁸	
Spender	Empfänger
A	A, AB
B	B, AB
AB	AB, A, B
0	0, A, B, AB

Tab. 3.4.31

In 73,1% waren die Blutgruppen zwischen Organempfänger und Organspender (hinsichtlich AB0 und Rhesusfaktor) identisch. 25% der Empfänger waren mit der Spenderblutgruppe kompatibel. In 3 Fällen wurden Nierenlebenspenden zwischen AB0-blutgruppeninkompatiblen Empfängern und Spendern vorgenommen (Tab. 3.4.32).

Blutgruppen (AB0, Rhesus) zwischen Empfängern und Spendern		
	(n)	(%)
Identisch	128	73,1
Kompatibel	44	25,1
Inkompatibel	3	1,7
Gesamt	175	100,0

Tab. 3.4.32

Die Empfänger der ABO-blutgruppeninkompatiblen Nierenlebendspenden wurden entsprechend dem Freiburger Protokoll auf die Transplantation vorbereitet und nachbehandelt (*Abb. 2*). Zunächst erhalten die Patienten einmalig 4 Wochen vor der Transplantation Rituximab intravenös sowie einmalig einige Tage vor der Transplantation eine Infusion mit Immunglobulinen. In der Woche vor der Transplantation sowie in den zwei Wochen danach, werden dann je nach Titerhöhe wiederholt Immunadsorptionsbehandlungen durchgeführt, um die Blutgruppen-Antikörper aus dem Blut zu entfernen. Weiterhin erhalten die Patienten lediglich ein bei Nierentransplantationen übliches medikamentöses Behandlungsprotokoll, bestehend aus der Kombination der Medikamente Tacrolimus, Mycophenolatmofetil und Prednison^a.

Freiburger Protokoll für blutgruppeninkompatible Transplantationen^a

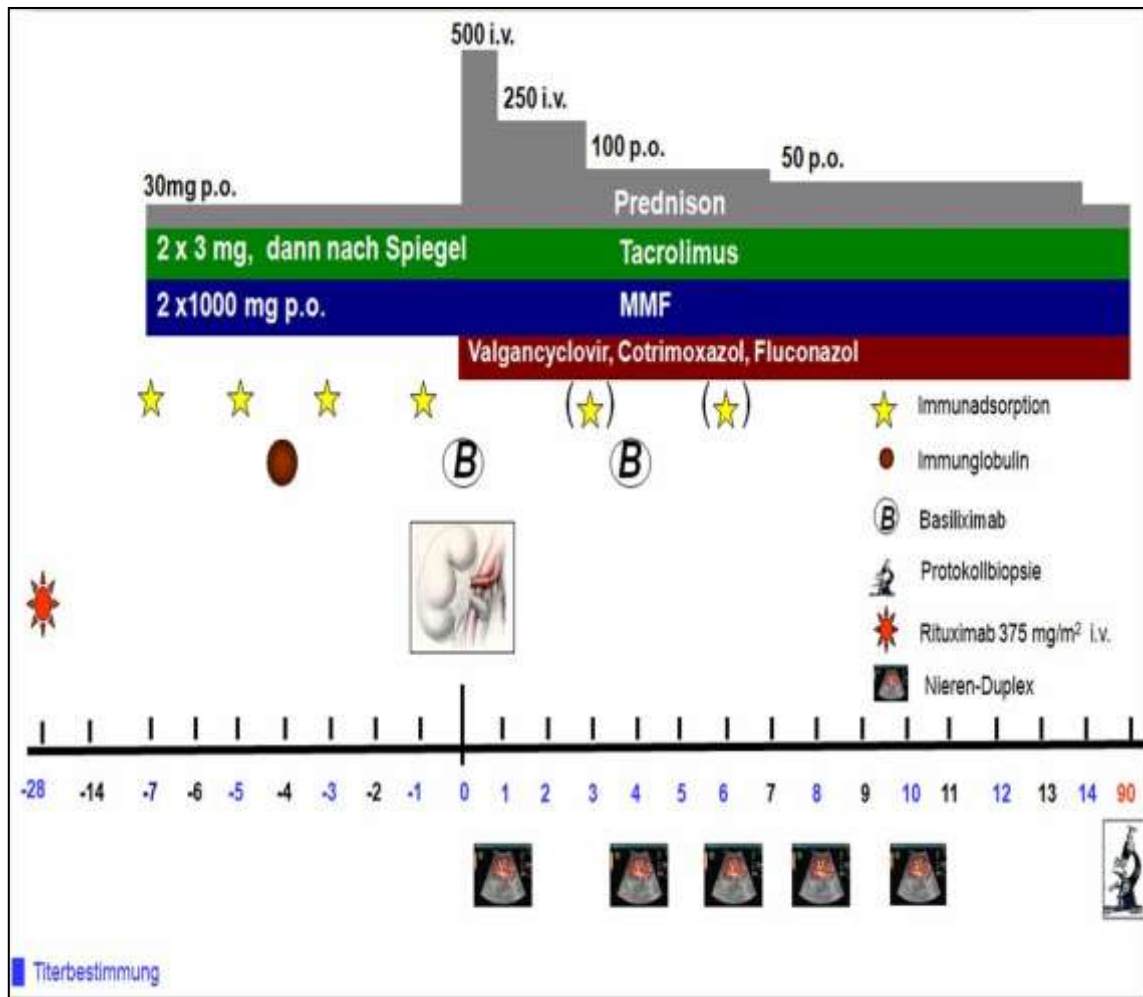


Abb. 2

3.4.4 Cytomegalie-Virus Risikokonstellation

In 13,1% der Fälle lag eine Risikokonstellation hinsichtlich des CMV-Status zwischen Organempfänger und Organspender vor (Tab. 3.4.4).

In diesen Fällen war der Spender CMV IgG positiv (D+), der Empfänger jedoch CMV IgG negativ (R-) getestet worden.

Das Risiko für das Auftreten eines CMV Infektes ist bis auf 50% erhöht, wenn der Organspender CMV seropositiv (D+) , der Organempfänger dagegen CMV seronegativ (R-) ist¹¹⁸.

Ob eine CMV Erkrankung auftritt, hängt von der Viruslast, dem Ausmaß der immunsuppressiven Therapie und möglicherweise von einer virusspezifischen Immunantwort ab¹³. Die Hochrisiko Gruppe (D+/R-) erhält daher eine orale Prophylaxe mit Valganciclovir über 90 Tage nach der Transplantation. Patienten, die nicht der Hochrisiko-Gruppe angehören (d.h. D+/R+, D-/R±), werden engmaschig kontrolliert (Routine Screening per CMV-PCR) und bei positiver Virämie (Viruslast) bzw. klinischer Symptomatik (Abfall der Kreatinin Clearance bzw. Anstieg des Serumkreatininwerts) mittels Ganciclovir i.V für mindestens 7 Tage therapiert. Zudem besteht in Abhängigkeit von der Viruslast, dem klinischen Bild und dem Therapieansprechen die Möglichkeit, die immunsuppressive Therapie zu reduzieren⁵⁶

Cytomegalie-Virus Risikokonstellation		
	(n)	(%)
Risikokonstellation (D+/R-)	26	13,1
Keine Risikokonstellation	172	86,9
Gesamt	198	100,0

Tab. 3.4.4

3.5 Operationsverfahren

Spenderoperation

Es stehen drei Verfahren zur Nierenentnahme bei der Lebendspende zur Verfügung:

Extraperitoneal durch einen Flankenschnitt, transperitoneal durch einen Bauchschnitt, oder minimal-invasiv laparoskopisch.

Am häufigsten wird die extraperitoneale Organentnahme über einen Flankenschnitt durchgeführt. Hierbei wird zumeist die linke Spenderniere über einen circa 10cm großen Schnitt entnommen, nachdem sie aus ihrer Fettkapsel herausgelöst wurde und der Harnleiter und die Gefäße dargestellt bzw. durchtrennt worden sind.

Bei seitengleicher Nierenfunktion wird die linke Niere bevorzugt transplantiert, da hier die längere Vene vorliegt.

Das geborgene Organ wird anschließend mit einer Konservierungslösung (z.B. HTK Lösung + 10.000 I.E Heparin) blutleer gespült und bis zur Transplantation auf circa 4° abgekühlt und gelagert (erste warme Ischämiezeit). Die Kühlung dient der Reduktion des Zellstoffwechsels des Spenderorgans (kalte Ischämiezeit), die Perfusionslösung (HTK, UWS) dient u.a. der Reduktion des Ischämie/Reperfusionsschadens nach Nierentransplantation.

Diese Ansätze sollen eine möglichst große Organprotektion während des Transplantationsprozesses gewährleisten¹²².

Der Wundverschluss erfolgt schichtweise nach Einlage einer Drainage ins Retroperitoneum.

Zeitlich versetzt erfolgt die Operation zur Vorbereitung des Empfängers auf die Nierentransplantation.

Empfängeroperation

Über einen J-förmigen Schnitt im Unterbauch (Durchtrennung des M. obliquus externus, M. internus abdominis und M. transversus) wird die Spenderniere als zusätzliche dritte Niere im kleinen Becken des Empfängers extraperitoneal eingepflanzt (End-zu-Seit Anastomose der A/V. renalis an die A. und V. iliaca externa) und an das Kreislaufsystem angeschlossen (zweite warme Ischämiezeit). Eine linke Spenderniere wird in der Regel in die rechte Fossa iliaca transplantiert, eine rechte Spenderniere in die linke Fossa iliaca (*Abb. 3*).

Nach Freigabe der Blutzirkulation wird der mit einem Doppel-J-Katheter geschiente Spenderureter dorsal im Blasendach (intravesikale Ureterneozystotomie) mit einer Antirefluxplastik implantiert. Schließlich erfolgt der schichtweise Bauchdeckenverschluß.

Der vor der Operation eingelegte Harnblasenkatheter kann nach 3-5 Tagen, die Wunddrainage nach 2-4 Tagen und der Doppel-J-Katheter nach 6-8 Wochen entfernt werden.

Beide Eingriffe dauern jeweils eine bis zwei Stunden^{24,45,77}.

Schematischer Situs der Transplantatniere^b

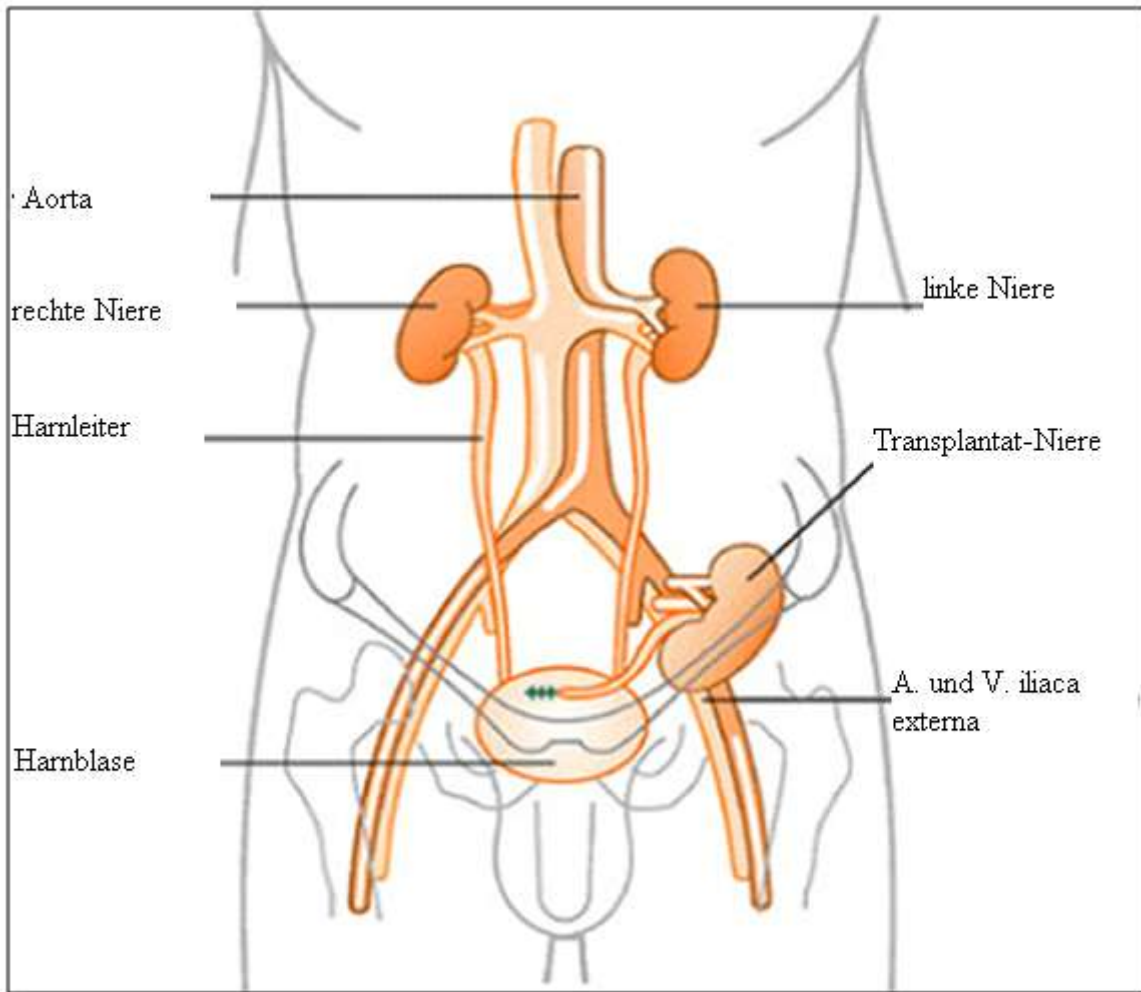


Abb. 3

3.6 Untersuchte Prognosefaktoren bei der Nierenlebenspende

In der folgenden Tabelle (Tab. 3.6) sind alle Faktoren erfasst, die auf ihre prognostische Relevanz bei der Nierenlebenspende untersucht wurden (Signifikante Prognosefaktoren, Kapitel 5.4)

Empfängerabhängig	Transplantatabhängig	Spenderabhängig
Geschlecht	Abstoßungsreaktion	Geschlecht
Blutgruppe	Akute tubuläre Nekrose	Blutgruppe
Größe	Perfusionsstörung	CMV Status
Gewicht	PTDM/NODM	Serumkreatinin präoperativ
BMI	Medikamenten Nebenwirkung	Alter
Alter	Rezidiv der Grunderkrankung	
Ursache der terminalen Niereninsuffizienz	Allgemeine und chirurgische Komplikationen	
Allergie		
Herz- und Kreislauferkrankung		
Diabetes mellitus		
Hämatopoetische Erkrankung		
Abusus (Nikotin, Alkohol, etc.)		
HLA Status		
Dialyse vs. Präemptive Transpl.		
Dialysedauer		
Dialyseart		
CMV IgG Status/ CMV Infektionen		
Harnwegsinfekt		
BKV Status und Infektion		
Erst- vs. Retransplantation		

Tab. 3.6

4. Statistik- und Online-Datenbank mit virtuellem Prognoserechner

Alle Daten dieser Untersuchung wurden prospektiv gesammelt und retrospektiv ausgewertet.

Die statistischen Analysen wurden mit SPSS Statistics 17.0 Version 17.0.0 (SPSS Inc., Chicago, IL. USA) durchgeführt. Zum Vergleich qualitativer Variablen wurde der Chi-Quadrat-Test und der exakte Test nach Fischer verwendet. Das Assoziationsmaß Odds Ratio wurde verwendet, um den Grad des Zusammenhangs zwischen zwei Alternativmerkmalen zu quantifizieren. Mit dem t-test erfolgte der Vergleich unabhängiger Stichproben. Alle statistischen Tests wurden zu einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 5% durchgeführt.

Zur Ermittlung der Prognosefaktoren und ihres Ausmaßes auf die verschiedenen Serumkreatininwerte (Serumkreatininwert zum Zeitpunkt der Entlassung, nach 12 Monaten, nach 60 Monaten) wurde eine multiple lineare Regression verwendet ($Y = \alpha + \beta_1 X_1 + \dots + \beta_m X_m$, $Y = \text{Zielvariable Serumkreatininwert}$; $X = \text{erklärende Variable z.B BMI}$; $\beta_{1-m} = \text{adjustierter Regressionskoeffizient}$)⁶. Dieses Regressionsmodell wurde, um ein Overfitting zu vermeiden, nur mit den Faktoren gespeist, die in einer Univariatanalyse signifikant ($p < 0,05$) waren.

Sämtliche Inhalte dieser Arbeit sowie eine Datenbank mit den gewonnenen Patientendaten finden sich zusammen mit einem Prognoserechner für die Nierenlebenspende unter <http://nls.interhostingworld.de>.

Dieser Service entstand in Zusammenarbeit mit der Webgroup Interhostigworld.

Als Grundlage dient das Datenverwaltungssystem MySQL (Entwickler: Sun Microsystems, aktuelle Version 5.1.35 vom 5. Juni 2009).

Die gespeicherten Daten werden mittels des virtuellen Rechners und Apache http-server (Entwickler: Apache Software Foundation, aktuelle Version 2.2.11 vom 14. Dezember 2008) mit php (Skriptsprache) - Erweiterung (Entwickler: The PHP Group, aktuelle Version 5.3.0 vom 30. Juni 2009) verwaltet und bearbeitet.

5. Ergebnisse

5.1 Allgemeine und chirurgische Komplikationen

5.1.1 Allgemeine postoperative Komplikationen

Mit 14,8% war ein behandlungsbedürftiger Harnwegsinfekt die häufigste allgemeine Komplikation, die bei den Empfängern unmittelbar nach der Transplantation auftrat.

78,8% der Nierenempfänger wiesen keine postoperativen Allgemeinkomplikationen auf.

In Tabelle *Tab. 5.1.1* sind die postoperativen Allgemeinkomplikationen und ihre Häufigkeiten aufgeführt.

