

# Retrospektive Untersuchung der initialen Nierentransplantationsbiopsien post reperfusionem am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München

Juan Carlos Torrez

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

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitz: Prof. Dr. Lars Mägdefessel

Prüfer\*innen der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Christoph Schmaderer
2. Priv.-Doz. Dr. Volker Aßfalg

Die Dissertation wurde am 07.12.2021 bei der Technischen Universität München eingereicht  
und durch die Fakultät für Medizin am 12.07.2022 angenommen.

## **Inhaltsverzeichnis**

<b>1. Einleitung .....</b>	<b>1</b>
1.1. Nierentransplantation bei terminaler Niereninsuffizienz.....	2
1.2. Organmangel und dessen Konsequenz.....	2
1.3. Allokation von Spendernieren .....	4
1.4. Ursachen für ein vermindertes Transplantatüberleben und das Auftreten einer verzögerten Transplantatfunktion .....	5
1.5. Basisbiopsien .....	9
1.5.1. Definition .....	9
1.5.2. Bedeutung der Basisbiopsie.....	10
1.5.3. Histologische Läsionen .....	12
1.5.3.1. Glomerulosklerose .....	13
1.5.3.2. Interstitielle Fibrose und tubuläre Atrophie (IF/TA) .....	13
1.5.3.3. Arteriosklerose .....	14
1.5.3.4. Akute Tubulusnekrose (ATN) .....	15
1.6. Zielsetzung der Arbeit .....	16
<b>2. Material und Methoden .....</b>	<b>17</b>
2.1. Design der retrospektiven Analyse .....	17
2.2. Datenerfassung.....	18
2.2.1. Datenerfassung der Empfänger .....	18
2.2.2. Datenerfassung der Spender .....	18
2.2.3. Erhobene Verlaufsparmeter .....	19
2.3. Basisbiopsien .....	20
2.3.1. Histopathologische Graduierung der untersuchten Läsionen .....	20
2.3.1.1. Glomerulosklerose .....	20
2.3.1.2. Interstitielle Fibrose und tubuläre Atrophie (IF/TA) .....	20
2.3.1.3. Arteriosklerose .....	21
2.3.1.4. Akute Tubulusnekrose (ATN) .....	21
2.4. Statistik .....	22

<b>3. Ergebnisse .....</b>	<b>23</b>
3.1. Demographie der Kohorte.....	23
3.1.1. Charakteristika der Nierenspendenempfänger.....	23
3.1.2. Charakteristika der Nierenspender.....	26
3.2. Basisbiopsien .....	27
3.2.1. Übersicht der histologischen Läsionen in den Basisbiopsien.....	27
3.3. Assoziationen zwischen den histologischen Läsionen und der verzögerten Transplantatfunktion (DGF) .....	31
3.4. Korrelation der Spendercharakteristika und der Ischämiezeit mit der Basisbiopsie.....	35
3.5. Assoziation zwischen den klinischen Spender- und Empfängercharakteristika und dem Transplantatversagen .....	36
3.5.1. Transplantatversagen innerhalb des ersten Jahres nach Transplantation .....	36
3.5.2. Transplantatversagen innerhalb des gesamten Beobachtungszeitraumes nach Transplantation.....	37
3.6. Assoziation zwischen den histologischen Läsionen der Basisbiopsien und dem Transplantatversagen .....	41
3.6.1. Transplantatversagen innerhalb des ersten Jahres nach Transplantation .....	41
3.6.2. Transplantatversagen innerhalb des gesamten Beobachtungszeitraumes nach Transplantation.....	43
3.7. Multivariate Cox-Regressionsanalyse der einzelnen histologischen Läsionen der Basisbiopsien für das Transplantatversagen.....	46
3.7.1. Multivariate Cox-Regressionsanalyse für das Transplantatversagen innerhalb des ersten Jahres nach Transplantation .....	46
3.7.1.1 Glomerulosklerose.....	46
3.7.1.2. Interstitielle Fibrose und tubuläre Atrophie (IF/TA).....	47
3.7.1.3. Akute Tubulusnekrose (ATN) .....	47
3.7.2. Multivariate Cox-Regressionsanalyse für das Transplantatversagen über den gesamten Zeitraum .....	48
3.7.2.1. Glomerulosklerose.....	49

3.7.2.2. Interstitielle Fibrose und tubuläre Atrophie (IF/TA) .....	50
<b>4. Diskussion .....</b>	<b>51</b>
4.1. Demographie der Nierenspendenempfänger und Nierenspender .....	51
4.2. Assoziation zwischen den klinischen Spender- und Empfängercharakteristika und dem Transplantatversagen .....	52
4.3. Assoziation zwischen den untersuchten histologischen Läsionen und dem Auftreten einer DGF sowie dem Transplantatversagen .....	54
4.3.1. Glomerulosklerose .....	55
4.3.2. Interstitielle Fibrose und tubuläre Atrophie .....	56
4.3.3. Arteriosklerose .....	57
4.3.4. Akute Tubulusnekrose.....	57
4.4. Stärken und Limitationen der Arbeit.....	59
4.5. Ausblick.....	62
<b>5. Zusammenfassung .....</b>	<b>64</b>
<b>6. Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>66</b>
<b>7. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>68</b>
7.1. Abbildungsverzeichnis .....	68
7.2. Tabellenverzeichnis .....	70
<b>8. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>72</b>
<b>9. Anhang .....</b>	<b>82</b>
<b>Danksagung .....</b>	<b>84</b>

### 1. Einleitung

In Deutschland besteht ein Missverhältnis zwischen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz auf der aktiven Warteliste und den verfügbaren Spendernieren (Deutsche Stiftung Organtransplantation, 2020; Eurotransplant International Foundation, 2020). In den letzten Jahrzehnten konnte als Reaktion auf den Organmangel eine Ausweitung des Spenderkreises mit erweiterten Kriterien für die Akzeptanz von älteren und teilweise vorerkrankten Nierenspendern beobachtet werden (Coemans et al., 2018). Diese Ausweitung der Spenderkriterien geht mit einer Abnahme der Qualität der Spendernieren und einem prognostisch reduzierten Transplantatüberleben einher (Legendre, Canaud, & Martinez, 2014).

Die Identifikation von Risikofaktoren für ein prognostisch schlechtes Transplantatergebnis ist entsprechend von hoher klinischer Relevanz. Neben der Beurteilung von klinischen Kriterien des Spenders, kann auch eine Biopsie der Spenderniere zum Zeitpunkt der Transplantation Aufschluss über dessen Qualität liefern (Amann, Büttner, Benz, & Schöcklmann, 2011). Diese sogenannten Basisbiopsien können zu verschiedenen Zeitpunkten während des Transplantationsprozesses entnommen werden. Die Bedeutung der Basisbiopsie sowie deren prädiktiver Wert für den Transplantationserfolg wird in der Literatur jedoch kontrovers diskutiert (Naesens, 2016; C. J. Wang, Wetmore, Crary, & Kasiske, 2015).

Am Klinikum rechts der Isar (KrdI) der Technischen Universität München wird als Standardprozedere zehn Minuten nach Reperfusion der transplantierten Niere eine Basisbiopsie als Referenz für das klinische Management im Verlauf gewonnen. In dieser Arbeit soll untersucht werden, ob die histologischen Läsionen in den post reperfusionem entnommenen Basisbiopsien und insbesondere der Ischämie-Reperfusionsschaden mit seinen entsprechenden histologischen Merkmalen einen prädiktiven Wert für das Transplantationsergebnis in unserer Kohorte darstellt.

### **1.1. Nierentransplantation bei terminaler Niereninsuffizienz**

Die Nierentransplantation (NTx) bezeichnet die operative Übertragung einer Niere von einem in ein anderes Individuum. Hierbei wird zwischen einer Lebend- und Postmortalspende unterschieden. Die NTx stellt die Therapie der Wahl bei terminaler Niereninsuffizienz dar. Die terminale Niereninsuffizienz ist dabei definiert als irreversibler Verlust der exkretorischen (glomerulären und tubulären) sowie inkretorischen (endokrinen) Nierenfunktion und stellt nach Klassifikation der unabhängigen und gemeinnützigen Organisation Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) das letzte der fünf Stadien einer chronischen Nierenkrankheit dar mit der Definition einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) von  $<15 \text{ mL/min/1.73 m}^2$  (Stevens & Levin, 2013). Bei einer terminalen Niereninsuffizienz ist die Einleitung eines Nierenersatzverfahrens notwendig - entweder durch das apparative Verfahren der Dialyse oder durch die Transplantation. Dabei führt letztere zu einer deutlich erhöhten Lebensqualität und Lebenserwartung im Vergleich zu apparativen Nierenersatzverfahren (Protzel, Führer, & Hakenberg, 2015; Wolfe et al., 1999). Auch ökonomisch betrachtet handelt es sich bei der NTx langfristig um die Therapie der Wahl im Gegensatz zur Dialyse (Jensen, Sorensen, & Petersen, 2014; Silva, Caulliraux, Araujo, & Rocha, 2016). Allerdings wurden z.B. im Jahr 2019 in Deutschland mehr als 70.000 Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz ambulant kontinuierlich mit einem Dialyseverfahren behandelt (Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen, 2020b) bei nur 2132 durchgeführten Transplantationen (Deutsche Stiftung Organtransplantation, 2020). Grund hierfür ist der ausgeprägte Organmangel, auf den im folgenden Kapitel eingegangen werden soll.

### **1.2. Organmangel und dessen Konsequenz**

Die Jahresberichte 2019 der Deutschen Stiftung Organtransplantation sowie der internationalen Stiftung Eurotransplant zeigen eine große Diskrepanz zwischen der Anzahl an verfügbaren Spendernieren und Patienten auf der aktiven Warteliste in Deutschland und Europa (Deutsche Stiftung Organtransplantation, 2020; Eurotransplant International Foundation, 2020), welche den Bedarf an Spendernieren bei weitem nicht decken kann.

In Deutschland standen zum Stichtag 31.12.2019 7148 transplantable Patienten auf der aktiven Warteliste, während im gesamten Verlauf des Jahres 2019 nur 2132 NTx durchgeführt werden konnten (1612 Postmortal- und 520 Lebensspenden). Die Anzahl der Neuanmeldungen war im Jahr 2019 mit 2799 höher als die Anzahl der Transplantationen, was zu einer Zunahme des Ungleichgewichtes und einer Fortsetzung des Trends der letzten Jahre führte (Deutsche Stiftung Organtransplantation 2020; Eurotransplant International Foundation, 2020).

Die Auswertung der Daten von Eurotransplant zeigt, dass ein nicht geringer Anteil der Patienten auf der Warteliste verstirbt, bevor die notwendige NTx stattfinden kann. Innerhalb von drei Jahren nach Aufnahme auf die Warteliste verstarben acht Prozent (%) der Patienten im Beobachtungszeitraum von 2012 bis 2016 (Eurotransplant International Foundation, 2020). Allein in Deutschland waren es im Jahr 2019 343 Personen, die auf eine Spenderin gewartet haben (Deutsche Stiftung Organtransplantation, 2020).