Postoperative Allgemeinkomplikationen		
	(n)	%
Keine	175	78,8
Harnwegsinfekt	34	15,3
HerzKreislauf	7	3,2
CMV Infektion	4	1,8
Pneumonie	1	0,5
BKV Infektion	1	0,5
Gesamt	222	100,0

Tab. 5.1.1

5.1.2 Post- Transplantations- Diabetes Mellitus und

Cyclosporin A bedingte Transplantatschädigung

Der Posttransplantations- oder *New onset diabetes after transplantation* (PTDM, oder NODM bzw. NODAT) wird definiert als Diabetes mellitus, der erst nach einer Transplantation auftritt und die üblichen American-Diabetes-Association- (ADA) oder World-Health-Organisation(WHO)-Kriterien eines Diabetes mellitus erfüllt (Tab. 5.1.21)¹⁹.

Stadium	Nüchtern – Plasma – Glukose venös	Gelegenheitsblutzucker	OGTT (2 h Wert)
Diabetes	> 126mg/dl	> 200 mg/dl	>200 mg/dl
Abnorme Glucose	100 - 125 mg/dl		140 - 199 mg/dl
Normal	<100 mg/dl		<140 mg/dl

Tab. 5.1.21¹⁹

Insgesamt 29 Empfänger (13%) entwickelten in unserer Untersuchung einen Posttransplantations-Diabetes Mellitus nach der Nierenlebendspende (Tab. 5.1.22), der entsprechend medikamentös (mit oralen Antidiabetika und/oder mit Insulin) behandelt wurde. Des Weiteren wurden 4 (1,8% der Patienten) Cyclosporin A bedingte Transplantatschädigungen beobachtet (Tab. 5.1.22).

NODM und Cyclosporin A bedingte Transplantatschädigung		
	(n)	%
Posttransplantationsdiabetes (NODM)	29	13,5
Cyclosporin A	4	1,8
Gesamt	222	100,0

Tab. 5.1.22

5.1.3 Virale Infektionen

Die Tabelle *Tab. 5.1.3* zeigt die behandelten viralen Infektionen der Nierenempfänger.

Es erschließt sich, dass die häufigste behandlungsbedürftige virale Infektion im ersten Jahr nach der Transplantation die neu aufgetretene (16 Patienten/7,2%) oder bei bestehender Durchseuchung reaktivierte Infektion (11 Patienten/5%) mit dem Cytomegalie-Virus war. Rezidivierende CMV-Infektionen (>2 CMV Infektionen/Jahr) wurden bei 12 Patienten (5,4% der Fälle) beobachtet.

Eine Infektion mit dem Polyomavirus BKV wurde bei 5 Patienten (2,3%) diagnostiziert und therapiert.

Infektionen nach der Nierenlebenspende		
	(n)	%
Keine/ keine Behandlung	164	73,9
CMV Neuinfektion	16	7,2
Rezidivierende CMV Infektionen	12	5,4
CMV Reaktivierung	11	5,0
HSV Infektion	6	2,7
BKV Infektion	5	2,3
Sonstige virale Infektionen	8	3,6
Gesamt	222	100,0

Tab. 5.1.3

5.1.4 Bakterielle Infekte

Insgesamt 25% der transplantierten Patienten entwickelten im ersten Jahr nach der Transplantation einen Harnwegsinfekt, der entsprechend antibiogrammgerecht behandelt wurde.

Bei 10,4% der Patienten handelte es sich um einen einfachen (1HWI/Jahr), bei 12,2% um einen rezidivierenden Harnwegsinfekt (>2HWI/Jahr). 3,5% der Patienten hatten mit einem komplizierten Harnwegsinfekt (Beteiligung des Nierenbeckens oder Sepsis) zu kämpfen.

Die Tabelle *Tab. 5.1.4* zeigt die Verteilung der behandelten Harnwegsinfekte.

Bakterielle Infekte		
	(n)	%
Keine/Keine Behandlung	164	73,9
Einfacher Harnwegsinfekt	23	10,4
Rezidivierender Harnwegsinfekt	27	12,2
Komplizierter Harnwegsinfekt	8	3,6
Gesamt	222	100,0

Tab. 5.1.4

5.1.5 Postoperative chirurgische Komplikationen

Eine Lymphozele wurde bei 19 Patienten (8,6%) beobachtet. Eine Wundheilungsstörung bzw. eine Infektion der Wunde trat bei insgesamt 12 Patienten (5,5% der Organempfänger) auf. Bei 11 Patienten (5%) kam es zu chirurgischen Komplikationen (Anastomoseninsuffizienz, mechanische Stenose, Knick) am Ureter (9 Patienten) oder den Gefäßanastomosen (2 Patienten), die im Anschluss an die Transplantation revidiert werden mussten (*Tab. 5.1.5*).

Postoperative chirurgische Komplikationen		
	(n)	%
Keine	168	75,7
Lymphozele	19	8,6
Ureter betreffend	9	4,1
Hämatom	8	3,6
Wundheilungsstörung	7	3,2
Wundinfektion	5	2,3
Gefäßanastomose	2	0,9
Blutung	1	0,5
Narbenhernie	1	0,5
Gesamt	222	100,0

Tab. 5.1.5

5.2 Transplantatfunktion

Zur Erfassung der Transplantatfunktion nach der Nierenlebenspende wurde der Serumkreatininwert (in mg/dl) zum Zeitpunkt der Entlassung, nach 3, 6, 12, 24 und 60 Monaten erhoben (*Tab. 5.2.11* und *Tab. 5.2.12*).

Zum Entlassungszeitpunkt befindet sich der mittlere Kreatininwert im Serum bei 1,6mg/dl für beide Geschlechter.

Frauen haben zu jedem Zeitpunkt der Untersuchung einen signifikant besseren Serumkreatinin-Mittelwert bzw. Median als Männer. Der Anstieg des mittleren Serumkreatininwerts(mg/dl) im Verlauf der Zeit erklärt sich durch das Auftreten von Transplantatfunktionsstörungen und durch ihre statistische Erfassung.

Der Median des Serumkreatininwerts(mg/dl) bleibt dagegen über den erfassten Zeitraum weitgehend konstant.

Abbildung *Abb. 4* gibt einen Überblick über die Entwicklung der Transplantatfunktion (anhand des Serumkreatinins in mg/dl) in den ersten 5 postoperativen Jahren.

Serumkreatininwert(mg/dl) im zeitlichen Verlauf nach der Nierenlebenspende (1)		20 Tage	3 Monate	6 Monate	12 Monate
Mann	Mittelwert	1,8	1,7	1,7	1,7
	Median	1,7	1,5	1,6	1,6
	Minimum	0,8	0,8	0,8	0,7
Frau	Mittelwert	1,4	1,3	1,4	1,5
	Median	1,3	1,3	1,3	1,3
	Minimum	0,7	0,7	0,8	0,6
Gesamt	Mittelwert	1,6	1,5	1,6	1,7
	Median	1,5	1,4	1,5	1,5
	Minimum	0,7	0,7	0,8	0,6

Tab. 5.2.11

Serumkreatininwert(mg/dl) im zeitlichen Verlauf nach der Nierenlebenspende (2)		2 Jahre	5 Jahre
Mann	Mittelwert	1,5	2,9
	Median	1,4	1,9
	Minimum	0,8	1,0
Frau	Mittelwert	1,2	1,7
	Median	1,3	1,4
	Minimum	0,8	0,7
Gesamt	Mittelwert	1,4	2,3
	Median	1,3	1,6
	Minimum	0,8	0,7

Tab. 5.2.12

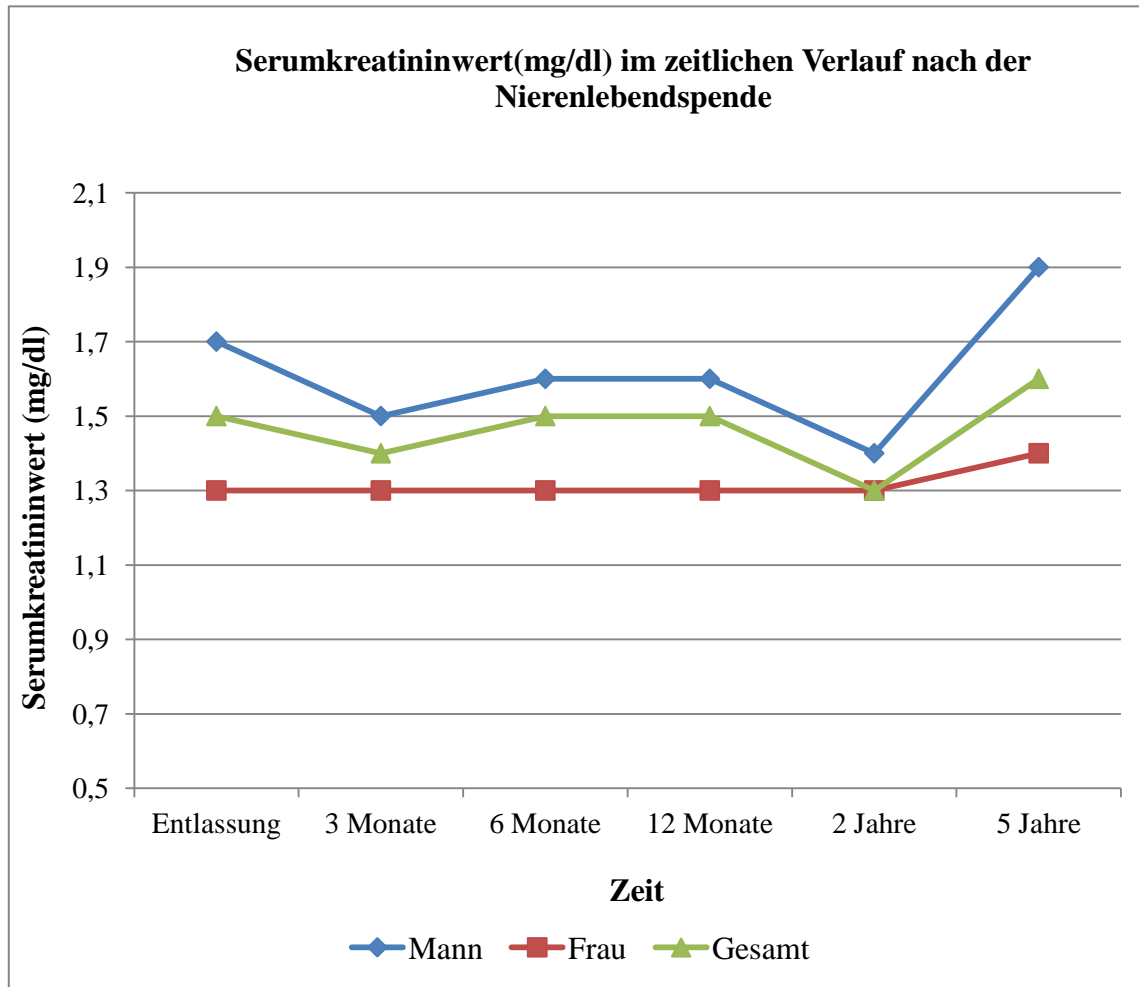


Abb. 4

5.3 Störungen der Transplantatfunktion

5.3.1 Postoperative Transplantatfunktionsstörungen

Abgesehen von der Abstoßungsreaktion (Kapitel 5.3.2) war die Perfusionsstörung des transplantierten Organs eine postoperative Komplikation, die die Funktion des Transplantats sowohl kurz- als auch langfristig einschränkte (Anstieg des Serumkreatininwerts mg/dl).

Die Perfusionsstörung trat, wie Tabelle (*Tab. 5.3.1*) zeigt, bei 10 Patienten (4,5%) auf, und ließ sich entweder auf eine mechanische Obstruktion der transplantatversorgenden Gefäße (Hämatom und/oder Lymphozele) mit vermindertem arterio-venösem Fluss, einen Knick in der Gefäßanastomose, auf kardiovaskuläre Komplikationen (Herzinfarkt, Abfall des mittleren arteriellen Blutdrucks unter die kritische Perfusionsgrenze von 60mmHg¹⁵), die Thrombosierung der A. renalis, A. iliaca externa, V. renalis, oder einen anämischen Transplantatinfarkt unbekannter Ursache zurückführen.

Bei 4 Patienten (1,8%) lag eine histologisch gesicherte akute tubuläre Nekrose (ATN) vor. Die tatsächliche Inzidenz der akuten tubulären Nekrosen ist jedoch, aufgrund der oftmals schweren Differentialdiagnose zur akuten Abstoßungsreaktion⁴⁰ bzw. Dysfunktion des Transplantats unklarer Genese, unbekannt.

In der nachfolgenden Tabelle (*Tab. 5.3.1*) sind die postoperativ aufgetretenen Transplantatfunktionsstörungen dargestellt. Ausgenommen sind Abstoßungsreaktionen und ihre Folgen (Abstoßungsreaktionen siehe Kapitel 5.3.2).

Postoperative Transplantatfunktionsstörung		
	(n)	%
Keine	180	81,1
Perfusionsstörung	10	4,5
Dysfunktion unklarer Genese	9	4,1
Akute Tubuläre Nekrose	4	1,8
Nierenbeckenkelchstau	3	1,4
Gesamt	222	100,0

Tab. 5.3.1

5.3.2 Abstoßungsreaktionen im ersten Jahr nach der Nierenlebenspende

Im ersten Jahr nach der Nierenlebenspende war in der vorliegenden Untersuchung die akute Abstoßungsreaktion die häufigste Form der Transplantatabstoßung.

In den ersten 3 Wochen nach der Nierenlebenspende ereigneten sich 57 akute Abstoßungsepisoden (29,4% der Patienten). In den darauf folgenden 6 Monaten nahm die Zahl der akuten Abstoßungsepisoden ab und war bei 20 Patienten (11,1%) nachweisbar. In den letzten 6 Monaten des ersten postoperativen Jahrs war eine akute Abstoßungsreaktion nur noch bei 7 Patienten (3,9%) nachweisbar.

Entsprechend wuchs die Anzahl der Patienten ohne Abstoßungsepisode im Verlauf des ersten Jahres nach der Nierenlebenspende an (131 Patienten ohne Abstoßung nach 3 Wochen, 150 Patienten ohne Abstoßung nach 6 Monaten, 171 Patienten ohne Abstoßung im Zeitraum zwischen 6-12 Monate nach der Transplantation).

Die folgenden Tabellen (Tab. 5.3.21-5.2.23) stellen die Häufigkeiten der verschiedenen Abstoßungsreaktionen dar.

Abstoßungsreaktion innerhalb der ersten 3 Wochen		
	(n)	(%)
Keine Abstoßung	131	67,5
Akute Abstoßung	57	29,4
Chronische Abstoßung	1	0,5
Rezidivierende akute Abstoßungen	2	1,0
Therapieresistente Abstoßung	3	1,5
Gesamt	194	100,0

Tab. 5.3.21

Abstoßungsreaktion innerhalb der ersten 6 Monate		
	(n)	(%)
Keine Abstoßung	150	83,3
Akute Abstoßung	20	11,1
Chronische Abstoßung	5	2,8
Rezidivierende akute Abstoßungen	2	1,1
Therapieresistente Abstoßung	3	1,7
Gesamt	180	100,0

Tab. 5.3.22

Abstoßungsreaktion 6-12 Monate nach der Transplantation		
	(n)	(%)
Keine Abstoßung	171	95,5
Abstoßung	7	3,9
Chronische Abstoßung	1	0,6
Gesamt	179	100,0

Tab. 5.3.23

Abbildung *Abb. 5* zeigt die Entwicklung der Abstoßungsepisoden im ersten Jahr nach der Nierenlebenspende im Vergleich zur Anzahl der Patienten ohne Abstoßungsepisode.

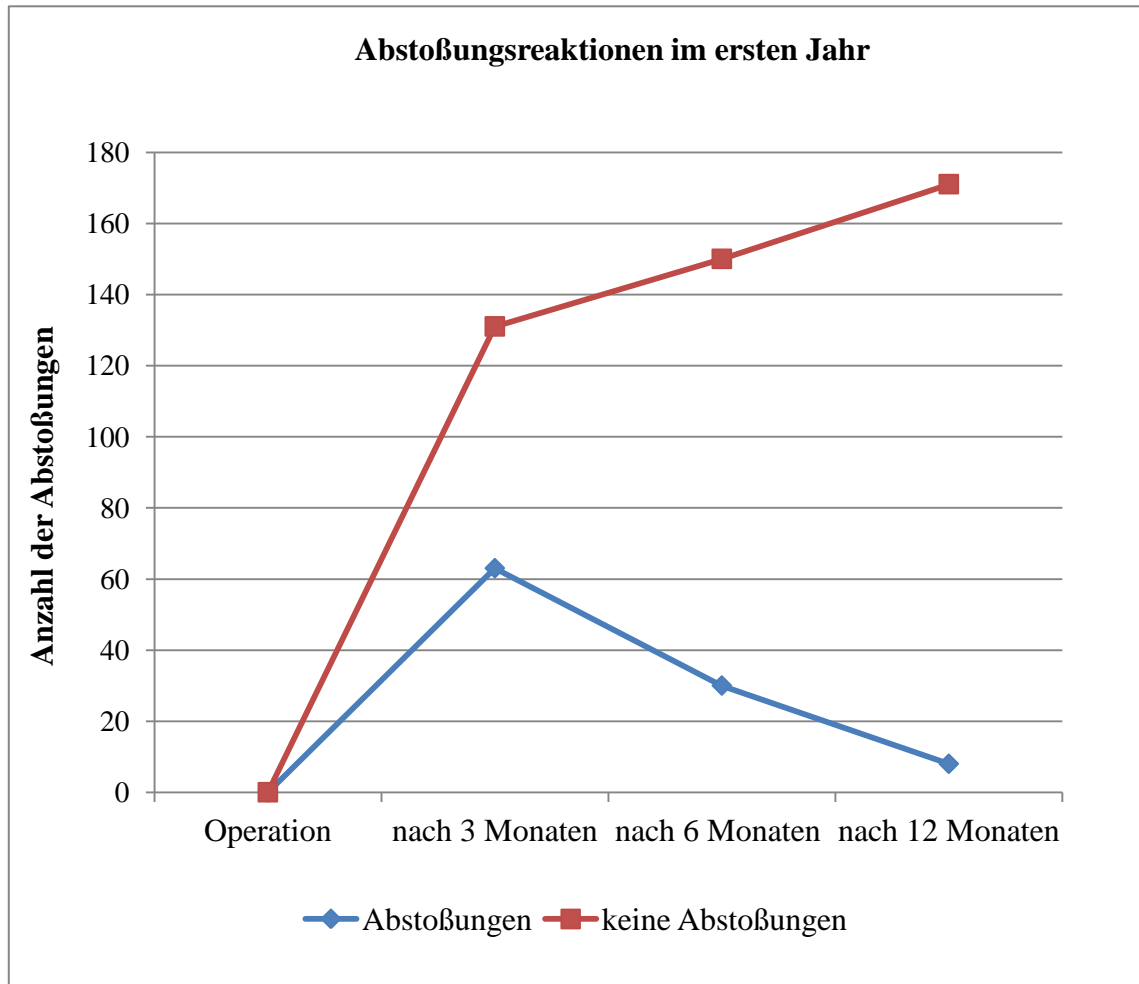


Abb. 5

5.3.3 Rezidiv der Grunderkrankung

Bei 13 Patienten (5%) kam es innerhalb von 5 Jahren nach der Transplantation zu einem Rezidiv der Grunderkrankung. Bei insgesamt 10 der 13 „Rezidiv-Patienten“ handelte es sich um das Rezidiv einer Form der Glomerulonephritis.