In den letzten Jahrzehnten konnte als Reaktion auf den Organmangel eine Ausweitung und Veränderung der Charakteristika der Postmortalspender beobachtet werden. Während 1986 das durchschnittliche Spenderalter im Eurotransplant-Verbund noch bei 39 Jahren lag, zeigte sich 2015 ein durchschnittliches Spenderalter von 54 Jahren (Coemans et al., 2018). Im gleichen Zeitraum kam es darüber hinaus auch zu einem erheblichen Anstieg von Spendern mit erweiterten Spenderkriterien (engl. Expanded Criteria Donor, ECD) (Coemans et al., 2018). Hierunter versteht man den Einschluss von Nieren von Spendern mit einem Alter von > 60 Jahren oder Spendern zwischen 50 und 59 Jahren und weiteren zwei von drei Komorbiditäten wie arterieller Hypertonie, einem terminalen Serumkreatinin von > 1,5 mg/dl oder einer cerebrovaskulären Todesursache (Port et al., 2002). Spender, die keine der Kriterien aufweisen, werden als Standard Criteria Donor (SCD) bezeichnet. Auch in anderen Ländern wie beispielsweise den Vereinigten Staaten von Amerika (USA) zeichnet sich ein ähnliches Bild wie im Eurotransplant-Verbund ab (Hart et al., 2020). Die Ausweitung der Spenderkriterien und die damit einhergehende Abnahme der Qualität der

Spendernieren hat jedoch einen negativen Einfluss auf das Transplantatüberleben (Legendre et al., 2014), was in Kapitel 1.4. detailliert beschrieben wird.

### **1.3. Allokation von Spendernieren**

Bei terminaler Niereninsuffizienz kann unter Voraussetzung der Erfüllung der Kriterien entsprechend den Richtlinien der Bundesärztekammer zur Organtransplantation eine Aufnahme auf die Warteliste für ein Spenderorgan erfolgen (Richtlinien zur Organtransplantation, 2021). Als Ausschlusskriterien gelten folgende Faktoren, die das Operationsrisiko erheblich erhöhen oder den längerfristigen Erfolg der Transplantation in Frage stellen: Nicht kurativ behandelte bösartige Erkrankungen, soweit sie nicht der Grund für die Transplantation sind, klinisch manifeste oder durch Immunsuppression erfahrungsgemäß sich verschlimmernde Infektionserkrankungen, schwerwiegende Erkrankungen anderer Organe, vorhersehbare schwerwiegende operativ-technische Probleme (Richtlinien zur Organtransplantation, 2021).

Es existieren, wie in Abschnitt 1.1. bereits erwähnt, zwei Arten von Nierenspenden: Die Lebend- und die Postmortalspende. Die Lebendspende ist in Deutschland nach dem Transplantationsgesetz streng geregelt und nur zulässig „zum Zwecke der Übertragung auf Verwandte ersten oder zweiten Grades, Ehegatten, eingetragene Lebenspartner, Verlobte oder andere Personen, die dem Spender in besonderer persönlicher Verbundenheit offenkundig nahestehen“ (Transplantationsgesetz Deutschland, 2021). Die Lebendspende erfolgt entsprechend direkt und wird in der Regel lokal an einem Ort durchgeführt.

Die Allokation einer postmortal gespendeten Niere erfolgt in Deutschland über die internationale Stiftung Eurotransplant. Eurotransplant ist verantwortlich für die Zuteilung von Spenderorganen in acht europäischen Ländern (Belgien, Deutschland, Kroatien, Luxemburg, Niederlande, Österreich, Ungarn und Slowenien) und arbeitet eng mit nationalen Organspende-Organisationen, Transplantationszentren, Laboratorien und Krankenhäusern zusammen. Primär werden Spendernieren nach dem Standardallokationsverfahren vergeben (Heemann & Renders, 2018). Hierbei handelt es sich um das sogenannte Eurotransplant Kidney Allocation System (ETKAS), welches auf einem Punktesystem basiert unter Berücksichtigung des



Grades der Übereinstimmung der Gewebemerkmale (siehe Kapitel 1.4.), der Wartezeit des Empfängers sowie der erwarteten Ischämiezeit, welche definiert ist als die Zeit zwischen der Kälteperfusion der Spenderniere im Rahmen der Explantation und dem Beginn der venösen Anastomose im Empfänger (Khan, Ahmad, Serageldeen, & Fourtounas, 2019). Somit ist letztere hauptsächlich bedingt durch die geographische Distanz zwischen dem Explantations- und Implantationsort der Spenderniere. Eurotransplant koordiniert neben dem Standardverfahren auch Sonderverfahren für die Allokation für hochimmunisierte Patienten sowie ein Zentrumsangebot für Spendernieren, die beispielsweise aufgrund einer Einschränkung der Organqualität per Standardallokation nicht vergeben werden konnten. Aufgrund der Alterszunahme sowohl der Spender als auch der Empfänger wurde am 04. Januar 1999 das European Senior Program (ESP) als weiteres Sonderverfahren implementiert. Hierbei werden Nieren von postmortalen Spendern, die über 65 Jahre alt sind, Patienten zugewiesen, die ebenfalls 65 Jahre oder älter sind. Eine gleichzeitige Allokation via ETKAS oder ESP ist nicht möglich, sodass sich Empfänger im Alter über 65 Jahren entscheiden müssen, an welchem Programm sie teilnehmen möchten (Heemann & Renders, 2018). Dieser Entscheidung muss ein Abwägen der Vor- und Nachteile vorausgehen. Ein erhöhtes Spenderalter gilt als allgemein bekannter Risikofaktor für einen reduzierten Transplantationserfolg (siehe Kapitel 1.4), jedoch konnte durch das ESP die kalte Ischämiezeit signifikant reduziert (Fritsche et al., 2003) und vergleichbare Ergebnisse bezogen auf das Überleben der Patienten und der Transplantate erzielt werden (Fabrizii et al., 2005).

### **1.4. Ursachen für ein vermindertes Transplantatüberleben und das Auftreten einer verzögerten Transplantatfunktion**

Das Versterben mit einem funktionierendem Nierentransplantat aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse stellt die Hauptursache für den Verlust eines Transplantats dar (El-Zoghby et al., 2009). Im Folgenden soll jedoch hauptsächlich auf die Risikofaktoren für das todeszensierte Transplantatversagen eingegangen werden.

Ein terminales Transplantatversagen bedeutet für die Patienten eine Rückkehr an die Dialyse sowie eine erneute Anmeldung auf der Warteliste für ein neues Spenderorgan. Die Raten an Transplantatversagen im Eurotransplant-Verbund beziffern sich

innerhalb des ersten Jahres auf 8% und innerhalb der ersten fünf Jahren auf 15,6% (Coemans et al., 2018). Zahlen aus den USA zeigen, dass 12% der Patienten auf der Warteliste bereits auf eine wiederholte NTx warten (El-Husseini et al., 2017). Der in Kapitel 1.2. beschriebene Organmangel verschärft die Situation. Entsprechend ist die Identifizierung von Risikofaktoren für ein vermindertes Transplantatüberleben von hoher klinischer Relevanz und es existieren zahlreiche Studien, die spender- und transplantationsbezogene sowie empfängerspezifische Faktoren in diesem Zusammenhang untersucht haben.

Die Qualität der Spenderniere wird primär durch Eigenschaften des Spenders bestimmt, wobei ein höheres Alter des Spenders allgemein als einer der wichtigsten Risikofaktoren für ein schlechteres Überleben von Nierentransplantaten angesehen wird (Dayoub, Cortese, Anžič, Grum, & de Magalhães, 2018; Moers, Kornmann, Leuvenink, & Ploeg, 2009; Rao et al., 2009; Veroux et al., 2012). Neben Vorerkrankungen des Spenders wie Diabetes mellitus oder arterieller Hypertonie konnten auch erhöhte Serumkreatinin-Werte von über 1,5 mg/dl zum Zeitpunkt der Entnahme des Spenderorganes sowie eine cerebrovaskuläre Todesursache des Spenders mit einem verminderten Transplantatüberleben assoziiert werden (Bendersky et al., 2019; Port et al., 2002). Transplantatnieren von Lebendspendern haben im Vergleich zu solchen von Postmortalspendern bessere Langzeitergebnisse bezogen auf das Überleben sowie die Funktion (Legendre et al., 2014). Dies liegt daran, dass für eine Lebendspende meist nur überdurchschnittlich gesunde Spender mit normaler Nierenfunktion akzeptiert werden (Öllinger, Ritschl, Dziodzio, & Pratschke, 2020).

Neben klinischen Charakteristika der Spender konnten auch transplantationsbezogene Faktoren identifiziert werden, welche einen negativen Einfluss auf das Transplantatüberleben haben.

Insbesondere wird der kalten Ischämie und dem aus ihr resultierenden Ischämie-Reperfusionsschaden ein hoher Stellenwert zugeschrieben (Peters-Sengers et al., 2019; van der Vliet & Warlé, 2013). Eine Studie konnte zeigen, dass jede zusätzliche Stunde der kalten Ischämiezeit zu einer weiteren Verschlechterung der Prognose für

das Langzeitüberleben der Spenderniere führte (Debout et al., 2015). Klinisch manifestiert sich der Ischämie-Reperfusionsschaden darüber hinaus häufig als verzögerte Transplantatfunktion (Delayed Graft Function, DGF) (Helanterä, Ibrahim, Lempinen, & Finne, 2020; Liu, Cheng, & Huang, 2021). Die DGF ist hierbei definiert als Notwendigkeit einer oder mehrerer Dialysen innerhalb der ersten sieben Tage nach der Transplantation (Bahl, Haddad, Dato, & Qazi, 2019). Sie gilt als häufige Frühkomplikation nach NTx mit Raten von bis zu 50% (Cavaillé-Coll et al., 2013) und wurde in einigen Studien als unabhängiger Faktor für ein erhöhtes Risiko für ein Transplantatversagen identifiziert (Butala, Reese, Doshi, & Parikh, 2013; Ojo, Wolfe, Held, Port, & Schmourer, 1997; Troppmann et al., 1995). In der Literatur konnten für das Auftreten einer DGF neben der bereits erwähnten kalten Ischämie weitere Risikofaktoren ermittelt werden: Adipositas des Empfängers, das Alter des Nierenspenders sowie eine Postmortalspende nach Herztod (Irish, Ilesley, Schnitzler, Feng, & Brennan, 2010; Nicoletto et al., 2014). Neben der Langzeitfolge im Sinne einer reduzierten Überlebenszeit der Spenderniere zieht das Auftreten einer DGF auch kurzfristig klinische Konsequenzen nach sich, wie die Notwendigkeit von Dialysen, eine erhöhte Morbidität, eine verlängerte Hospitalisationsdauer sowie erhöhte Kosten (Legendre et al., 2014).

Bei der Vergabe von postmortalen Spendernieren im Standardallokationsverfahren ETKAS berücksichtigt Eurotransplant die Übereinstimmung der Gewebemerkmale zwischen Spender und Empfänger. Die immunogenetische Kompatibilität des Spenders und Empfängers, welche bestimmt wird durch das humane Leukozytenantigen (HLA)-System, gilt als wichtige Voraussetzung einer erfolgreichen Transplantation. Die HLA-Antigene stellen polymorphe Zelloberflächenmoleküle dar und werden aufgrund struktureller und funktioneller Besonderheiten in HLA-Klasse-I- und HLA-Klasse-II-Moleküle unterschieden. In der Transplantationsmedizin wird eine Übereinstimmung des Empfängers mit dem Spender in den HLA-Antigenen angestrebt und bei fehlender Übereinstimmung in den HLA-A, -B und -DR- Antigenen als HLA-Mismatch (Nichtübereinstimmung) angegeben (Müller & Müller, 2009). Ein hohes Mismatch zwischen Spender und Empfänger ist mit einer verkürzten Überlebenszeit der Transplantatnieren, einer erhöhten Sensibilisierung durch Ausbildung von spender-spezifischen Antikörpern sowie erhöhten Dosen von Immunsuppressiva und den