Die mittlere Dauer bis zur Diagnose des Rezidivs der Grunderkrankung betrug 10 Monate.

Sechs der Patienten mit einer rezidierten Glomerulonephritis waren Männer, mit einem mittleren Alter von 42 Jahren.

5.3.4 Transplantatverlust

Innerhalb der ersten 12 Monate nach der Transplantation kam es zu 11 Transplantat- bzw. irreversiblen Funktionsverlusten des transplantierten Organs. Hiervon betroffen waren 5 Männer und 6 Frauen in einem mittleren Alter von 42 Jahren und mit einem durchschnittlichen BMI von 23.

Bezüglich der Parameter Grunderkrankung, Begleiterkrankungen, Dialyse/Dialyseform und Dialysedauer unterschieden sich die betroffenen Patienten von den Patienten ohne Transplantatverlust nicht signifikant. Obgleich 7 von 11 Patienten mit einem Transplantatverlust innerhalb der ersten 12 Monate nicht mit ihrem Transplantatspender verwandt waren, ist der Verwandtschaftsgrad in der vorliegenden Untersuchung kein signifikanter Risikofaktor für den Transplantatverlust ($p=0,12$). Ebenso wenig konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen Verwandtschaftsgrad und Abstoßungsreaktion (häufigster Grund für den Transplantatverlust, siehe *Tab. 5.3.3*) festgestellt werden.

In Tabelle *Tab. 5.3.3* sind die einzelnen Ursachen für den Transplantatverlust nach der Nierenlebenspende aufgeführt. Insgesamt 6 Patienten (54%) verloren das Transplantat aufgrund einer Abstoßungsperiode im ersten Jahr nach der Transplantation.

Die Abstoßungsperioden waren entweder therapieresistent, besonders schwerwiegend oder zeigten eine hohe Rezidivrate.

Ursache für den Transplantatverlust innerhalb der ersten 12 Monate nach der Nierenlebendspende		
	(n)	%
Abstoßungsreaktion	6	54,5
Perfusionsstörung	2	18,2
Pyelonephritis	1	9,1
BKV-Infektion	1	9,1
Sepsis	1	9,1
Gesamt	11	100,0

Tab. 5.3.3

5.4 Prognosefaktoren für die Transplantatfunktion

Im Folgenden wird erläutert, welche Prognosefaktoren, zu welchem Zeitpunkt und in welchem Ausmaß auf die Nierenfunktion nach der Nierenlebendspende Einfluss nehmen. Die Transplantatfunktion wird am Serumkreatininwert (mg/dl) ermittelt.

5.4.1 Transplantatfunktion zum Zeitpunkt der Entlassung

Zur Ermittlung der Transplantatfunktion, gemessen am Parameter Serumkreatinin zum Zeitpunkt der Entlassung (im Mittel 20 Tage nach der Transplantation), ergaben sich folgende signifikante Einflussfaktoren auf die Nierenfunktion:

- das Geschlecht des Empfängers
- BMI des Organempfängers $\geq 29,5$ kg/m²
- eine Abstoßungsreaktion innerhalb der ersten drei Wochen nach der Transplantation
- eine Postoperative Perfusionsstörung des Transplantats
- das Alter des Spenders

Die schlechteste Prognose haben demnach Empfänger, die männlich und adipös sind (BMI $\geq 29,5$), deren Spender im fortgeschrittenen Alter sind und bei denen postoperativ eine Perfusionsstörung und Abstoßung des Transplantats aufgetreten ist. Diese müssen, bei einem durchschnittlichen Spenderalter von 54 Jahren, zum Entlassungszeitpunkt mit einem Serumkreatininwert von 4,3 mg/dl rechnen (siehe 1. Berechnungsbeispiel).

1. Berechnungsbeispiel: Transplantatfunktion zum Entlassungszeitpunkt -Schlechte Prognose

$$2,26 \text{ (Konstante)} + 0,26 \text{ (männlicher Organempfänger)} + 0,52 \text{ (BMI} \geq 29,5) + 0,024 \times 54 \text{ (Alter des Spenders)}$$
$$= 4,3 \text{ (Serumkreatininwert in mg/dl)}$$

Die beste Prognose haben dagegen Empfänger, die weiblich und normalgewichtig bzw. präadipös ($\text{BMI} \leq 29,5$) sind, deren Spender unterdurchschnittlich jung sind (<54 Jahre) und die postoperativ weder eine Perfusionsstörung noch eine Abstoßung des Transplantats erfahren haben.

Diese dürfen bei einem durchschnittlichen Spenderalter von 54 Jahren mit einem Serumkreatininwert von 1,3 mg/dl rechnen (siehe 2. Berechnungsbeispiel).

2. Berechnungsbeispiel: Transplantatfunktion zum Entlassungszeitpunkt - Gute Prognose

$2,26$ (Konstante) $- 1,83$ (keine Perfusionsstörung des Transplantats) $- 0,36$ (keine Abstoßungsreaktion) $+ 0,024 \times 54$ (Alter des Spenders)

$= 1,3$ (Serumkreatininwert in mg/dl)

Ergebnisse

Die folgende Tabelle (Tab. 5.4.11) zeigt, in welchem Ausmaß (=Regressionskoeffizient B) die einzelnen Prognosefaktoren (=Parameter) auf das Outcome (=Abhängige Variable) Serumkreatinin(mg/dl) zum Zeitpunkt der Entlassung Einfluss nehmen (Anwendung, Berechnungsbeispiel 1. und 2.).

Parameter	Regressions koeffizient	Sig.	95%-Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
Konstanter Term	2,262	,000	1,383	3,142
Mann	,260	,050	,001	,521
Frau	0 ^a	.	.	.
BMI \geq 29,5	,523	,036	,035	1,012
BMI \leq 29,5	0 ^a	.	.	.
Keine Abstoßungsreaktion	-,358	,014	-,640	-,075
Abstoßungsreaktion	0 ^a	.	.	.
Keine Perfusionsstörung	-1,883	,000	-2,494	-1,273
Perfusionsstörung des Transplantats	0 ^a	.	.	.
Alter des Spenders	,024	,000	,012	,035

Tab. 5.4.11

In Abbildung *Abb. 6* wird die Verschlechterung der Nierenfunktion in Abhängigkeit von den negativen Prognosefaktoren (d.h. männlicher, übergewichtiger Patient, mit Abstoßungsepisode und Transplantat-Perfusionsstörung) mit der konstant guten Transplantatfunktion bei Personen mit positiven Prognosefaktoren (d.h. weiblicher, normalgewichtiger Patient, ohne Abstoßungsepisode, oder Transplantat- Perfusionsstörung) verglichen.

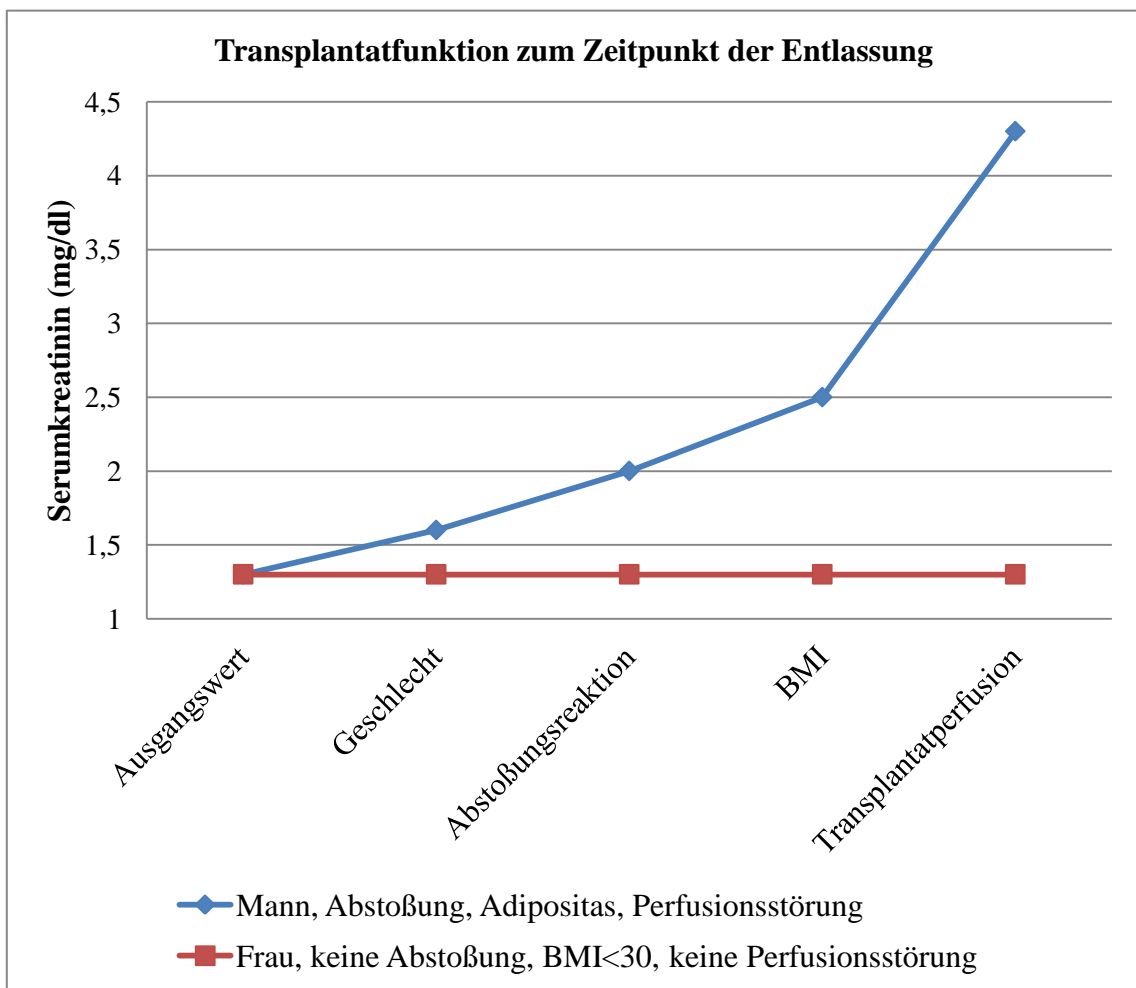


Abb. 6

5.4.2 Transplantatfunktion nach 12 Monaten

Nach unserer Auswertung wird die Nierenfunktion nach 12 Monaten bestimmt durch:

- das Übergewicht ($\text{BMI} \geq 29,5$) des Organempfängers
- bereits vor der Transplantation bestehender Diabetes mellitus (Typ I oder II)
- eine Infektion mit BKV,
- eine Abstoßungsreaktion im ersten postoperativen Jahr,
- die Frage nach vorherigen Nierentransplantationen

Aus der Analyse der Daten geht hervor, dass die schlechteste Nierenfunktion (Serumkreatinin in mg/dl) diejenigen Empfänger haben, die übergewichtig sind ($\text{BMI} \geq 29,5$), bereits vor der Transplantation an einem Diabetes mellitus (Typ I oder II) erkrankt waren, nach der Nierenlebenspende eine BKV-Infektion entwickeln sowie mindestens eine Abstoßungsperiode im ersten Jahr nach der Transplantation hatten. Wenn es sich zudem um eine Retransplantation handelt, verschlechtert sich die Transplantatfunktion weiter.

Patienten mit dieser Konstellation müssen am Ende des ersten Jahres nach der Transplantation mit einem Serumkreatininwert von 5,7 mg/dl rechnen (3. Berechnungsbeispiel).

3. Berechnungsbeispiel: Transplantatfunktion nach 12 Monaten - Schlechte Prognose

3,2 (Konstante) + 0,6 ($\text{BMI} \geq 29,5$) + 1,0 (Diabetes mellitus) + 0,6 (Retransplantation)

+ 0,3 (Abstoßungsperiode im ersten postoperativen Jahr)

= 5,7 (Serumkreatinin in mg/dl)

Entfallen die oben genannten Faktoren, darf der Empfänger weiterhin mit einem Serumkreatininwert von 1,3 mg/dl rechnen (4. Berechnungsbeispiel).

4. Berechnungsbeispiel: Transplantatfunktion nach 12 Monaten - Gute Prognose

3,2 (Konstante) – 1,8 (keine Infektion mit dem Polyomavirus BKV)

= 1,3 (Serumkreatinin in mg/dl)

Die folgende Tabelle (Tab. 5.4.21) zeigt in welchem Ausmaß (=Regressionskoeffizient) die einzelnen Prognosefaktoren (=Parameter) auf das Outcome (=Abhängige Variable) Serumkreatinin nach 12 Monaten Einfluss nehmen.

Parameter	Regressionskoeffizient	Sig.	95%-Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
Konstanter Term	3,182	,000	2,612	3,752
BMI ≥ 29,5	,570	,032	,049	1,091
BMI ≤ 29,5	0 ^a	.	.	.
Diabetes mellitus	1,040	,005	,316	1,764
Kein Diabetes mellitus	0 ^a	.	.	.
Keine BKV-Infektion	-1,841	,000	-2,405	-1,277
BKV-Infektion	0 ^a	.	.	.
Retransplantation	,617	,007	,172	1,061
Ersttransplantation	0 ^a	.	.	.
Abstoßungsreaktion im ersten Jahr	,292	,037	,018	,567
Keine Abstoßungsreaktion im ersten Jahr	0 ^a	.	.	.

Tab. 5.4.21

Abbildung *Abb. 7* zeigt die Entwicklung der Nierenfunktion unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Prognosefaktoren

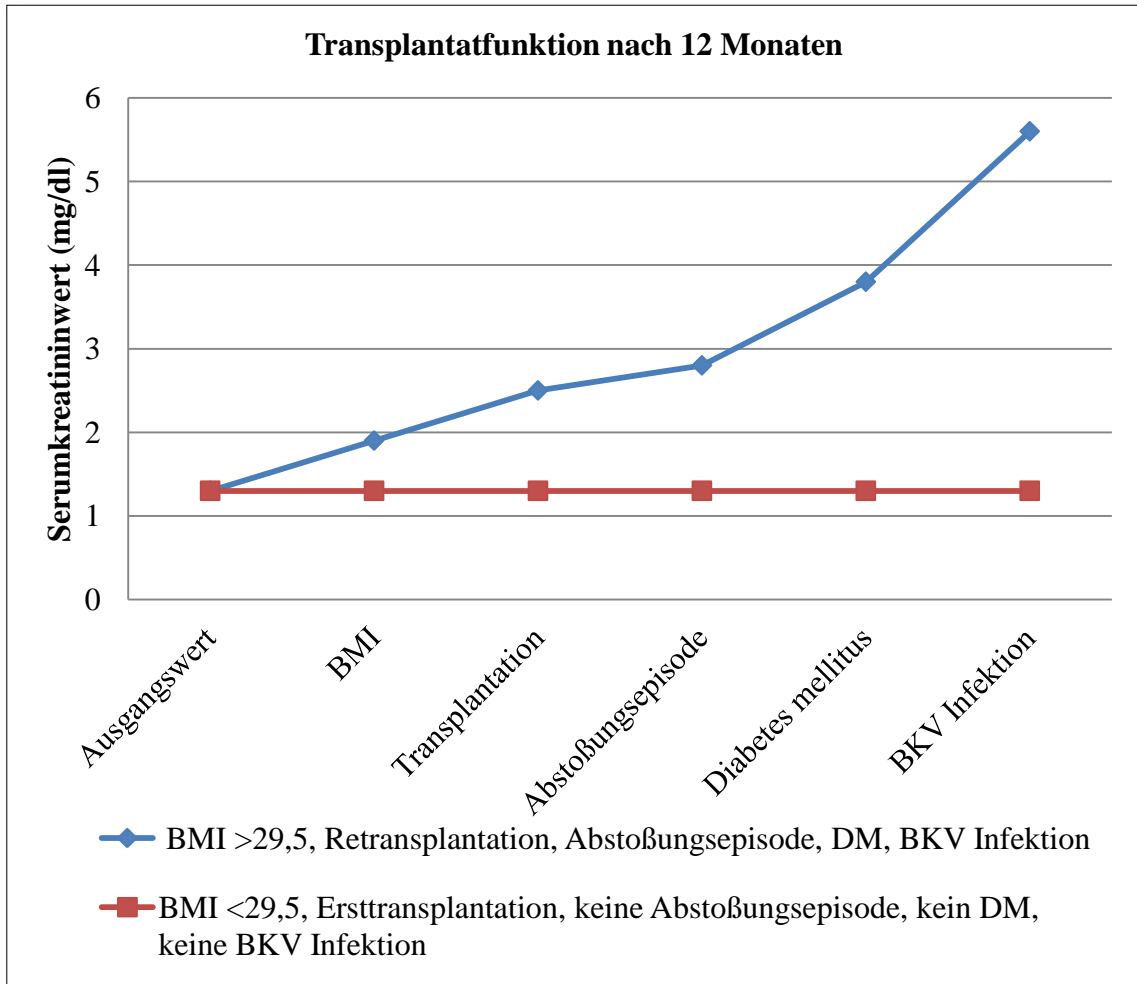


Abb.7

5.4.3 Transplantatfunktion nach 60 Monaten

5 Jahre nach der Transplantation sind die funktionsbestimmenden Faktoren:

- das Geschlecht des Organempfängers,
- New Onset Diabetes mellitus,
- eine Abstoßungsreaktion 6 Monate nach der Nierentransplantation
- das Rezidiv der Grunderkrankung.