daraus resultierenden Nebenwirkungen (beispielsweise lebensbedrohlichen Infektionen oder Ausbildung einer chronischen Transplantatnephropathie durch die Nephrotoxizität der Calcineurin-Inhibitoren) vergesellschaftet (Foster, Dahhou, Zhang, Platt, & Hanley, 2013; Legendre et al., 2014; Süsal & Opelz, 2013). Patienten auf der Warteliste werden regelmäßig zur Bestimmung des Ausmaßes einer möglichen vorbestehenden Alloimmunisierung auf das Vorhandensein von Anti-HLA-Antikörpern getestet. Dies wird über den prozentualen Nachweis von Panel-reaktiven Antikörpern (PRA) angegeben, welche letztlich Aufschluss geben über die Wahrscheinlichkeit, einen HLA-kompatiblen Spender für Transplantationskandidaten zu finden (Lan et al., 2021). Der Nachweis von PRA konnte als Risikofaktor für ein vermindertes Transplantatüberleben bestimmt werden (Lim, Chapman, & Wong, 2015). Die Berücksichtigung von immunologischen Faktoren ist aufgrund der mit ihnen assoziierten humoralen und zellulären Abstossreaktionen von hoher Bedeutung, da diese im Kurz- und Langzeitverlauf einen negativen Prädiktor für das Transplantatüberleben darstellen (Clayton, McDonald, Russ, & Chadban, 2019; de Souza et al., 2014).

Auf Seiten des Empfängers einer Nierenspende konnten ebenfalls Risikofaktoren identifiziert werden. Auch hier spielt das Alter eine wichtige Rolle. So konnte gezeigt werden, dass Empfänger mit einem Alter von über 65 Jahren im Vergleich zu jüngeren Empfängern nach fünf Jahren mit 60,9% versus 71,3% ein schlechteres Transplantatüberleben aufweisen (Knoll, 2013). Zudem konnte auch die Dialyse vintage, definiert als die Dauer der Dialyse vor der Transplantation, als unabhängiger negativer Prädiktor für das Transplantatüberleben identifiziert werden (Legendre et al., 2014; Meier-Kriesche & Schold, 2005). Das Wiederauftreten der Nierenerkrankung, die initial zur Niereninsuffizienz beim Empfänger geführt hat, kann zu einem Transplantatversagen im Langzeitverlauf führen (Canaud et al., 2012), ebenso wie aktives Rauchen oder kardiovaskuläre Erkrankungen des Empfängers (Legendre et al., 2014; Nourbala, Nemati, Rostami, & Einollahi, 2011; Sung, Althoen, Howell, Ojo, & Merion, 2001).

Aufgrund der Vielzahl von Risikofaktoren für ein vermindertes Transplantatüberleben wurde in der Vergangenheit versucht anhand prognostischer Kriterien eine qualitative

Einteilung der Spendernieren vornehmen zu können. Hierbei werden die Spendernieren in Standard und Expanded Criteria Donor (ECD und SCD) eingeteilt, wie bereits in Kapitel 1.2. beschrieben. In der Originalpublikation von Port et al. aus dem Jahr 2002 wurde ein 1,7-fach erhöhtes Risiko eines Transplantatversagens für Spendernieren von ECD im Gegensatz zu SCD beschrieben. Nachfolgende Studien anderer Autoren konnten ebenfalls einen negativen Einfluss auf das Transplantatüberleben bestätigen (Foroutan et al., 2019; Querard et al., 2016). Eine ECD-Niere stellt aber insbesondere in Regionen mit langen Wartezeiten im Vergleich zum Verbleiben an der Dialyse einen Überlebensvorteil für terminal niereninsuffiziente Patienten dar (Merion et al., 2005).

Neben der Berücksichtigung von klinischen Risikofaktoren besteht auch die Möglichkeit einer direkten Beurteilung der Qualität einer Spenderniere anhand der Histologie durch eine Basisbiopsie, welche im folgenden Kapitel beschrieben wird.

### 1.5. Basisbiopsien

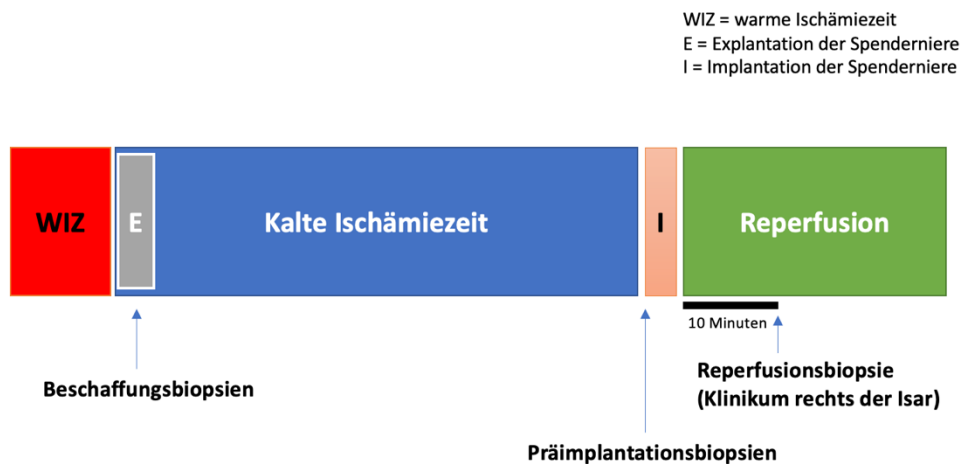
#### 1.5.1. Definition

Zur Beurteilung einer Spenderniere eignet sich die Durchführung einer sogenannten Basisbiopsie. Hierunter versteht man die Entnahme von Gewebeproben aus der Spenderniere, welche mit Hilfe einer Hohlnadelpunktion, Stanzinstrumenten oder Biopsiesonden entnommen werden (Luciano & Moeckel, 2019). In Hinblick auf die Entnahme einer Basisbiopsie kann der Prozess der NTx schematisch in drei Phasen (**Abbildung 1**) gegliedert werden (Naesens, 2016):

1. Die Explantationsphase beinhaltet die warme Ischämie und die daraus resultierende warme Ischämiezeit (WIZ), welche definiert ist als Zeitspanne zwischen der Unterbrechung der Nierendurchblutung im Spenderkörper und dem Beginn der initialen Kälteperfusion der Niere (Kamińska et al., 2016). Während der Explantationsphase gewonnene **Beschaffungsbiopsien** spiegeln primär die histologischen und molekularen Ausgangsmerkmale des Spenders inklusive der Schäden der agonalen Phase bei Postmortalspendern wider.

2. Die Phase der kalten Ischämie ist definiert als die Zeitspanne zwischen dem Beginn der Kälteperfusion und der Anastomosierung des Transplantates an den Blutkreislauf des Empfängers (Placona et al., 2021). Das Transplantat wird im Sinne einer protektiven Hypothermie zur Verringerung der Geschwindigkeit temperaturabhängiger, chemischer Reaktionen gekühlt (Moers, Smits, et al., 2009). Eine **Präimplantationsbiopsie** wird kurz vor der Implantation gewonnen und spiegelt neben den zuvor genannten Ausgangsmerkmalen des Spenders auch die Schäden der kalten Ischämie durch die Lagerung und den Transport wider. Die kalte Ischämiezeit ist bei Lebendspendernieren bei gleichem Ex- und Implantationsort in der Regel minimal.

3. Während der Reperfusionphase nach Anastomosierung der Spenderniere gewonnene **Reperusionsbiopsien** spiegeln zusätzlich den Ischämie-Reperfusionsschaden sowie etwaige Alloimmunphänomene wider.



**Abbildung 1:** Schematische Darstellung der verschiedenen Zeitpunkte zur Durchführung einer Nierentransplantat-Basisbiopsie in Bezug auf die warme Ischämiezeit (WIZ), die kalte Ischämiezeit und Reperfusion im Rahmen der Ex- und Implantation einer Spenderniere.

## 1.5.2. Bedeutung der Basisbiopsie

Basisbiopsien werden aus theoretischen sowie praktischen Gründen weltweit in Transplantationszentren zu verschiedenen Zeitpunkten angefertigt. Die Bedeutung

von Basisbiopsien wird dabei diskutiert (Naesens, 2016; C. J. Wang et al., 2015). So dienen in den USA Beschaffungsbiopsien und die daraus gewonnenen Informationen über die Qualität des Organs insbesondere der Zuordnung und Verwerfung von Spendernieren. Dort wird bei circa der Hälfte aller Spendernieren eine Beschaffungsbiopsie angefertigt und bei Spendern über 65 Jahre sogar in bis zu 85% der Fälle. In 43% der Fälle war eine Basisbiopsie die Entscheidungsgrundlage für die Ablehnung der Spenderniere bei Spendern über 50 Jahren (Cecka, Cohen, Rosendale, & Smith, 2006). Mit 38% stellt die Beschaffungsbiopsie den häufigsten Grund für das Ablehnen einer Spenderniere in den USA dar, wie eine große Registerstudie mit Auswertung von über 200.000 Postmortalspenden zwischen 2000 und 2015 zeigen konnte (Mohan et al., 2018). Im Eurotransplant-Verbund werden hingegen nur selten Beschaffungsbiopsien durchgeführt (Hopfer & Kemény, 2013). Das Verwerfen einer Spenderniere aufgrund der histologischen Informationen einer Beschaffungsbiopsie ist nicht unumstritten. Die Auswertung der histologischen Befunde von 83 Nierenpaaren, von denen eine verworfen und die andere transplantiert wurde, zeigte eine hohe Übereinstimmung der Biopsiebefunde und lässt vermuten, dass viele adäquate Spendernieren unnötigerweise verworfen werden (Kasiske et al., 2014).

Die Präimplantationsbiopsie wird im Gegensatz zur Beschaffungsbiopsie nicht für die Zuordnung oder Verwerfung, sondern primär als Referenz-Basisbiopsie für allfällige Nachbiopsien im weiteren klinischen Verlauf verwendet (Naesens, 2016). Die Mehrheit an publizierten Studien, die den Einfluss der histologischen Läsionen in Basisbiopsien auf das Transplantatversagen und das Auftreten einer DGF untersucht haben, wurde mit Präimplantationsbiopsien durchgeführt (C. J. Wang et al., 2015). Reperusionsbiopsien werden in der Regel ebenfalls als Referenzbiopsien für den weiteren klinischen Verlauf intraoperativ nach der Anastomosierung und Reperfusion der Spenderniere entnommen. Ein definierter Zeitpunkt für die Entnahme einer intraoperativen Reperusionsbiopsie ist in der Literatur nicht gegeben. Im Gegensatz zu Beschaffungsbiopsien und Präimplantationsbiopsien ist die Literatur für Reperusionsbiopsien deutlich limitierter. Der Einfluss des Ischämie-Reperusionsschadens, insbesondere bei Reperusionsbiopsien, sowie dessen klinische Aussagekraft für das Transplantatüberleben ist offen (Naesens, 2016). Allen

Basisbiopsien ist gemein, dass sie als Referenzbiopsien für den Vergleich mit späteren Biopsien dienen können (Hopfer & Kemény, 2013).

Eine Reihe von Studien hat den Einfluss der im nachfolgenden Kapitel 1.5.2. beschriebenen histologischen Läsionen in Basisbiopsien auf das Transplantatergebnis untersucht. Eine systematische Übersichtsarbeit von Wang et al. konnte in diesem Zusammenhang zeigen, dass sowohl für die Glomerulosklerose, die interstitielle Fibrose und tubuläre Atrophie, die Arteriosklerose als auch für die akute Tubulusnekrose sehr heterogene Ergebnisse bestehen in Bezug auf die Prädiktion des Transplantatversagens, des Auftretens einer DGF sowie der Nierenfunktion (C. J. Wang et al., 2015). Auch aktuellere Studien, die nach dem Erscheinen des Reviews veröffentlicht wurden, zeigen ein uneinheitliches Bild bezüglich des Zusammenhanges zwischen den genannten Endpunkten und den histologischen Läsionen in Basisbiopsie (A. L. Lee et al., 2016; Liapis et al., 2017; Mohan et al., 2017; Opong, Farber, Chervoneva, & Martinez Cantarin, 2016; Traynor et al., 2017).