Aus der Datenanalyse geht hervor, dass unter den Voraussetzungen, dass der Patient weiblich ist, kein New Onset Diabetes mellitus aufgetreten ist, keine Abstoßungsreaktionen 6 Monate nach der Nierentransplantation stattgefunden hat und die Grunderkrankung nicht rezidiert ist, nach 5 Jahren mit einem Serumkreatinin von 1,4mg/dl gerechnet werden darf (5. Berechnungsbeispiel).

5. Berechnungsbeispiel: Transplantatfunktion nach 60 Monaten - Gute Prognose

$$\begin{aligned} &9,3 \text{ (Konstante)} - 2,2 \text{ (kein NODM)} - 2,6 \text{ (kein Rezidiv der Grunderkrankung)} \\ &- 3,1 \text{ (keine Abstoßungsreaktion 6 Monate nach der Nierenlebenspende)} \\ &= 1,4 \text{ (Serumkreatinin mg/dl)}. \end{aligned}$$

Sind die oben aufgezählten Faktoren jedoch positiv, besteht die Gefahr des Verlustes der Transplantatfunktion.

Ergebnisse

Die folgende Tabelle (Tab. 5.4.31) zeigt, in welchem Ausmaß (=Regressionskoeffizient B) die einzelnen Prognosefaktoren (=Parameter) auf das Outcome (=Abhängige Variable) Serumkreatinin nach 60 Monaten Einfluss nehmen.

Parameter	Regressionskoeffizient	Sig.	95%-Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
Konstanter Term	9,265	,000	6,369	12,160
Mann	,928	,027	,108	1,748
Frau	0a	.	.	.
Kein NODM	-2,255	,005	-3,795	-,716
NODM	0a	.	.	.
Kein Rezidiv der Grunderkrankung	-2,565	,000	-3,960	-1,170
Rezidiv der Grunderkrankung	0a	.	.	.
Keine Abstoßungsreaktion 6 Monate nach der Nierenlebenspende	-3,102	,018	-5,645	-,560
Abstoßungsreaktion 6 Monate nach der Nierenlebenspende	0a	.	.	.

Tab. 5.4.3

Das Diagramm Abb. 8 zeigt die unterschiedlichen Verläufe der Transplantatfunktion bei Personen mit der schlechtesten Prognose (Mann, NODM, Rezidiv der Grunderkrankung, Abstoßungsreaktion 6 Monate nach der Nierenlebenspende) und bei Personen mit der besten Prognose (keine der aufgeführten negativen Faktoren)

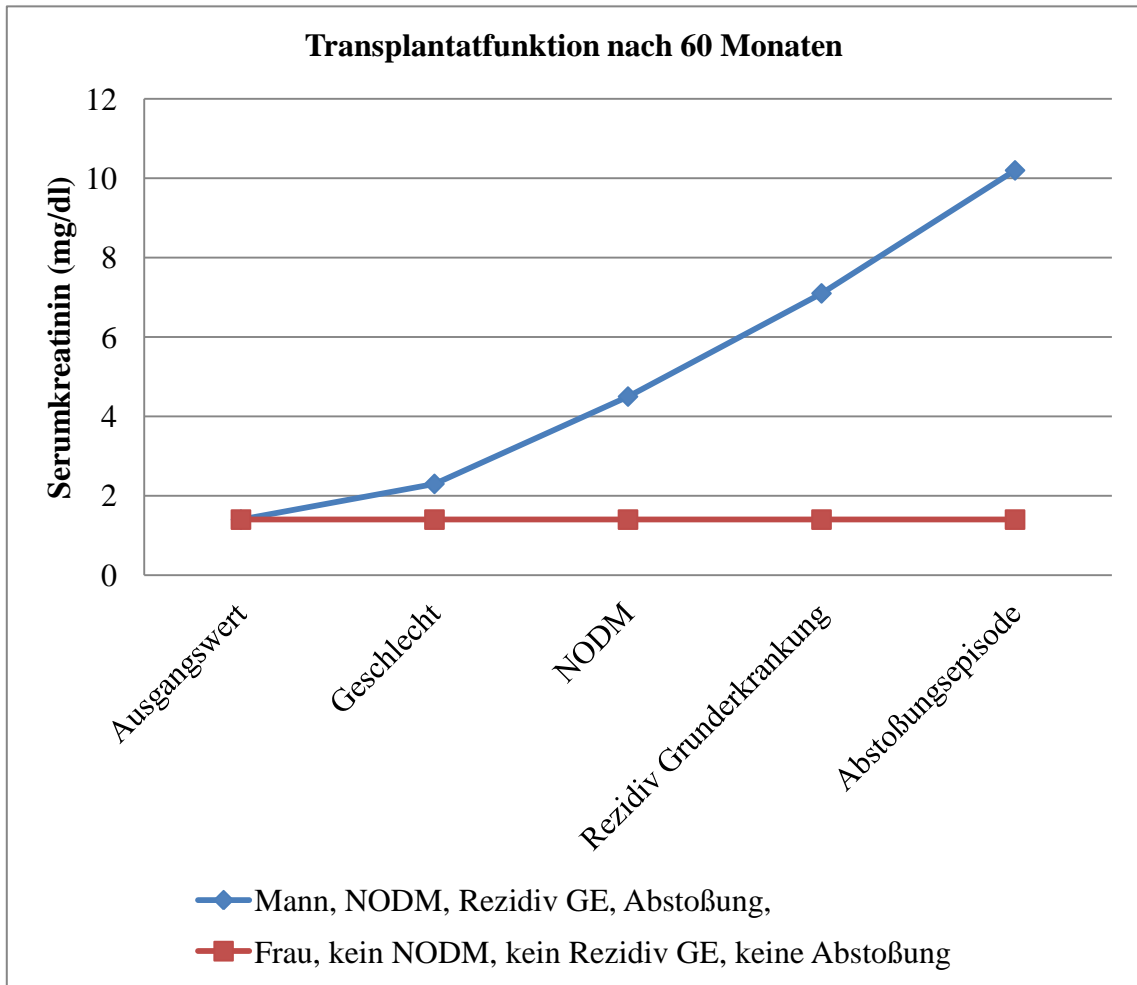


Abb. 8

5.5 Transplantatverlust innerhalb der ersten 60 Monate – Risikofaktoren

Von den 222 Nierenlebendspenden verloren 28 Personen ihr Transplantat bzw. die Transplantatfunktion innerhalb von 60 Monaten.

Anhand der Patientendaten wurde ermittelt (Chi-Quadrat Test), welche Faktoren (Erkrankungen und Komplikationen) das Risiko des Transplantatverlustes erhöhen.

Als signifikante Risikofaktoren konnten ermittelt werden:

- das Rezidiv der Grunderkrankung
- eine Infektion mit BKV
- eine Abstoßungsreaktion im ersten postoperativen Jahr
- eine postoperative Perfusionsstörung des Transplantats
- es handelt sich bei der Nierenlebendspende um eine Retransplantation

In Tabelle *Tab. 5.5* sind die Risikofaktoren für einen Transplantatverlust, ihre Signifikanz und das Odds Ratio der einzelnen Faktoren aufgelistet.

Risikofaktor	Sig.	Odds Ratio
Rezidiv der Grunderkrankung	0,001	13,4
BKV-Infektion	0,001	12,9
Abstoßungsreaktion	0,008	8,8
Perfusionsstörung	0,009	7,7
Retransplantation	0,015	4,1

Tab. 5.5

6. Diskussion

In der vorliegenden Untersuchung wurden bei 222 Patienten, die im Zeitraum von 1987 bis 2008 eine Nierentransplantation durch eine Lebendspende erhalten haben, zehn Prognosefaktoren für die Transplantatfunktion eruiert. Als signifikante Prognosefaktoren wurden ermittelt:

- das Geschlecht des Empfängers
- Adipositas ($\text{BMI} \geq 29,5 \text{ kg/m}^2$)
- das Vorliegen eines Diabetes mellitus (Typ I oder II) vor der Transplantation,
- das Alter des Spenders
- eine postoperative Perfusionsstörung des Transplantats (nicht durch eine Abstoßungsreaktion bedingt)
- das Auftreten einer Abstoßungsperiode
- eine Infektion mit dem Polyomavirus BKV
- das Auftreten eines Posttransplantations-Diabetes mellitus
- das Rezidiv der Grunderkrankung,
- bei der Nierenlebendspende handelt es sich um eine Retransplantation.

Das **Geschlecht des Organempfängers** zeigte sich bei den untersuchten Transplantatempfängern zu jedem Zeitpunkt der Untersuchung als signifikanter Prognosefaktor für die Transplantatfunktion. Demnach hatten männliche Organempfänger eine signifikant schlechtere Transplantatfunktion als weibliche. Das Geschlecht des Empfängers stellte jedoch keinen signifikanten Risikofaktor für den Transplantatverlust innerhalb der ersten fünf Jahre dar.

Die Datenlage zum Thema Geschlecht als Prognosefaktor für die Nierentransplantation ist uneinheitlich. S. Arend et al.³ stellten in ihrer Untersuchung an 1002 Nierentransplantationen (916 postmortale Spenden, 86 Lebendspenden) über einen Zeitraum von 25 Jahren fest, dass das Risiko für Tod und/oder Transplantatverlust für Männer höher war als für Frauen ($p=0,03$). Diese Erkenntnisse werden auch von Perez et al.¹⁰⁷ gestützt. Diese zeigten, dass männliche Transplantatempfänger ein zweifach erhöhtes Mortalitätsrisiko im ersten postoperativen Jahr hatten als weibliche Transplantatempfänger.

Eine Untersuchung der Sahlgrenska Universität (Schweden) an 1095 Nierentransplantations-Patienten (Beobachtungszeitraum 1985-1993) zeigte dagegen, dass, obwohl Männer im Vergleich zu Frauen im ersten postoperativen Jahr häufiger wegen Abstoßungsreaktionen behandelt werden mussten (59,5% vs. 49,5%, $p=0,002$), wodurch sich die Transplantatfunktion kurzfristig verschlechterte, das Gesamt-Überleben und die Transplantatfunktion zwischen beiden Geschlechtern keinen signifikanten Unterschied aufwies¹⁰¹.

Im Gegensatz dazu stellten Meier-Kriesche et al.⁸⁷ in ihrer Untersuchung an 73.477 Ersttransplantationen (Beobachtungszeitraum 8 Jahre) fest, dass Frauen einerseits ein höheres Risiko für eine akute Abstoßungsreaktion haben als Männer ($OR=1,1$), andererseits ein

niedrigeres Risiko für einen Transplantatverlust infolge eines chronischen Transplantatversagens (RR=0,9). Das Transplantatüberleben war für beide Geschlechter gleich.

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen Abstoßungsreaktion und Geschlecht des Empfängers konnte durch unsere Untersuchung nicht festgestellt werden.

Auch ein signifikanter Unterschied in der Transplantatfunktion zwischen **gleichgeschlechtlichen Spender-Empfänger-Paaren** (Mann→Mann, Frau→Frau) im Vergleich zu Spender-Empfänger-Paaren unterschiedlichen Geschlechts konnte in der vorliegenden Arbeit nicht eruiert werden ($p=0,87$), obwohl dieser Zusammenhang in anderen Studien beschrieben wurde.

Zum Beispiel zeigte eine Untersuchung der University of Maryland (Baltimore, USA) anhand von 730 Nierenlebendspenden, dass vor allem gleichgeschlechtliche Organspenden ein signifikant besseres Outcome hatten als Organspenden zwischen unterschiedlichen Geschlechtern (Verlust von 15-20ml/min GFR bei Organspenden von Mann auf Frau). Die Studie machte die unterschiedliche Nephronenmasse der beiden Geschlechter für den schlechteren Verlauf verantwortlich. Wurden vergleichbare oder kleinere Nephronenmassen transplantiert (z.B. Mann→Mann oder Frau→Mann) waren die Resultate signifikant besser als in den Vergleichsgruppen⁵⁷.

Die Abstimmung der Geschlechter scheint daher bei der Nierentransplantation zwar erstrebenswert zu sein, könnte jedoch durch die unterschiedliche Spenderbereitschaft zwischen Männern und Frauen erschwert werden. Denn Frauen stellen den größeren Spenderkreis dar.

Dieses Ungleichgewicht fand sich in den meisten Untersuchungen zu Nierentransplantationen. Auch in einer Untersuchung der University of Michigan zur Geschlechterverteilung bei Nierenlebendspenden in den USA (untersucht wurden 30.258 Organspenden im Zeitraum von 1990-1999) zeigte sich, dass 64% der Organspenden von Frauen auf Männer vorgenommen worden waren⁶⁹. Auch in der vorliegenden Untersuchung machten Frauen insgesamt 58% der Spender aus (Frauen->Männer 42%), Männer nur 42% der Spender (Männer-> Frauen 24%).

Des Weiteren zeigt sich in der vorliegenden Untersuchung, dass das **Alter des Spenders** eine signifikante ($p < 0,001$) Rolle auf die Transplantatfunktion ausübt. Dieses Ergebnis wird von einer Untersuchung der Medizinischen Hochschule Hannover (Deutschland) an 192 Nierenlebendspenden (Untersuchungszeitraum 1996-2005) gestützt. Der Serumkreatininwert bei Transplantaten von Spendern >60 Jahre war vor allem in den ersten 2 postoperativen Jahren höher, die Transplantatfunktion also schlechter als bei Organspendern <60 Jahre⁹⁵.

Auch andere Untersuchungen konnten zeigen, dass Transplantate von Spendern >60 Jahre mit einer schlechteren Funktion (verzögerte Transplantatfunktion, chronische Nephropathie, kardiovaskuläre Komplikationen) korrelierten als Organspenden von Jüngeren^{92,94,105}. Ein junger Organspender (<60 Jahre) bzw. ein vergleichbares Alter zwischen Spender und Empfänger sind daher im Hinblick auf die Transplantatfunktion günstig^{21,92,94,95,105}.

Dennoch kommen neuere Studien (M. Neipp et al 2006, R. Naumovic et al 2005) zu dem Ergebnis, dass ein hohes Spenderalter (>60) v.a. bei einem Mangel an Alternativen keine Kontraindikation bei der Transplantation spielen sollte, insbesondere wenn die kalte Ischämiezeit kurz gehalten wird^{94,95}. So konnte die Untersuchung von M. Neipp et al. an 193

Nierenlebendspenden zeigen, dass der Serumkreatininwert bei Organspenden >60 Jahre nur in den ersten 2 postoperativen Jahren höher war als der Serumkreatininwert bei Organspenden <60 Jahre.

Abgesehen vom Geschlecht des Empfängers spielt das **Übergewicht** ($\text{BMI} \geq 29,9$) in unserer Untersuchung eine tragende Rolle für die Transplantatfunktion. In vielen Studien ist der negative Effekt des Metabolischen Syndroms (=Adipositas + Hypertonie, Dyslipidämie + reduzierte Glucosetoleranz) auf die Transplantatfunktion nachgewiesen worden. Dieser Effekt wird allgemein auf das Voranschreiten von Arteriosklerose und Glomerulopathie unter dem Einfluss des Metabolischen Syndroms zurückgeführt^{20,33,89,125}. Aber auch Übergewicht als unabhängiger Faktor scheint das Risiko für die terminale Niereninsuffizienz zu erhöhen, wie Untersuchungen von E. Ejerblad et al. und C. Hus et al. zeigen^{25,54}.

Die US amerikanische Studie von Hus et al.⁵⁴ untersuchte, inwieweit das Empfänger-Gewicht als unabhängiger Faktor (*Adjusted* für Alter, ethnische Herkunft, Nikotinstatus, Myokardinfarkt in der Anamnese, Serumcholesterinwert, Proteinurie, Hämaturie, Blutdruck, Diabetes mellitus) das Risiko für die terminale Niereninsuffizienz erhöhe.

Es wurden 320.252 erwachsene Patienten über einen Zeitraum von 1964 bis 1985 beobachtet und folgendes Ergebnis hinsichtlich des Risikofaktors Gewicht eruiert:

- Erwachsene mit einem BMI zwischen 25-29,9 (=präadipös) haben ein relatives Risiko von 1,87 für das Auftreten einer terminalen Niereninsuffizienz.
- Bei einem BMI zwischen 30-34,9 (Adipositas Grad I) steigt das relative Risiko der terminalen Niereninsuffizienz auf 3,57.
- Bei Erwachsenen ab einem BMI von 35 (Adipositas Grad II bzw. III) beträgt das relative Risiko für eine terminale Niereninsuffizienz 6,12 bzw. 7,07 (bei BMI >40).

Obwohl diese Studie nicht an Nieren-Transplantationspatienten durchgeführt wurde, scheint es dennoch wahrscheinlich, dass auch bei Nierentransplantaten das Gewicht des Empfängers ein separater Risikofaktor für die Nierenfunktion darstellt.

Zudem finden zahlreiche Studien einen Zusammenhang zwischen Adipositas ($\text{BMI} \geq 29,9$) und einem erhöhten Risiko für postoperative Komplikationen¹⁰⁹. Pirsch et al.¹⁰⁸ beschreibt in seiner Untersuchung von 584 postmortalen Nierentransplantationen (davon 118 Organempfänger mit einem $\text{BMI} > 27,9 \text{ kg/m}^2$) einen signifikanten Zusammenhang zwischen BMI und chirurgischen Komplikationen (z.B. Wundheilungsstörung).