### **1.5.3. Histologische Läsionen**

Die Bewertung einer Biopsie sollte einem standardisierten Ablauf folgen mit Beschreibung der Qualität der Biopsie durch die Anzahl der erfassten Glomerula und Arterien. Die Beschreibung der morphologischen Veränderungen sollte je nach Kompartiment der Biopsie (Glomerula, Tubuli, Interstitium und Gefäße) erfolgen sowie die Ergebnisse der Immunofluoreszenz- und Immunohistochemie separat genannt werden (Amann & Haas, 2006). Seit Beginn der 1990er-Jahre findet zweijährlich eine internationale und interdisziplinäre Banff-Konferenz (benannt nach dem ersten Konferenzort Banff in Kanada) statt mit Aktualisierung der systematisierten Einordnung der jeweiligen histologischen Befunde von Nierenbiopsien mit dem Ziel einer exakten Diagnosestellung und Kategorisierung der histologischen Läsionen mit einer hohen Reproduzierbarkeit. Gemäß den Banff-Empfehlungen sollte die in Paraffin eingebettete Biopsie in mehrere, nummerierte Ebenen geschnitten werden und standardmäßig in der Hämatoxylin-Eosin-Färbung, Periodsäure-Schiff-Färbung, Masson-Trichom-Färbung und Methenamin-Silber-Periodsäure-Schiff-Färbung ausgewertet werden (Roufosse et al., 2018). Seit dem Banff-Update von 1997 sollten in einer Nierenbiopsie mindestens sieben Glomerula und eine Arterie erfasst werden.



Als repräsentativ wurden Biopsien definiert, die zehn oder mehr Glomerula und mindestens zwei Arterien erfassen (Racusen et al., 1999; Sethi et al., 2017). Im Folgenden soll detailliert auf die histologischen Läsionen in der Basisbiopsie eingegangen werden.

### **1.5.3.1. Glomerulosklerose**

Die Glomerulosklerose beschreibt die segmentale oder globale Vernarbung der Glomerula als Folge eines chronischen Nierenschadens und stellt sich histopathologisch als segmentaler Kollaps der Kapillarwände des Glomerulums sowie als Einlagerung von extrazellulärer Matrix mit konsekutiver Obliteration der Kapillaren dar (Fogo, 2015). Die globale Glomerulosklerose wurde in verschiedenen Studien auch als Alterserscheinung beschrieben (Hodgin et al., 2015; Kasiske, 1987; Neugarten, Gallo, Silbiger, & Kasiske, 1999). Kremers et al. konnten 2015 in einer großen Analyse von 2052 Lebendspendern von Nieren ein physiologisches Limit von altersbedingter Glomerulosklerose bestimmen. So zeigt sich in Biopsien mit 17 bis 32 erfassten Glomerula in der 95. Perzentile bei einem 20-jährigen Spender ein sklerosiertes Glomerulum, hingegen bei einem 70-jährigen Spender fünfeinhalb sklerosierte Glomerula als Resultat des Alterungsprozesses (Kremers et al., 2015). Die Glomerulosklerose ist die am meisten untersuchte histologische Läsion in Basisbiopsien (Kasiske et al., 2014) und ihr wird aufgrund ihrer klinischen Implikationen ein besonderer Stellenwert zugesprochen. Erstmals wurde 1995 von der Arbeitsgruppe um Gaber et al. ein signifikant höheres Transplantatversagen sowie eine inakzeptable hohe Inzidenz einer DGF von Spendernieren mit einem Glomeruloskleroseausmaß von über 20% beobachtet (Gaber et al., 1995). Trotz der kleinen Fallzahl und der statistisch einfachen Analyse wird angenommen, dass die von Gaber et al. propagierte Schwelle von 20% Glomerulosklerose als Anlass für die routinemäßige Entnahme von Beschaffungsbiopsien in den USA und darüber hinaus als weitläufige Entscheidungsgrundlage für die Verwerfung von Spendernieren in den USA gilt (C. J. Wang et al., 2015).

### **1.5.3.2. Interstitielle Fibrose und tubuläre Atrophie (IF/TA)**

Die interstitielle Fibrose und die tubuläre Atrophie (IF/TA) sind ein nahezu immer gemeinsam auftretendes histologisches Schädigungsmuster. Ähnlich der

Glomerulosklerose handelt es sich bei der IF/TA um die Endstrecke vieler chronischer Nierenerkrankungen (Nangaku, 2006; Webster, Nagler, Morton, & Masson, 2017) und sie wird auch im Zusammenhang mit der chronischen Transplantatschädigung beschrieben (Mengel, 2010). Sie ist gekennzeichnet durch die Akkumulation von extrazellulärer Matrixproteine im Interstitium der Niere zwischen den Tubuli und den Kapillaren und ist die Folge einer chronischen Inflammation mit konsekutiver chronischer Hypoxie durch Verlust der peritubulären Kapillaren (Bröcker, Kreipe, & Haller, 2010). Histologisch zeigt sich die tubuläre Atrophie durch Schrumpfung der Tubuli mit Verdickung der Basalmembran und Abflachung des tubulären Epithels. Die interstitielle Fibrose präsentiert sich histologisch durch die Ansammlung von faserigem Gewebe zwischen den Tubuli (Sethi et al., 2017).