Modlin et al.⁸⁹ berichtet neben der erhöhten Rate von chirurgischen Komplikationen von einem signifikanten Unterschied bei der Inzidenz von posttransplantations-Diabetes zwischen adipösen ($\text{BMI} > 30$) und nicht adipösen ($\text{BMI} < 27$) Organempfängern. In dieser Studie wurden 127 adipöse mit 127 nicht adipösen Empfängern einer postmortalen Nierenspende über eine mittlere Dauer von 60 Monaten beobachtet und verglichen.

Auch eine **große Gewichts Differenz** zwischen Transplantatempfänger und Transplantatspender scheint vor allem bei Nierenlebendspenden einen negativen Einfluss auf die Transplantatfunktion auszuüben. Eine retrospektiv durchgeführte Studie an insgesamt 81 Lebendnierentransplantationen bei Erwachsenen am Klinikum Rechts der Isar (Beobachtungszeitraum 2000-2004) kam zu dem Ergebnis, dass Patienten mit einem hohen Gewicht, welche ein Transplantat eines leichteren Spenders erhalten haben, einem erhöhten Risiko für einen Transplantatverlust ausgesetzt sind ($p=0,008$)¹²³. Dieser Effekt wird durch mehrere Untersuchungen bestätigt^{2,34,98,103} und dadurch erklärt, dass gleichgewichtige Spender – Empfängerpaare über eine vergleichbare Nephronenmasse verfügen. Eine vergleichbare Nephronenmasse scheint sich wiederum positiv auf die Langzeittransplantatfunktion auszuwirken. Daher ist es sinnvoll, dass sich nicht nur die

Empfänger vor und nach der Transplantation im idealen BMI Bereich (BMI zwischen 18-29) einpendeln³⁶, sondern auch, dass sich Empfänger und Spender auf einem ähnlichen Gewichtsniveau befinden^{2,34,98,103,123}.

Auch das Vorliegen eines **Diabetes mellitus** vor der Transplantation erwies sich unabhängig vom Metabolischen Syndrom (Adipositas + Dyslipidämie + verminderte Glukosetoleranz + Hypertonie) in unserer Untersuchung als signifikanter Prognosefaktor für die Transplantatfunktion.

Zu diesem Ergebnis kommt auch eine Studie aus dem Jahr 2005 von Schiel et al.¹²⁰. In der retrospektiven Analyse von 333 Transplantationspatienten (49 mit einem Diabetes mellitus) über einen mittleren Zeitraum von 5 Jahren (0,1-11,7) konnte festgestellt werden, dass Patienten mit einem Diabetes mellitus zu jedem Zeitpunkt der Untersuchung eine signifikant ($p < 0,001$) niedrigere Kreatinin-Clearance hatten als Patienten ohne Diabetes mellitus.

Aber auch der **Post-Transplantations-Diabetes mellitus**/New onset diabetes mellitus (bei 13% der Patienten[n=29] der vorliegenden Untersuchung festgestellt) konnte als signifikanter Prognosefaktor für die Transplantatfunktion erhoben werden.

Untersuchungen von Joss et al. und Shah et al. bestätigen unsere Beobachtung hinsichtlich der Inzidenz des NODM. Bei 7-10% der untersuchten Transplantatempfänger trat der Diabetes mellitus nach der Transplantation neu auf (insgesamt 787 Nierentransplantationen, Beobachtungszeitraum 1994-2004 und 15.309 Nierentransplantationen, Beobachtungszeitraum 2004-2006)^{61,124}.

Untersuchungen von Miles et al. und Kasiske et al. (40 Patienten, Beobachtungszeitraum 10 Jahre und 11.659 Patienten, Beobachtungszeitraum 1996-2000) zeigten zudem, dass das Auftreten eines Diabetes mellitus nach der Transplantation die Transplantatfunktion

signifikant verschlechtert und das Risiko für einen Transplantatverlust um den Faktor 3,7 im Vergleich zur NODM-freien Patienten erhöht ($p=0,04$)^{67,88}.

Als Risikofaktoren für die Entstehung des PTDM/NODM gelten folgende Kriterien⁹⁰:

- Immunsuppression (Verwendung von Kortikoiden bei der Behandlung einer Abstoßungsreaktion⁵⁰ und Verwendung von Tacrolimus⁶⁵)
- „non white ethnicity“³¹
- Empfänger-Alter⁵⁰
- Familiäre Häufung von Diabetes mellitus³¹

Da der NODM neben dem negativen Einfluss auf die Transplantatfunktion^{18,61,67,88,124} das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen und Mortalität erhöht⁶⁶, ist eine frühe NODM-Diagnostik bei Transplantationspatienten sinnvoll. Diese kann z.B. durch Blutzuckermessungen mittags und abends (1/Woche im ersten Monat, 1/Monat in den ersten 3 Monaten, später Glukose-Nüchternwert-Bestimmungen) erfolgen. Die alleinige Messung des Nüchternwerts scheint im ersten Monat nach der Transplantation zur Diagnostik nicht sensitiv genug. Zur Behandlung des NODM stehen Insulin und orale Antidiabetika-Produkte zur Verfügung. Das Therapieziel ist ein HbA1c Wert von $<6,5\%$ ⁶⁴.

Des weiteren traten in der vorliegenden Untersuchung bei 4 Patienten (1,8% der Nierenlebenspenden) **Cyclosporin A-bedingte Transplantatschädigungen** auf (Tab. 5.1.22).

Das Immunsuppressivum Cyclosporin A (ein Calcineurin Inhibitor) ist bekannt für seine Nephrotoxizität, die einerseits durch hämodynamische Effekte (v.a. Vasokonstriktion der afferenten Arteriolen), andererseits durch direkte tubuläre Schädigung bedingt wird^{14,28}. Die

Inhibition der Proteinphosphatase Calcineurin unterbindet die Aktivierung einiger Transkriptionsfaktoren (NFAT, NF- κ B), die für die Induktion der Synthese von Zytokinen in T-Lymphozyten notwendig sind¹²¹. Daher wurden 2001 erstmals Konsensusempfehlungen deutscher Transplantationsexperten zur Umstellung nierentransplantierter Patienten von einer Calcineurininhibitor-Therapie (Cyclosporin A, Tacrolimus) auf eine Sirolimus-Therapie formuliert^{4,62}. Sirolimus ist ein Makrolidlacton, das in seiner Struktur zwar Tacrolimus ähnelt, jedoch nicht als Calcineurininhibitor wirkt. Stattdessen wird die Kinase mTOR inhibiert. Dadurch wird die für die (Immun-)Zellproliferation notwendige S6 Kinase-Aktivierung unterbunden¹²¹. Diese Therapieumstellung wurde durch die CONVERT-Studie 2006 bekräftigt. Diese Studie konnte zeigen, dass eine immunsuppressive Therapie mit Sirolimus der Cyclosporin Therapie überlegen ist, da sie weniger nephrotoxisch ist¹¹⁹.

Ferner spielt in unseren Erhebungen eine **postoperative Perfusionsstörung** (nicht durch eine Abstoßungsepisode bedingt) des Transplantats nicht nur als signifikanter Prognosefaktor für die Transplantatfunktion, sondern auch als Risikofaktor ($p=0,009$, $OR=7,7$) für einen Transplantatverlust innerhalb der ersten fünf Jahre eine entscheidende Rolle. Diese Beobachtung wird auch von Untersuchungen von Bakir et al, Robertson et.al und Ponticelli et al. gestützt.

Diese ermittelten, dass die postoperative Perfusionsstörungen des Transplantats, die sich auf eine andere Ursache als eine Abstoßungsreaktion zurückführen ließen (z.B. Thrombosen in den zu-, und/oder abführenden Gefäßen), mit einer Häufigkeit von 2-7% auftraten und in bis zu 35% der Fälle (v.a. bei Kindern) für den Transplantatverlust verantwortlich waren^{5,110,116}.

Der thrombotische Verschluss eines oder mehrerer zu- und/oder abführender Transplantatgefäße tritt in der Regel innerhalb der ersten 10 postoperativen Tage auf. Als

Risikofaktoren werden die diabetische Nephropathie, operative Komplikationen, ein hoher Hämatokrit-Wert, die Verwendung von Cyclosporin A, das Faktor V Leiden sowie das Auftreten von Thrombosen/Embolien in der Anamnese aufgeführt. Eine genaue ätiologische Zuordnung ist jedoch meist nicht möglich^{5,116}.

Der Gefäßverschluss kann sich klinisch als heftiger Schmerz und Schwellung im Transplantatraum (v.a bei der frühen Transplantat-Thrombose) sowie durch eine rapide Verschlechterung der Transplantatfunktion äußern. Späte Transplantat-Thrombosen (>14 Tage nach der Transplantation) können auch klinisch asymptomatisch verlaufen.

Die genaue Diagnostik geschieht über die Darstellung der zu- und abführenden Gefäße mittels einer Duplex-Sonografie, Angiografie oder mittels einer histologischen Probe (zur Differentialdiagnose der Abstoßungsreaktion und akuten tubulären Nekrose).

Bei Hochrisiko Patienten (Faktor V Leiden, Tiefe Venenthrombose und/oder Embolie in der Anamnese) wird nach der Transplantation eine antithrombotische Prophylaxe empfohlen (Heparin 5000 IE für 4 Wochen bei aPTT von 1,5-2, anschließend Aspirin oral 100mg/d).

Bei Patienten mit einem geringen thromboembolischen Risiko scheint die Gabe von Aspirin (75-150mg/d oral) einen Monat lang nach der Transplantation das Risiko für das Auftreten eines Gefäßverschlusses signifikant zu reduzieren¹¹⁶.

Eine einheitliche Therapie-Leitlinie für den thrombotischen Verschluss der Transplantatgefäße existiert noch nicht¹¹⁰. Zur Verfügung stehen die Intraarterielle Injektionen eines Fibrinolytikums¹¹⁷ (z.B. Plasminogen Aktivator, oder Urokinase), eine Bolus Heparin Gabe (5.000 IE i.V), die perkutane endoluminale Thromboaspiration¹¹⁵, die perkutane transluminale Angioplastie⁶³ oder die Thrombektomie¹²⁹.

Zudem lag in der vorliegenden Untersuchung bei vier Patienten eine histologisch gesicherte **akute tubuläre Nekrose** (ATN) vor. Die tatsächliche Zahl der akuten tubulären Nekrosen ist jedoch aufgrund der oftmals schweren Differentialdiagnose zur akuten Abstoßungsreaktion⁴⁰ bzw. Dysfunktion des Transplantats mit Verdacht auf akute tubuläre Nekrose (9 Patienten) unbekannt. Die akute tubuläre Nekrose tritt im Transplantat in Folge von septischen, ischämischen (RR=5,98 bei unterbrochener Organversorgung während der Diastole⁷⁵) oder nephrotoxischen Ereignissen⁷⁹ auf und wird mit der akuten Abstoßungsreaktion zu den häufigsten Ursachen für den Transplantatverlust gezählt⁴⁰. Die ATN äußert sich durch den einen raschen Abfall der glomerulären Filtrationsrate und einen ebenso raschen Anstieg des Serumkreatininwerts⁷⁹.

An der Spitze der ATN-Therapie stehen Präventionsmaßnahmen. Dazu zählen die Optimierung der Organ-Blutversorgung (Optimierung der kardiovaskulären Funktion, Verzicht auf ACE- und COX Inhibitoren) und die Vermeidung nephrotoxischer Substanzen (Acetylsalicylsäure, Aminoglykoside, Amphotericin B, Cyclosporin und Tacrolimus).

Eine einheitliche ATN-Therapieleitlinie existiert nicht. Im Zentrum der Therapie sollte daher die Behandlung der ATN-Ursachen (d.h. Behandlung der Sepsis, Organischämie und der organotoxischen Faktoren) und ATN-Komplikationen (z.B. Hyperkaliämie, metabolische Azidose und Anämie) stehen. Unterstützend kann eine Dialysebehandlung durchgeführt werden, wobei kein Konsens existiert, wann, wie oft oder welche Dialysebehandlung im Falle einer akuten tubulären Nekrose durchgeführt werden soll⁷⁹.

Abstoßungsreaktionen waren in der vorliegenden Untersuchung für 54,5% (6 Patienten) der Transplantatverluste innerhalb der ersten 12 Monate verantwortlich und beeinflussten die Transplantatfunktion zu jedem Zeitpunkt signifikant. Zudem erhöhten Abstoßungsereignisse,

die im ersten postoperativen Jahr aufgetreten sind, das Risiko für einen Transplantatverlust innerhalb von fünf Jahren nach der Transplantation (OR=8,8 p=0,008). Glücklicherweise nimmt laut unserer Beobachtung die Zahl der Abstoßungsreaktionen im Verlauf des ersten postoperativen Jahrs ab (57 Abstoßungsreaktionen bzw. 30% nach 3 Wochen, 20 (11%) nach 6 Monaten, 7 (4%) nach 12 Monaten, siehe auch Kapitel 5.3.2).

Zahlreiche Untersuchungen betonen den Einfluss der akuten Abstoßungsreaktion auf die kurz und langfristige Transplantatfunktion sowie das Transplantat-Überleben^{17,42,43,58,86,104,130}. Luis et al.⁸⁶ konnten beispielsweise in einer Untersuchung an 3365 Nierentransplantations-Patienten zeigen, dass insgesamt 32,5% der untersuchten Patienten im beobachteten Zeitraum (1990,1994,1998) eine akute Abstoßungsreaktion erfahren haben. Mit der Einführung von Mycophenolatmofetil und Tacrolimus in das immunsuppressive Protokoll konnte die Rate der Abstoßungsreaktionen zwar signifikant gesenkt werden, die Transplantatfunktion verschlechterte sich jedoch nach einer Abstoßungsreaktion langfristig, im Vergleich zur Patientengruppe ohne Abstoßung.

Hariharan et al.⁴² zeigen in einer Untersuchung an 93.934 Nieren-Transplantationspatienten (Beobachtungszeitraum 1988-1996), dass sich das Gesamt- Transplantatüberleben (postmortale Spenden und Lebendspenden) insbesondere für Patienten verbessert hat, die im ersten postoperativen Jahr keine Abstoßungsreaktion erfahren haben (das relative Risiko eines Transplantatverlustes sank für sie um 6,3% pro Jahr [p<0,001]).

Zudem konnte festgestellt werden, dass sich das Transplantatüberleben bei Patienten ohne Abstoßungsreaktion (im ersten postoperativen Jahr) im Vergleich zu Transplantatempfängern mit einer Abstoßungsreaktion verdoppelt hat.

Besonders schwerwiegend scheinen die Auswirkungen der Abstoßungsreaktion auf die Transplantatfunktion und das Transplantatüberleben bei Menschen einer „non-white-ethnicity“ zu sein (50% 5-Jahres-Transplantatüberleben von Transplantatempfängern der „non-white-ethnicity“ im Vergleich zu 76% 5-Jahres-Transplantatüberleben bei Transplantatempfängern der „white-ethnicity“ nach einer akuten Abstoßungsreaktion im ersten postoperativem Jahr [$p < 0,01$])¹⁰⁴.

Der Mechanismus der Abstoßung besteht aus einer zellulären (Lymphozyten) und humoralen (Antikörper) Komponente. T-Zellen spielen beim Abstoßungsmechanismus eine tragende Rolle. Die Abstoßungsreaktion verläuft in zwei Stadien⁸³.

Im ersten Stadium wird das Immunsystem des Empfängers über eine Interaktion der CD4+ und CD8+ T-Lymphozyten mit den Molekülen der Klasse I und II des Haupthistokompatibilitätskomplexes (MHC) und den Antigenpräsentierenden Zellen gegen die Spenderantigene sensibilisiert. Im zweiten Stadium kommt es über Zytotoxische T-Lymphozyten zu einer FAS (Interaktion zwischen FAS-Ligand und FAS-associated Death Domain Protein) oder Perforin/Granzym (cytolytische Protease) vermittelten Apoptose der Transplantatzellen^{78,96}.

Alternativ kann die Transplantatabstoßung auch über natürliche Killerzellen verlaufen, die keiner vorhergehenden Sensibilisierung bedürfen und vermutlich durch das Fehlen von MHC-Molekülen auf der Zieloberfläche (Transplantatzellen) aktiviert werden. Zudem unterstützen natürliche Killerzellen T-Lymphozyten bei der Abstoßungsreaktion⁷⁴.

Abstoßungsreaktionen werden in eine hyperakute, eine akute und eine chronische Form unterteilt. Die hyperakute Abstoßung tritt innerhalb weniger Minuten, Stunden oder Tage nach der Transplantation auf und kann oft bereits während der Operation beobachtet werden.

Diese Abstoßungsform ist humoral vermittelt und tritt in Folge vorbestehender Antikörper des Empfängers gegen das Transplantat auf. Die vorbestehenden Antikörper können durch vorherige Bluttransfusionen, Schwangerschaften oder Transplantationen beim Empfänger induziert worden sein.

Die Antikörper binden an Antigene im Endothel und aktivieren das Komplement- sowie Gerinnungssystem. Dies führt zu einer massiven Thrombosierung innerhalb der Transplantatkapillaren, was eine Zerstörung der Transplantatdurchblutung nach sich zieht. Das transplantierte Organ schwillt an, zeigt eine dunkelblau-rote Verfärbung und entwickelt hämorrhagische Nekrosen. Ein Transplantatverlust ist meist nicht mehr zu verhindern. Glücklicherweise ist diese Form der Abstoßung durch eine verbesserte Immunsuppression sehr selten geworden.

Die akute Abstoßung findet innerhalb der ersten 3 Monate nach der Transplantation statt und erfolgt zellulär oder humoral. Die akute zelluläre Abstoßung ist T-Zell vermittelt. Die Effektor-T-Zellen (CD8+) des Empfängers werden dabei entweder direkt über eine Antigenpräsentation mittels MHC I auf der Transplantatoberfläche bzw. über Antigenpräsentierende Zellen des Spenders aktiviert, oder über antigenpräsentierende Zellen des Empfängers, die die alloreaktiven Proteine bereits aufgenommen und verarbeitet haben. Die akute humorale Abstoßungsreaktion wird über Antikörper und das Immunsystem des Empfängers vermittelt. Die Antikörper liegen wie bei der hyperakuten Abstoßung entweder bereits vor der Transplantation vor, oder entwickeln sich als Reaktion auf die Transplantation. Die akute Abstoßung äußert sich klinisch mit Transplantatschwellung, Schmerzhaftigkeit, Fieber und Funktionsverschlechterung (Anstieg des Serumkreatinins >25% des Vorwerts, Rückgang der Diurese¹²³).

Die chronische Abstoßung führt über zelluläre und humorale Abwehrmechanismen Monate bis Jahre nach der Transplantation zu Gefäßobliteration, Parenchymfibrose und langsam progredienter Funktionseinschränkung (schleichender Anstieg des Serumkreatininwerts¹²³) des Transplantats. Obwohl Immunsuppression und HLA Typisierung zu höheren Transplantatüberleben im ersten Jahr beigetragen haben, konnte dadurch die chronische Abstoßung in den meisten Fällen nicht verhindert werden^{77,83}.

Eine präzise Bestimmung der Art und des Stadiums der Abstoßung kann nur histologisch über eine Transplantat Biopsie gesichert werden. Es wird versucht die Abstoßungsreaktion mittels erhöhter Immunsuppression zu therapieren bzw. zu verhindern. Zur Immunsuppression finden Antimetaboliten wie Azathioprin, Immunmodulatoren wie Corticosteroide, Cyclosporin A, Tacrolimus, Mycophenolat Mofetil, Sirolimus und Biologic Agents wie Basiliximab Anwendung^{91,106}.

Für insgesamt 25% aller Transplantatverluste innerhalb der ersten 5 Jahre nach der Transplantation war in unserer Untersuchung eine **Infektion mit dem Polyomavirus BKV** verantwortlich. In den ersten zwölf Monaten nach der Transplantation konnte bei 5 Patienten (2,3%) eine BK Virus-Infektion festgestellt werden. Jede BKV Infektion bedeutete für den Betroffenen entweder den vorzeitigen Verlust des Transplantats oder eine irreversible Verschlechterung der Transplantatfunktion.

Es ist bereits aus anderen Untersuchungen bekannt, dass BKV-Infektionen 1-10% der Nierentransplantations-Patienten treffen und bei bis zu 60% der betroffenen Patienten zu einem Transplantatverlust führen können^{8,41,47,99,112}. V. Nicleleit et al.⁹⁹ beispielsweise berichten von einer Untersuchung an 5 BKV positiven (PCR und Urinnachweis von BKV-Zellen) Nieren-Transplantationspatienten, die über einen Zeitraum von 40-330 Tagen nach

der Virus-Infektion beobachtet und mit einer virusfreien Patientengruppe verglichen wurden. Es zeigte sich, dass eine BKV-Infektion mit einem Transplantatverlust von 40% (2 von 5 Patienten) und mit signifikant höheren Serumkreatininwerten einherging. Zudem hatten BKV-negative Transplantatempfänger weniger Abstoßungsepisoden als BKV-positive Transplantatempfänger ($p < 0,05$).

Die Durchseuchungsrate mit BKV liegt bei 60-80% der Bevölkerung. Das BKV zeigt einen deutlichen Tropismus für renale und uroepitheliale Zellen⁵⁵. Der Zusammenhang zwischen BKV-Infektion und Abstoßungsreaktion konnte in unserer Arbeit jedoch nicht erhoben werden ($p = 0,06$).

Ramos et al.¹¹² berichten über eine Untersuchung an 67 BKV-positiven Nierentransplantationspatienten. Die Infektion trat 12 ± 10 Monate nach der Transplantation auf und bedeutete für die Patienten ein signifikant reduziertes Transplantat-Überleben ($p = 0,0004$) im Vergleich zur BKV-negativen Vergleichsgruppe. Von den 67 BKV-positiven Patienten hatten 16% (11 Patienten) 12 Monate nach der BKV Infektion das Transplantat bereits verloren.

In einer Untersuchung der Universität Basel (Schweiz) an 880 Nierentransplantations-Patienten (Beobachtungszeitraum 60 Monate) konnten folgende Risikofaktoren für eine Infektion mit BKV (Biopsie gesichert) eruiert werden¹¹¹:

- Immunsuppressiva: Erhaltung mit MMF, oder Tacrolimus bzw. die Verwendung von ATGAM zur Immunsuppression-Induktion,
- Männlicher Transplantatempfänger,
- akute Abstoßungsreaktion.

Der Verdacht auf eine Infektion mit BKV (Verschlechterung der Kreatinin-Clearance) kann zwar durch eine quantitative PCR-Untersuchung bestärkt werden (Hirsch et al. sprechen von einem Virus Plasma Titer von >10.000 Kopien/ml)^{8,22}, jedoch nur durch den histologischen Nachweis von viralen zytopathologischen Veränderungen im Tubulär Epithel endgültig bestätigt werden^{22,47,49}.

Als BKV-Screening-Methode wird die Untersuchung eines Papanicolau gefärbten Urin-Sediments auf epitheliale Zellen mit einem vergrößerten Nukleus und großen basophilen intranukleären viralen Einschlüssen (im englischen Decoy Cells genannt, siehe Abb.9) empfohlen^{22,47,49}.

Decoy Cells^c

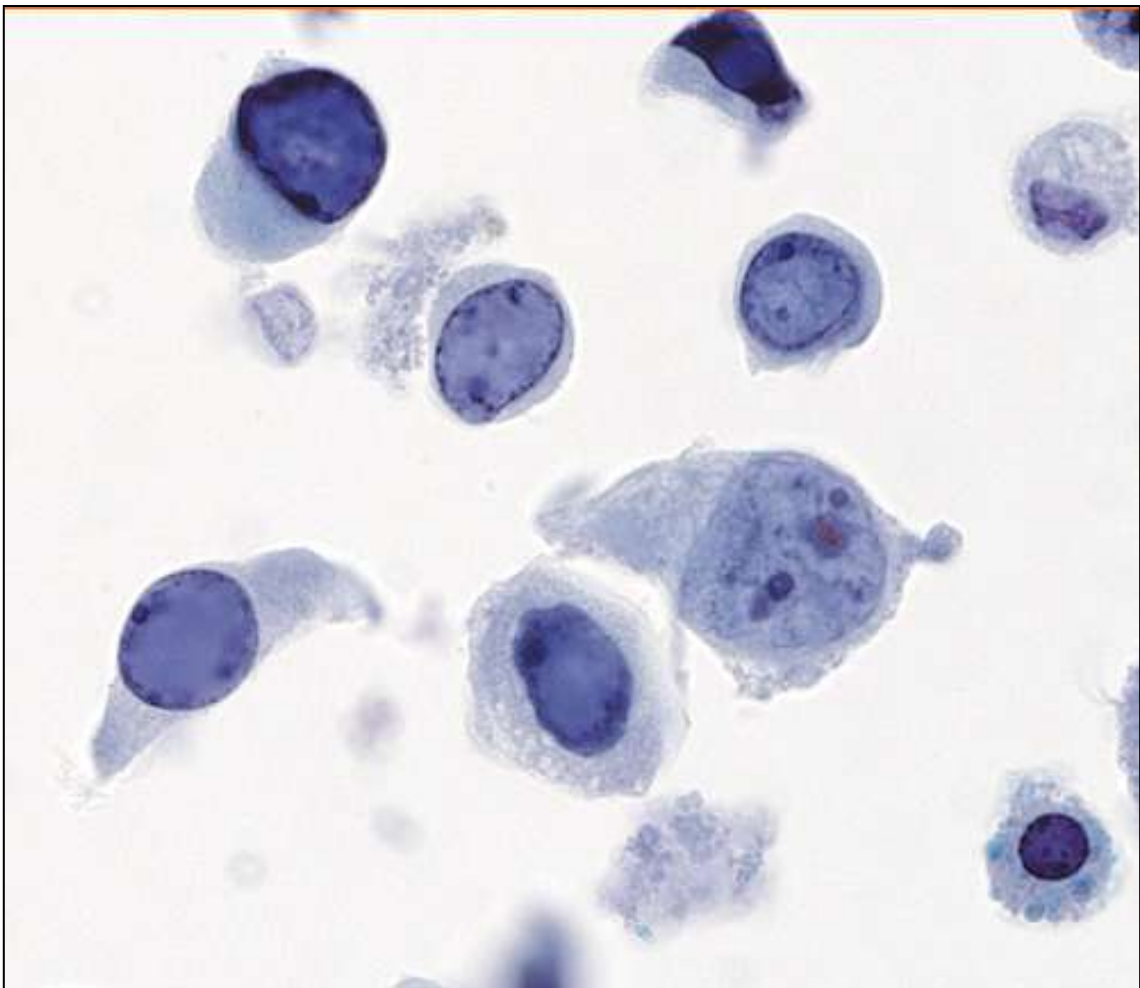


Abb.9

Die Grundlage der BKV-Therapie ist die Reduktion der Immunsuppression²², wobei keine einheitliche Leitlinie darüber besteht, welche Präparate reduziert und welche bevorzugt werden sollten⁷.

Eine Therapiemöglichkeit, die in einer Untersuchung an insgesamt 43 BKV-infizierten Patienten durchgeführt wurde, war der Abzug von MMF und der Einsatz von Leflunomide (ein Antirheumatikum) mit einer Anfangsdosis von 100mg/d für 3-5 Tage, gefolgt von einer Erhaltungsdosis 20-60mg/d, (Plasma Level 50-100 µg/ml). Durch diese Therapie konnte eine Verbesserung bzw. Stabilisierung der Transplantatfunktion in 84-88% der BKV-Patienten erreicht werden. Eine Verschlechterung trat ein, wenn der Leflunomid-Spiegel <40µg/ml Plasma lag^{60,132}.

Allerdings darf Leflunomid (immunsuppressive und antivirale Wirkung) aufgrund seiner hämatopoetischen und hepatotoxischen Wirkung nur als Rescue-Medikament und mit äußerster Vorsicht eingesetzt werden²⁷. Mit der Reduktion der Immunsuppression erhöht sich das Risiko für das Auftreten von Abstoßungsreaktionen um 25-40%^{113,131}. Ebenso scheinen akute Abstoßungsreaktionen gleichzeitig mit BKV-Infektionen aufzutreten⁴⁸. Dadurch wird die Behandlung der BKV Infektion weiter erschwert und das Risiko des Transplantatverlustes erhöht.

Bei gleichzeitigem Auftreten von BKV-Infektion und Abstoßungsreaktion wird empfohlen, die Immunsuppression für eine kurze Zeit (5-7 Tage) anzuheben, bis sich die Transplantatfunktion wieder stabilisiert. Danach sollte sie wieder gesenkt werden, um die BKV-Infektion unter Kontrolle bringen zu können (kann mehrere Wochen dauern)^{47,49}.

Allerdings kann diese Behandlungsweise auch zu einer weiteren Verschlechterung der Transplantatfunktion führen. Eine Studie von Howell et al.⁵² konnte zeigen, dass 2 von 3 Patienten (insgesamt 6 BKV Patienten bei 240 Transplantationen), bei denen die BKV-Infektion zeitgleich mit einer Abstoßungsreaktion auftrat, einen progressiven Verlust der Transplantatfunktion erlitten, wenn sie mit einer Steroidstoßtherapie zur Stabilisierung der Abstoßungsreaktion und einer Reduktion der Immunsuppression zur Stabilisierung der BKV-Infektion behandelt wurden,

Im Gegensatz zu Infektionen mit dem Polyomavirus BKV, lassen sich **CMV-Infektionen** erfolgreich behandeln. Die CMV-Infektion stellt in der vorliegenden Untersuchung zwar die häufigste behandlungsbedürftige virale Infektion im ersten Jahr nach der Transplantation dar, hatte jedoch keine signifikante Auswirkung auf Transplantatfunktion, oder Transplantatüberleben.

Das CMV gehört wie auch das Herpes Simplex Virus, das Varizella Zoster Virus, das HHV 6 und das Epstein-Barr-Virus zu der Familie der Herpesviridae. Die Durchseuchungsrate in den Industrienationen wird auf bis zu 70% der Bevölkerung geschätzt⁵¹. Das Risiko für das Auftreten eines CMV-Infektes ist bis auf 50% erhöht, wenn der Organspender CMV-seropositiv, der Organempfänger dagegen CMV-seronegativ ist¹¹⁸ (CMV Risikokonstellation, Kapitel 3.4.4).

Bei positiver virologischer Diagnostik (Anstieg der Virus-Kopienzahl [PCR]) kann einer manifesten CMV Erkrankung mittels oraler Valganciclovir-Gabe (ein Nukleosid-Analoga¹²⁶) entgegengewirkt werden. Ziel der Therapie ist ein Abfall der Viruslast um eine Log-Stufe pro Woche. Die Therapiedosis wird der Kreatininclearance angepasst (je schlechter die

Kreatinin-clearance, desto niedriger die Valganciclovir-Dosis). Die antivirale Therapie wird solange durchgeführt, bis zweimal eine negative CMV-PCR im Abstand von einer Woche nachgewiesen werden kann.

Eine manifeste CMV Erkrankung (positive CMV-PCR und klinische Symptomatik bzw. Anstieg des Serumkreatininwertes) wird mit Ganciclovir i.V. für mindestens 7 Tage in Abhängigkeit von der Kreatinin-Clearance solange therapiert, bis im Abstand von einer Woche zweimal eine negative CMV-PCR nachgewiesen werden kann⁵⁶.

Das **Rezidiv der Grunderkrankung** konnte in der vorliegenden Untersuchung als signifikanter Prognosefaktor für die Transplantatfunktion eruiert werden. Zudem ergab unsere Analyse, dass das Rezidiv der Grunderkrankung das Risiko für den Transplantatverlust innerhalb der ersten 5 postoperativen Jahre signifikant erhöht ($p=0,001$, $OR=13$). Die Grunderkrankung rezidierte bei 14% der Patienten, die eine Form der Glomerulonephritis als Grunderkrankung hatten.

Eine kanadische Untersuchung aus dem Jahr 2008 von W.(Vorname) Chailimpamontree et al.¹⁵ an 2026 nierentransplantierten Patienten über einen Beobachtungszeitraum von 15 Jahren bestätigt unser Ergebnis. In der Studie rezidierten 24% der glomerulonephritischen Grunderkrankungen und reduzierten das Transplantatüberleben signifikant ($p<0,0001$). Das Risiko ($OR=7,45$) für einen Transplantatverlust innerhalb von 15 Jahren nach Transplantation stieg mit dem Rezidiv der Glomerulonephritis.

In älteren Studien divergiert die Zahl der Rezidive von 4-20% der Fälle. Am häufigsten (bis zu 75%) rezidivieren dabei Glomerulonephritiden^{44,76}. Die Rate der Transplantatverluste ist uneinheitlich, scheint jedoch von der Form der rezidivierenden Glomerulonephritis und der Art der Transplantation (postmortal vs. Lebendspende) abhängig zu sein²⁹.

So spricht Hariharan et al. von einem 20% niedrigeren Transplantatüberleben bei Patienten mit einem Rezidiv der Grunderkrankung Glomerulonephritis nach 8 Jahren im Vergleich zu Transplantatpatienten ohne Rezidiv der Grunderkrankung⁴⁴.

Eine australische Studie an 1505 Nierentransplantationspatienten mit 52 Rezidiven einer Glomerulonephritis (3,4% aller Transplantationen) benennt das Rezidiv der Grunderkrankung in Form einer Glomerulonephritis sogar als dritthäufigste Ursache für den Transplantatverlust innerhalb von 10 Jahren. Die beiden häufigsten Ursachen waren Abstoßungsreaktionen und der Tod mit einem funktionierenden Transplantat⁹.

Als Risikofaktoren für ein Rezidiv der Glomerulonephritis werden genannt^{15,29}:

- männliches Geschlecht
- Alter >15
- Dauer von der Erstdiagnose der Grunderkrankung (eine Form der Glomerulonephritis) bis zur terminalen Niereninsuffizienz < 3 Jahre
- Wenn bereits ein Transplantatverlust auf das Rezidiv einer Form der Glomerulonephritis zurückgeführt werden kann

Definition und Diagnostik des Rezidivs der Grunderkrankung sollten mittels Nierenbiopsie erfolgen. Stimmt das histologische Bild der Transplantaterkrankung mit der ursprünglichen Nierenerkrankung (Grunderkrankung) überein, darf von einem Rezidiv der Grunderkrankung ausgegangen werden. Ergibt das histologische Bild der Transplantaterkrankung nicht das Bild der Grunderkrankung, weist dies auf eine de novo-Erkrankung des Transplantats hin³⁵.

Eine einheitliche Therapie-Leitlinie für das Rezidiv der Glomerulonephritis existiert mit Ausnahme der rezidivierenden fokal sklerosierenden Glomerulonephritis noch nicht^{16,35}. Für die rezidierte FSGN wird eine Plasmapherese empfohlen^{16,35,97}. Ansonsten stehen die supportive Therapie (Einstellung des Blutdrucks, Therapie der renalen Anämie, Erhöhung der Flüssigkeitszufuhr) und die immunsuppressive Therapie (Kortikosteroide in Kombination mit Cyclophosphamid), wie sie bereits vor der Ersttransplantation stattgefunden haben, im Vordergrund der Behandlung der rezidierten Glomerulonephritis^{16,29,35,72,97}.

Schließlich konnten wir auch die **Retransplantation** (insgesamt 21 Fälle oder 10,4% der Nierenlebendspenden) sowohl als signifikanten Prognosefaktor für die Transplantatfunktion als auch als Risikofaktor (OR=4,1, p=0,015) für einen Transplantatverlust innerhalb von fünf Jahren eruieren. Diese Beobachtungen werden von der Untersuchung von Magee et al.⁸¹ bestätigt, die die Retransplantationsrate von verschiedenen Organen im Zeitraum von 2000-2005 und die Prognose der Retransplantation auswertete.

Die Auswertung zeigt, dass es sich bei 7% der durchgeführten Transplantationen (insgesamt wurden 35.340 Nierentransplantationen ausgewertet) um Retransplantationen handelt.

Das Transplantatüberleben bei Zweittransplantationen im 1., 3. und 5. Jahr nach der Transplantation war signifikant geringer (93%, 83%, 76%) als das Transplantatüberleben bei Ersttransplantationen (95%, 89%, 81%) im 1., 3. und 5. Jahr. Das Risiko des Transplantatverlustes bei Zweittransplantationen stieg im 3. postoperativen Jahr auf den 1,3 fachen Wert im Vergleich zu Ersttransplantationen⁸¹ Dennoch bleibt eine Retransplantation das Mittel der Wahl bei Patienten mit Transplantatverlust²⁶.

Mit der Evaluation der hier beschriebenen Prognosefaktoren ist es gelungen, Risikofaktoren für den Transplantatverlust zu identifizieren und einen Prognose-Index für Empfänger von Nierenlebendspenden zu erstellen.

Hierdurch wird es möglich, das Transplantatüberleben bei der Nierenlebendspende durch Berücksichtigung der Risikofaktoren bei der Spender- und Empfängerevaluation weiter zu verbessern.

7. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden für Organempfänger bei der Nierenlebenspende Prognosefaktoren definiert, um den Verlauf nach der Transplantation einschätzen zu können und Risikofaktoren zu vermeiden. Insgesamt wurden 222 Nierenlebenspenden untersucht, die im Zeitraum zwischen 1987 und 2008 am Klinikum Rechts der Isar der Technischen Universität München transplantiert wurden.

Das entscheidende Kriterium zur Beurteilung der Transplantatfunktion war der Serumkreatininwert (mg/dl). Verschiedene empfänger-, spender-, operations- und behandlungsbezogene Faktoren wurden multivariat analysiert. Folgende signifikante Faktoren ließen sich mittels einer multiplen Regressionsanalyse dieser Daten feststellen:

Zum Zeitpunkt der Entlassung wird die Transplantatfunktion von den Faktoren Geschlecht des Empfängers, Alter des Spenders, Abstoßungsreaktionen während des Krankenhausaufenthaltes und der Perfusionsstörung des Transplantats beeinflusst.

Nach 12 Monaten sind die entscheidenden Prognosefaktoren für die Funktion des Transplantats eine Infektion mit dem Polyomavirus BKV, das Auftreten einer Abstoßungsepisode innerhalb des ersten Jahres nach dem Eingriff, der Body Mass Index des Organempfängers und das Vorliegen eines Diabetes mellitus beim Transplantatempfänger vor der Nierenlebenspende. Zudem wird die Organfunktion verschlechtert, wenn es sich bei der Nierenlebenspende um eine Retransplantation handelt.

Nach 5 Jahren bestimmen das Auftreten einer Abstoßungsepisode im ersten postoperativen Jahr, das Geschlecht des Organempfängers, das Rezidiv der Grunderkrankung und der Posttransplantations-Diabetes mellitus die Transplantatfunktion.

Ohne signifikanten Einfluss auf die Transplantatfunktion waren:

Blutgruppenkompatibilität, Verwandtschaftsgrad, Geschlechtsverhältnis zwischen Empfänger und Spender, das Alter des Empfängers, die Grunderkrankung, die Begleiterkrankungen, Allergien, Dialyse, Dialysedauer und Form der vorausgehenden Dialyse.

Ferner wurden Faktoren ermittelt, die das Risiko eines Transplantat-Funktionsverlustes in den ersten 5 Jahren erhöhen.

Dazu gehören eine Infektion mit dem BK-Virus, Abstoßungsreaktion 6 Monate nach der Nierenlebenspende, eine postoperative Perfusionsstörung des Transplantats, das Rezidiv der Grunderkrankung und die Retransplantation.

Anhand der vorliegenden Daten ist es gelungen, neben den Prognosefaktoren einen virtuellen Prognoserechner für Empfänger einer Nierenlebenspende zu erstellen, mit dessen Hilfe für jeden Empfänger die Prognose für die Transplantatfunktion nach der Nierenlebenspende errechnet werden kann.

Dieser findet sich zusammen mit allen Ergebnissen und Daten unter <http://nls.interhostingworld.de> und kann ergänzend zu dieser Arbeit eingesehen werden.

8. Literaturverzeichnis

1. Adams G., (2004), Erste Transplantation: „Wir waren überzeugt, dass es klappen wird“, (<http://www.stern.de/wissen/mensch/erste-transplantation-wir-waren-ueberzeugt-dass-es-klappen-wird-534005.html>) Stand 2004
2. Andres A.A., Mazuecos A., Garcia-Doncel A.G, A disproportionately greater body weight of the recipient in regards to the donor causes chronic graft nephropathy. A study of paired kidneys. *Nephrol Dial Transplant* 19 (2004) 21- 25
3. Arent S., Mallat M., Westendorp R., van der Woude F., van Es L. Patient survival after renal transplantation; more than 25 years follow up. *Nephrol Dial Transplant* (1997) 12: 1672-1679
4. Arns W., Diekmann F. Konsensus Statement zur Umstellung der Therapieoptimierung nierentransplantierter Patienten mit Sirolimus- Update 2005 *Nieren Hochdruck. Nieren- und Hochdruckkrankheiten* 34 (2005) 551-555
5. Bakir N., Sluiter W.J., Ploeg R.J., van Son W.J., Tegzess A.M. Primary renal graft thrombosis. *Nephrol Dial Transplant* (1996) 11: 140-147
6. Bender R., Ziegler A., Lange S. Multiple Regression. *Dtsch Med Wochenschr* (2007); 132:e30-e32
7. Blanckaert K., De Verise A.S. Current recommendations for diagnosis and management of polyoma BK virus nephropathy in renal transplant recipient. *Nephrol Dial Transplant* (2006): 21(12): 3364-3367
8. Brennan D.C., Algha I., Bohl D.L, Schnitzler M.A., Hardinger K.L., Lockwood M., Torrence S., Schuessler R., Roby T., Gaudreault-Keener M., Storch G.A. Incidence of BK with tacrolimus versus cyclosporine and impact of preemptive immunosuppression reduction. *Am J Transplant* (2005). 5: 582-594

9. Briganti E.M., Russ G.R., McNeil J.J., Atkins R.C., Chadban S.J. Risk of renal allograft loss from recurrent glomerulonephritis. *N Eng J Med* 2002; 347:103-109
10. Brosig W., Nagel R. (1965), *Nierentransplantation*. De Gruyter, Berlin
11. Bundesministerium der Justiz, Gesetz über die Spende, Entnahme und Übertragung von Organen und Geweben, (<http://www.gesetze-im-internet.de/tpg/index.html>)
Stand: 17.7.2009
13. Carstens J., Andersen H.K., Spencer E., Madsen M. Cytomegalovirus infection in transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 8: 203-212, 2006
14. Carvalho da Costa M.C., de Castro I., Cuvello Neto A.L., Ferreira A.T., Burdmann E.A., Yu L. Cyclosporin A tubular effects contribute to nephrotoxicity: role für Calcium and Magnesium Ions: *Nephrol Dial Transplant* 18 (2003) 2262-2268
15. Chailimpamontree W., Dmitrienko S., Li G., Magil A., Shapiro R.J., landsberg D., Gill J., Keown P.A. and the Genome Canada Biomarkers in Transplantation Group. Probability, Predictors and Prognosis of Posttransplantation Glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* (2009) 20: 843-851
16. Choy B.Y., Chan T.M., Lai K.N. Recurrent Glomerulonephritis After Kidney Transplantation. *American Journal of Transplantation* (2006); 6(11): 2535-2542
17. Cosio F.G., Pelletier R.P., Falkenhain M.E., Henry M.L, Elkhammas E.A., Davies E.A., Bumgardner G.L., Ferguson R.M. Impact of first acute Rejection and early allograft function on renal allograft survival. *Transplantation* 1997; 63:1611-1615
18. Cosio F.G., Pesavento T.E., Kim S., Osei K., Henry M., Freguson R.M. Patient survival after renal transplantation. Impact of post-transplant diabetes. *Kidney Int*, 2002. 62:1440-1446
19. Davidson J.A, Wilkinson A., Dantal J., Dotta F., Haller H., Hernandez D., Kasiske B.L., Kiberd B., Krentz A., Legendre C., Marchetti P., Markell M., van der Woude

- F.J., Wheeler D.C. New Onset Diabetes after Transplantation: 2003 International Consensus Guidelines. *Transplantation* 2003; 75 (10 Suppl); 30 Suppl 3-24
20. de Vries A.P., Bakker S.J., Son W.J., van der Heide J.J., Pleog R.J., The H.T., de Jong P.E., Gans R.O. Metabolic Syndrome is associated with impaired long-term renal allograft survival; not all component criteria contribute equally. *Am J Transplant* (2004) 4: 1675-1683
21. Donnelly P.K., Simpson A.R., Milner A.D., Nicholson M.L., Horsburgh T., Veitch P.S., Bell P.R.F. Age-Matching improves the Result of Renal Transplantation with older donors. *Nephrol Dial Transplant* (1990), 5: 808-811
22. Drachenberg C., Hirsch H.H, Papadimitriou J.C., Mozafari P., Wall R., McKinney J.D., Nogueira J., Cangro C.B., Mendley S., Klassen D.K., Ramos E. Cost efficiency in the prospective diagnosis and follow-up of polyomavirus allograft nephropathy. *Transplant Proc*, 2004. 36(10): 3028-3031
23. Dreikorn K., (2007), Geschichte und Entwicklung der klinischen Nierentransplantation in Deutschland aus urologischer Sicht, Arbeitskreis Nierentransplantation der DGU e.V. Akademie der Deutschen Urologen 15.11, S.151-159
24. Eichenauer R., Nierentransplantation, In: *Klinikleitfaden Urologie* 3. Ausgabe, Urban und Fischer Verlag, 2003, S.259
25. Ejerblad E., Fored C.M., Lindbad P., Fryzek J., McLaughin J.K., Nyren O. Obesity and Risk for Chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2006, 17:1695-1702
26. El-Agroudy A.E., Wafa E.W., Bakr M.A., Donia A.F., Ismail A.A., Shokeir A.A, Shehab El-Dein A.B., Ghoneim M.A. Living kidney retransplantation: risk factors and outcome. *BJU International* (2004). Vol 94, Iss. 3 369-373

27. Faguer S., Hirsch H.H, Nassim K., Guilbeau-Fugier C., Ribes D., Guitard J., Esposito L., Cointault O., Modesto A., Lavit M., Mengelle C., Rostating L. Leflunomide treatment for polyomavirus BK-associated nephropathy after kidney transplantation. *Transpl Int*, 2007. 20(11): 962-969
28. Fischer – Riepe P. Mechanismen der Ciclosporin A – induzierte Nephrotoxizität. Inaugural-Dissertation zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades der Medizinischen Fakultät der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg i.Br (2002)
29. Floege J. Recurrent glomerulonephritis following renal transplantation: an update. *Nephrol Dial Transplant* (2003) 18: 1260-1265
30. Fraund S., Scheewe J., Böhle A., Herzchirurgie, In: Chirurgie, Bruns D.H., Kremer B., Dürig M. (Hrsg.), Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG, 3. völlig Überarbeitete Auflage, S. 1002.
31. Friedman E.A., Shyh T., Beyer M.M., Manis T., Butt K.M.H. Posttransplant diabetes in kidney transplant recipients. *Am J Nephrol*, 1985. 5: 196-202
32. Friedman G., Meier-Kriesche H.U., Kaplan B., Scott M.A., Bonomini L., Shah N., Defranco P., Jacobs M., Mulgaonkar S., Geffner S., Lyman N., Paraan C., Walsh C., Belizaire W., Tshibaka M. Hypercoagulable states in renal transplant candidates: impact of anticoagulation upon incidenc of renal allograft thrombosis. *Transplantation* (2001) 72 (6): 1073-1078
33. Gill I.S., Hodge E.E., Novicka C.,Steinmuller D.R., Garred D. Impact of obesity on renal transplantation. *Transplant Proc* 1993; 25:1047-1048
34. Giral M., Nguyen J.M., Karam G., Kessler M., Hurault de Ligny B.H., Buchler M., Bayle F., Meyer C., Foucher Y., Martin M.L., Daguin P., Soullilou J.P. Impact of graft mass on the clinical outcome of kidney transplants. *J Am Soc Nephrol* 16 (2005) 261-268

35. Golgert W.A, Appel G.B, Hariharan S. Recurrent Glomerulonephritis after Renal Transplantation: An Unsolved Problem. Clin J Am Soc Nephrol (2008) 3: 800-807
36. Guida B., Trio R., Laccetti R., Natasi A., Salvi E., Perrino N.R., Caputo C., Rotaia E., Frederico S., Sabbatini M. Role of dietary intervention on metabolic abnormalities and nutritional status after renal transplantation. Nephrol Dial Trans (2007) 22(11): 3304-3310
37. Hagemann O., Kreatinin, Kreatininclerance(2009):
(<http://www.laborlexikon.de/Lexikon/Infoframe/k/Kreatinin-Clearance.htm>)
Stand: 23.02.2010
38. Halle M., Zentrum für Prävention und Sportmedizin der Technischen Universität München, Prävention Sammlung, (http://www.meditum.de/index.php?option=com-docman&task=cat_view&gid=149&Itemid=391) oder
(<http://www.sport.med.tum.de/de/lehre/medizin>)
39. Hamilton D., Reid W. (1994), Kidney Transplantation: A History. Kidney Transplantation. Principles and Practice. 4, S.1-7
40. Han F., Xiao W., Xu Y., Wu J., Wang Q., Wang H., Zhang M., Chen J. The significance of BOLD MRI in differentiation between renal transplant rejection and acute tubular necrosis. Neprol Dial Transplant (2008); 23(8): 2666-2672
41. Hariharan S. BK virus nephritis after renal transplantation. Kidney Int (2006); 69(4): 655-662
42. Hariharan S., Johnson C.P., Bresnahan B.A., Taranto S.E., McIntoch M.J., Stablein D. Improved graft survival after renal Transplantation in the United States, 1988-1996. N Eng J med (2000) 342:605-612

43. Hariharan S., Alexander J.W., Schröder T.J., First M.R. Impact of first acute rejection episode and severity of rejection on cadaveric renal allograft survival. Clin Transplant 1996; 10:538-541
44. Hariharan S., Peddi V., Savin V.J., Johnson C.P., First M.R., Roza A.M., Adams M.B. Recurrent and de novo renal diseases after renal transplantation: a report from renal allograft disease registry. Am J Kidney Dis 1998; 31:928-931
45. Heemann U, Stiftung Lebendspende (2009), Lebendspende, (<http://www.stiftung-lebendspende.de/34-0-Bedarf-an-Lebendspenden-ist-hoch.html>) Stand: 2009
46. Herold G. und Mitarbeiter. Diabetes mellitus, In: Innere Medizin, Dr. med. Gerd Herold (Hrsg.), Köln: Gerd Herold 2009 (S. 672-699).
47. Hirsch H.H, Brennan D.C, Drachenberg C.B., Ginevri F., Limaye A.P, Mihatsch M.J, Nickeleit V., Ramos E., Randhawa P., Shapiro R. Steiger J., Suthanthiran M., Trofe J. Polyomavirus-associated nephropathy in renal transplantation: interdisciplinary analyses and recommendation. Transplantation (2005) 79: 1277-1286
48. Hirsch H.H, Knowles W., Dickenmann M., Passweg J., Klimkait T., Mihatsch M.J., Steiger J. Prospective study of polyomavirus type BK replication and nephropathy in renal transplant recipients. N Engl J Med (2002) 347: 488-496
49. Hirsch H.H, Steiger J. Polyomavirus BK. Lancet Infect Dis (2003), 3: 611-623
50. Hjelsmesaeth J., Hartmann A., Kopfstad J., Stenstrom J., Leivestad T., Egeland T., Fauchald P. Glucose intolerance after renal transplantation depends upon prednisone dose and recipient age. Transplantation 1997; 64(7):979-983
51. Hof H., Dörries R. (2005), DNA-Viren, In: Medizinische Mikrobiologie. A. Bob, K. Bob (Hrsg), Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2005, 3. komplett überarbeitete und erweiterte Auflage S.229-248

52. Howell D.N., Smith S.R., Butterly D.W., Klassen P.S., Krigman H.R., Burchette J.L., Miller S.E. Diagnosis and management of BK polyomavirus interstitial nephritis in renal transplant recipients. *Transplantation* (1999) 68: 1279-1288
53. Hoyer J., Die Altruistische Lebendspende, (http://www.grupe-stiftung.de/altruist_lebendsp.html) Stand: 2006
54. Hsu C., McCulloch C.E., Iribarren C., Darbinian J., Go A.S. Body Mass Index and Risk for End-Stage Renal Disease. *Ann Intern Med* (2006) 144: 121-128
55. Huzly D., Wagner D., Lienkamp S., Gerke P.: BK Virusnephropathie- Ärztliche Behandlungsleitlinie, Universitätsklinik Freiburg, Abteilung Innere Medizin IV, Schwerpunkt Nephrologie und Allgemeinmedizin (http://www.uniklinik-freiburg.de/nephrologie/live/therapiestandards/standard_bk-virus-nephropathie_200412.pdf) Stand: 12/2004
56. Huzly D., Wagner D., Zucker A. (2009): CMV Infektion nach NTX/PTX-Standard, Universitätsklinik Freiburg, Abteilung Innere Medizin IV, Schwerpunkt Nephrologie und Allgemeinmedizin (http://www.uniklinik-freiburg.de/nephrologie/live/therapiestandards/CMV_nach_NTX_2009.pdf) Stand: 07/2009
57. Jacobs S.C., Nogueira J.M., Phelan M.W., Bartlett S.T., Cooper M. Transplant recipient renal function is donor renal mass- and recipient gender- dependent. *Transplant International* (2007), Vol 21, Issue 4, 340-345
58. Jindal R.M., Hariharan S. Chronic Rejection in kidney transplants: an in-depth review. *Nephron* 1999; 83:13-24
59. Johnston T., (2007), Renal Transplantation (Urology), (<http://emedicine.medscape.com/article/430128-overview>) Stand: 22.10.2009

60. Josephson M.A., Gillen D., Javaid B., Kadambi P., Meehan S., Foster P., Harland R., Thistlethwaite R.J., Garfinkel M., Atwood W., Jordan J., Sandu M., Millis M.J., Williams J. Treatment of renal allograft polyoma BK virus infection with leflunomide. *Transplantation* (2006) 81(5): 704-710.
61. Joss N., Staats C.E., Thomson A.H., Jardine A.G. Predictors of new onset diabetes after renal transplantation. *Clin Transplant* (2007). 21(1):136-143
62. *Journal Med* (2006) Neue Studienergebnisse zur Erhaltungstherapie nierentransplantierten Patienten, (<http://www.journalmed.de/newsview.php?id=14953>)
Stand: 11.10.2006
63. Juvenois A., Ghysels M., Galle C., Tielemanns C., Abramowicz D., Vereerstraeten P., Depauw L., van Herweghem J. Successful revascularization for acute renal allograft thrombosis after 32 hours of ischemia. *Nephrol Dial Transplant* (1999) 14: 199-201
64. Kamber N., Lehmann R.: Posttransplantation-Diabetes. Eine eigene Entität? *Cardiovasc* 2008. 1: 14-19
65. Kasiske B.L., Synder J.J., Gibertson D., Matas A.J. Diabetes mellitus after transplantation in the United States. *Am J Transplant*, 2003. 3: 178-185
66. Kasiske B.L., Chakkera H.A., Roel J. Explained and unexplained ischemic heart disease risk after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol*, 2000 11: 1735-1743
67. Kasiske B.L., Snyder J.J., Gilbertson D., Matas A.J. Diabetes mellitus after kidney transplantation in the US. *American Journal of Transplantation* (2003) Volume 3, Issue 2, 178-185
68. Kaufmann D., (2009), *Renal Transplantation (Medical): Differential Diagnoses & Workup*, (<http://emedicine.medscape.com/article/429314-diagnosis>)
Stand: 12.06.2009

69. Kayler L.K., Rasmussen C.S., Dyksra D.M., Ojo A.O., Port F.K., Wolfe R.A., Merion R.M. Gender Imbalance and Outcomes in Living donor Renal Transplantation in The United States. American Journal of Transplantation (2003), Vol 3, Issue 4, 452-458
70. KfH Kuratorium für Dialyse und Nierentransplantation e.V. (2009), Nierentransplantation, (<http://www.kfh-dialyse.de/nierentransplantation/index.html>)
Stand: 20.09.2007
71. Kindler J., Lipidstoffwechselstörungen, In: Innere Medizin, Dr. med. Gerd Herold (Hrsg.), Gerd Herold, Köln: Gerd Herold 2009 (S. 659-666).
72. Kindler J., Nephrologie, In: „Innere Medizin“, Dr. med. Gerd Herold (Hrsg.), Innere Medizin, Köln: Gerd Herold 2009 (S. 566-618).
73. Kirste G., Beck T., (2008) Deutsche Stiftung Organtransplantation, Nierentransplantation, (<http://www.dso.de>) Stand: 2008
74. Kitchens W.H., Uehara S., Chase C.M., Colvin R.B., Russel P.S., Madsen J.C. The changing role of natural killer cells in solid organ rejection and tolerance. Transplantation. March 2006; 6(3): 505-513
75. Kolonko A., Chudek J., Wiecek A. Prediction of the severity and outcome of acute tubular necrosis based on continuity of Doppler spectrum in the early period after kidney transplantation. Nephrol Dial Transplant (2009); 24(5):1631-1635
76. Kotanko P., Puvvey C.D., Levy J.B. Recurrent glomerulonephritis following renal transplantation. Transplantation 63 (1997) 1045-1052
77. Kraemer-Hanse H., Mayer J. (2008), Nierentransplantation, In: Chirurgie. Bruns D., Kremer B., Dürig M.(Hrsg.), Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG, 2008, 3., völlig Überarbeitete Auflage, S. 1341-1358

78. Krupnick A.S., Kreisel D., Popma S.H., Balsara K.R., Szeto W.Y., Krasinskas A.M, Riha M., Wells A.D., Turka L.A., Rosengard B.R., Mechanism of T-cell mediated endothelial apoptosis. Transplantation. Sep 27.2002; 74(6): 871-876
79. Lerma E.V., Kelly B., Agraharkar M. (2009) Acute Tubular Necrosis (<http://emedicine.medscape.com/article/238064-overview>) Stand: 28.08.2009
80. Lüllmann H., Mohr K., Hein L. (2006), Immunsystem, In: Pharmakologie und Toxikologie Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart, 2009, 16. Auflage, S.301-310
81. Magee J.C., Barr M.L., Basadonna G.P., Johnson M.R., Mahadevan S., McBride M.A., Schaubel D.E., Leichtmann A.B. Repeat Organ Transplantation in the US, 1996-2005. American Journal of Transplantation. Vol 7, Issue 31, 1424-1433
82. Maibaum M. (2002), Die Geschichte der Nierentransplantation, Inaugural Dissertation der Medizinischen Fakultät des Westfälischen Wilhelms – Universität Münster, Direktor K.H. Rahn
83. Malhorta P., Murti S., Kapur S. (2009): Immunology of Transplant Rejection, (<http://emedicine.medscape.com/article/432209-overview>) Stand 28.07.2009
84. Mange K.C, Joffe M.M., Feldman H.I. Dialysis prior to living donor kidney transplantation and rates of acute rejection. Nephrol Dial Transplant (2003). 18: 172-177
85. Materne C., Gerth J., Ott U., Gröne H.J, Wolf G. Wechsel zwischen BK-Virus Nephropathie und Abstoßung- der frustrane Verlauf einer Lebendnierenspende, Medizinische Klinik 2009. 104 (8):644-648
86. Mateu L.M.P., Calabuig A.S., Plaza L.C., Esteve A.F. Acute rejection and late renal transplant failure: Risk factors and prognosis. Nephrol Dial Transplant (2004) 19: III38-III42

87. Meier-Kriesche H.U, Ojo A.O., Leavey S.F., Hanson J.A., Leichtmann A.B., Magee J.C., Cibrik D.M., Kaplan B. Gender differences in the risk for chronic renal allograft failure. *Transplantation* 2001; 71 (2): 429-432
88. Miles A.M.V., Sumrani N., Horowitz R., Homel P., Maursky V., Markell M.S., Distant D.A., Hong J.H., Sommer B.,G., Friedmann E.A. Diabetes mellitus after renal transplantation: as deleterious as non transplant associated diabetes? *Transplantation* (1998) 15;65 (3): 380-384
89. Modlin C.S., Flechner S.M., Goormastic M., Godfarb D.A., Papajcik d., Mastroianni B., Novick A.C. Should obese patients lose weight before receiving a kidney transplant? *Transplantation* 1997; 64:599-604
90. Montori V.M., Basu A., Erwin P.J., Velosa J.A., Sherine E.G., Yogish C.K. Posttransplantation Diabetes: A systematic review of literature. *Diabetes Care*, 2002. 25 (3): 583-592
91. Morck H., Moser G., Opper E., Arzneistoffe, Pharmazeutische Zeitung Online, (<http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=2669>) Stand: 2010
92. Moreso F., Seron D., Gil-Vernet S., Riera L., Fulladosa X., Ramos R., Alsina J., Grinyo J. Donor age and delayed graft function as predictors of renal allograft survival in rejection free patients. *Nephrol Dial Transplant* (1999), 14, 930-935
93. Nagel E., Mayer J. Ethische Grundfragen zur Lebendspende, *Der Chirurg*, Vol 74, Number 6, 2003 S.530-535
94. Naumovic R., Djukanovic L., Marincovic J., Lezaic V. Effect of donor age on the outcome of living related kidney transplantation. *Transplant International* (2005), Vol 10, Issue 11, 1266-1274

95. Neipp M., Jacobs S., Jaeger M. Schwarz A., Lueck R., Gwinner W., Becker T., Klemptner J. Living kidney donors >60 years of age: is it acceptable for the donor and the recipient. *Transplant International* (2006), Vol 19, Issue 3, 213-217
96. Netzker R. (2006), Die Apoptose. In: *Biochemie*, A. Bob, K. Bob (Hrsg.), Georg Thieme Verlag, 2006, S.517-521
97. Newstead C.G. Recurrent disease in renal transplants. *Nephrol Dial Transplant* (2003) 18 (6):68-74
98. Nicholson M.L., Windmill D.C., Horsburgh T., Harris K.P.G. Influence of allograft size to recipient body-weight ratio on the long term outcome of renal transplantation. *Br J Surg* 87 (2000), 314- 319
99. Nickleit V., Hirsch H.H., Binet I.F., Gudat F., Prince O., Dalquen P., Thiel G., Mihatsch M.J. Polyomavirus Infection of renal Allograft Recipient: From latent infection to Manifest Disease. *J Am Soc Nephrol* (1999); 10:1080-1089
100. Nizze H., Kerjaschki D., Moch H., Urogenitaltrakt, Niere, In: *Pathologie*. W. Böcker, H. Denk und Ph. U. Heitz (Hrsg.), München: Urban & Fischer/Elsevier GmbH, 2004, 3., völlig überarbeitete Auflage, S. 831-867
101. Nyberg G., Blohme I., Norden G. Gender differences in a kidney transplant population. *Nephrol Dial Transplant* (1997), 12: 559-563
102. Oberleithner H., Greger R. (2005), Niere, In: *Physiologie*, P. Deetjen, E. Speckmann, J. Hescheler (Hrsg), Urban und Fischer Verlag, 2005, 4. vollständig überarbeitete Auflage
103. Oh C.K., Jeon K.O., Kim H.J., Kim S.I, Kim Y.S., Pelletier S.J. Metabolic demand and renal mass supply affecting the early graft function after living donor kidney transplantation. *Kidney Int* 67 (2005) 744-749

104. Ojo A.O., Port F.K., Held P.J., Wolfe R.A., Turenne M.N., Chung E., Mauger E.A., Leictman A.B. Inferior outcome of two-haplotype matched renal transplants in blacks : role of early rejection. *Kidney Int* 1995; 48:1592-1599
105. Oppenheimer F., Aljama P., Peinado C.A., Bustamante J.B., Albiach J.F.C., Perich L.G. The Impact of donor age on the result of renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* (2004), Vol 19, Suppl 3, iii11-iii15
106. Pellegrino B., Schmidt R. (2007): Immunsuppression (<http://emedicine.medscape.com/article/432316-overview>) Stand: 14.10.2009
107. Perez R.V., Matas A.J., Gillingham K.J., Payne W.D., Canafax M.D., Dunn D.L., Gores P.F., Sutherland D.E., Najarian J.S. Lessons learned and future hopes: three thousand renal transplants at the University of Minnesota. In. Terasaki PI, Cecka JM (eds). *Clinical Transplants* 1990; 217-231
108. Pirsch J.D., Armbrust M.J., Knechtle S.J., D'Allessandro A.M., Sollinger H.W., Heisey D.M., Beizer F.O. Obesity as a risk factor following renal transplantation. *Transplantation* 59 (1995):631-633
109. Pischon T., Shama A.M. Obesity as a risk factor in renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant* (2001) 16: 14-17
110. Ponticelli C., Moia M., Montagnino G. Renal allograft thrombosis. *Nephrol Dial Transplant* (2009) 24(5): 1388-1393
111. Prince O., Savic S., Dickenmann M., Steiger J., Bubendorff L., Mihatsch M.J. Risk factors for polyoma virus nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* (2009) 24(3): 1024-1033
112. Ramos E., Drachenberg C.B., Papadimitriou J.C, Hamze O., Fink J.C., Klassen D.K., Drachenberg R.C., Wiland A., Wali R., Cangro C.B., Schweitzer E., Bartlett

- S.T., Weir M.R. Clinical course of polyoma virus nephropathy in 67 renal transplant patients. *J Am Soc Nephrol* (2002). 13: 2145-2151
113. Randhawa P.S., Finkelstein S., Scantlebury V., Shapiro R., Vivas C., Jordan M., Picken M.M., Demetris A.J. Human polyomavirus-associated interstitial nephritis in the allograft kidney. *Transplantation* (1999) 67: 103-109
114. Rass H. (1997), *Wie neu geboren – Lebenschance Organtransplantation*. Thieme, Stuttgart New York
115. Rerolle J.P., Antoine C., Raynaud A., Beyssen B., Julia P., Duboust A., Glotz D. Successful endoluminal thrombo-aspiration of renal graft venous thrombosis. *Transplant Int* (2000) 12: 82-86
116. Robertson A.J., Nargund V., Gray D.W.R., Morris P.J. Low dose aspirin as prophylaxis against renal-vein thrombosis in renal.-transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* (2000) 15: 1865-1868
117. Rouviere O., Berger P., Beziat C., Garnier J.L., Lefrancois N., Martin X., Lyonnet D. Acute Thrombosis of renal transplant artery: graft salvage by means of intra-arterial fibrinolysis. *Transplantation* (2002) 73:403-409
118. Rubin R. The pathogenesis and clinical management of cytomegalovirus infection in the organ transplant recipient. *Curr Opin Infect Dis* 20: 399-407, 2007
119. Schena F.P., Vitko S., Wali R., Pascoe M.D., Alberu J., del Carmen Rial M., (2006). Efficacy and safety of conversion from calcineurin inhibitors to sirolimus versus continued use of calcineurin inhibitors in renal allograft recipients: 18-month results from a randomized, open label, comparative trial. *Transplantation* 82 (2006): 412-413

120. Schiel R., Heimrich S, Steiner T., Ott U., Stein G. Long term prognosis of patients after kidney transplantation: a comparison of those with or without diabetes mellitus. *Nephrology Dialysis Transplantation* 20 (2005) 611-617
121. Schild H.J., Förstermann U., Immunpharmakologie und Pharmakotherapie entzündlich-rheumatischer Erkrankungen. In: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 10. überarbeitete Auflage (2009), Aktories, Förstermann, Hofmann, Starke (Hrsg.), Elsevier GmbH, Urban und Fischer Verlag, 89333 München, 2009, 10. überarbeitete Auflage, 357-394
122. Schmaderer C., Lutz J., Stangl M., Heeman U. Ischämie/Reperfusionsschaden nach Nierentransplantation. *TransplantatLinc*, 2005. 10:15-25
123. Schwarznau A., Einflussfaktoren auf Transplantatüberleben und Transplantatfunktion nach Nierenlebenspende: verwandte versus nicht-verwandte Spende, Inaugural-Dissertation zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades der 2006, Technische Universität München
124. Shah T., Kasravi A., Huang E., Hayashi R., Young B., Cho Y.W., Bunnapradist S. Risk factors for development of new onset diabetes mellitus after kidney transplantation. *Transplantation* (2006). 82(12):1673-1676
125. Smits J.M.A., van Houwelingen H.C., De Meester J., le Cessie S., Persijn G.G., Claas F.H.J., Frei U. Permanent detrimental effect of non-immunological factors on long term renal allograft survival: a parsimonious model of time dependency. *Transplantation* (2000) 70:317-323
126. Stahlmann R., Lode H. Antibiotika und Chemotherapeutika – antiinfektiöse Therapie. In: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, Aktories, Förstermann, Hofmann, Starke (Hrsg.), Elsevier GmbH, Urban und Fischer Verlag, 89333 München, 2009, 10. überarbeitete Auflage (357-394)

127. Stangl M.J, Chirurgische Klinik und Poliklinik, Klinikum Rechts der Isar der TUM, Nierenlebendspende, (<http://www.transplantation.med.tu-muenchen.de/therapie/transplantation/niere/nierenlebendspende.html#a2>) Stand: 2010
128. Stangl M.J., (2005), Informationen zur Lebendnierenspende, München: Transplantationszentrum der Technischen Universität München
129. Subramaniam M., Edwards R., Osman H., Revascularization of kidney allograft after renal artery occlusion secondary angioplasty. Prog Transplant (2007) 17: 177-179
130. Sumrani N., Cacciarelli T.V., Georgi B., Daskalakis P., Miles A.M., Goldberg K., Hong J.H., Sommer B.G. Contribution of acute rejection to renal allograft loss from chronic rejection. Transplant Proc 1993; 25:2259-2260
131. Trofe J., Roy- Chaudhury P., Gordon J., Wadih G., Maru D., Cardi M.A., Succop P., Alloway R.R, Khalli K., Woodle E.S. Outcomes of patients with rejection post-polyomavirus nephropathy. Transplant Proc (2005) 37:942-944
132. Williams J.W, Javaaid B., Kalambi P.V., Gillen D., Harland R., Thistlewaite J.R., Garfinkel M., Foster P., Atwood W., Millis J.M., Meehan S.M., Josephson M.A. Leflunomide for polyomavirus type BK nephropathy. N Engl J Med 352:1157-1158

9. Abbildungsverzeichnis

Mit Ausnahme der unten aufgeführten Abbildungen/Grafiken wurden alle Abbildungen/Grafiken eigens für diese Dissertation erstellt (Autor: Anton Wolf).

a. Freiburger Protokoll Die ABO-inkompatible Lebendspende

Universitätsklinikum Freiburg (2009),

<http://www.uniklinik->

[freiburg.de/nephrologie/live/Transplantationszentrum/ABOinkompLS.html](http://www.uniklinik-freiburg.de/nephrologie/live/Transplantationszentrum/ABOinkompLS.html)) Stand 11/2009

b. Grafik Transplantatempfänger – Schematischer Situs der Transplantatniere

Universitätsklinikum Regensburg

<http://www.uniklinikum-regensburg.de/imperia/md/images/patienten2/tx->

[zentrum/opablauf2.jpg](http://www.uniklinikum-regensburg.de/imperia/md/images/patienten2/tx-zentrum/opablauf2.jpg)) Stand 2008

c. Decoy Cells

Glatz K., Willi N., Glatz D., Barascud A., Grilli B., Herzog M., Dalquen P., Feichter G.,

Gassner T., Sulser T., Bubendorf L.

http://www.medscape.com/viewarticle/541509_3) Stand: 08.03.2006