### **1.5.3.3. Arteriosklerose**

Die Arteriosklerose beschreibt eine pathologische Veränderung von Arterien durch fibröse Umbauprozesse in der Gefäßwand infolge chronisch entzündlicher Reaktionen (Debus et al., 2013). Pathophysiologisch werden durch entzündliche aktivierte Endothelzellen frei zirkulierende Monozyten rekrutiert, die in die Intima des Gefäßes eindringen. Die Monozyten differenzieren zu Makrophagen und transformieren im Verlauf zu sogenannten Schaumzellen durch das Resorbieren von Lipoproteinen, welche zur Ausbildung der Plaques führen. Die Expression von proinflammatorischen Zytokinen fördert diesen Prozess (Geovanini & Libby, 2018). Die immuninflammatorische Reaktion wird durch eine fibroproliferative Komponente ergänzt, die durch die glatten Muskelzellen der Intima des Gefäßes vermittelt wird (Falk, 2006). Die Verengung des Gefäßlumens führt zu einer progredienten Ischämie der nachgeschalteten Gebiete und einer möglichen Dysfunktion eines entsprechenden Organs (Falk, 2006). Neben der negativen Auswirkung auf das kardiovaskuläre System wird der Arteriosklerose eine wichtige Rolle bei der Pathogenese von chronischen Nierenerkrankungen oder der vaskulären Demenz zugesprochen (Mitchell & Powell, 2020). Verschiedene Risikofaktoren wie eine arterielle Hypertonie, Tabakkonsum, Hypercholesterinämie oder ein Diabetes mellitus konnten für die Ausbildung der Arteriosklerose identifiziert werden (Libby, 2021).

### **1.5.3.4. Akute Tubulusnekrose (ATN)**

Die akute Tubulusnekrose (ATN) beschreibt eine akute Nierenschädigung durch tubuläre Zellschäden und eine Funktionsstörung des Tubulussystems infolge der transplantationsbezogenen Ischämie sowie des Reperfusionsschadens nach Anastomosierung des Transplantats im Empfänger (Menke, Sollinger, Schamberger, Heemann, & Lutz, 2014). Es handelt sich um eine zwangsläufige Folge vor allem von NTx nach Postmortalspende und wird maßgeblich durch die Dauer der kalten Ischämiezeit bestimmt (Monárrez-Espino, Ramírez-Santana, Aguilar-Madrid, & Ramírez-García, 2020; Ziaja et al., 2006). Pathophysiologisch ist eine Reihe von Kaskaden für die Initiierung und Amplifikation der Schädigung verantwortlich (Devarajan, 2006): Durch die anhaltende Hypoxie kommt es zu einem raschen Verbrauch von Adenosintriphosphat mit Ausbildung seiner Abbauprodukte Adenosindi- und -monophosphat. Letztgenanntes wird zu Hypoxanthin metabolisiert, welches nach Akkumulation zur Ausbildung von Sauerstoffradikalen führt. Durch den Energiemangel kommt es zur Freisetzung von Kalium aus dem endoplasmatischen Retikulum nach intrazellulär. Dies führt zur konsekutiven Aktivierung von zellschädigenden Proteasen und Phospholipasen. Durch die Reperfusion des Transplantats kommt es zu einer Ausweitung der Schädigung. Die Ausbildung von weiteren Radikalen durch freigesetztes Eisen im Rahmen der Zellschädigung führt zu einer direkten Schädigung der Tubuluszellen sowie zur Schädigung der DNA mit konsekutiver Apoptose. Eine weitere Ursache für die akute Schädigung der Tubuluszellen liegt in der Sezernierung von proinflammatorischen sowie chemotaktischen Zytokinen, welche zu einer Aktivierung des Gerinnungssystem sowie des Komplementsystems mit Invasion von Immunzellen wie Leukozyten führen. Histologisch präsentiert sich die ATN als epitheliale Abflachung, Dilatation der Tubuli, zytoplasmatische Vakuolisierung, Ablösung der tubulären Epithelzellen von der Basalmembran, Verlust des Bürstensaums in den proximalen tubulären Segmenten sowie abgestorbenen, abgeschilferten renalen Epithelien im Tubuluslumen (Basile, Anderson, & Sutton, 2012; Liapis et al., 2017). Die Verwendung einer klaren Definition der ATN ist in der Literatur häufig nicht gegeben: Einige Studien, die unter anderem den Einfluss der ATN in der Basisbiopsie auf den Transplantationserfolg untersucht haben, verwendeten uneinheitlich die zuvor beschriebenen histologischen Veränderungen (Goumenos et al., 2010; S. Lee et al., 1998; Oberbauer, Rohrmoser,

Regele, Mühlbacher, & Mayer, 1999; Oppong et al., 2016), andere Studien gaben hingegen lediglich das nicht näher bezeichnete Vorhandensein einer ATN an (Eapen et al., 2000; Hall et al., 2014; Kuypers, Chapman, O'Connell, Allen, & Nankivell, 1999; Munivenkatappa et al., 2008).

### **1.6. Zielsetzung der Arbeit**

Am Klinikum rechts der Isar (KrdI) der Technischen Universität München werden im Rahmen von Nierentransplantationen standardisiert Biopsien zehn Minuten nach Reperfusion als Basis-/ Referenzbiopsie entnommen.

Ziel dieser Arbeit ist eine Charakterisierung der Basisbiopsien post reperfusionem sowie des Patienten- und Spenderkollektivs im Beobachtungszeitraum vom 01.01.2006 bis 31.12.2016 am Klinikum rechts der Isar. Zudem soll geprüft werden, ob die erhobenen histologischen Läsionen einen prädiktiven Wert für den Transplantationserfolg haben. Hierfür soll zum einen eine mögliche Assoziation zwischen den histologischen Läsionen und dem Auftreten einer verzögerten Transplantatfunktion (DGF) und zum anderen eine Assoziation zwischen den klinischen Charakteristika der Spender und Empfänger, den histologischen Läsionen und dem Transplantatversagen innerhalb des ersten Jahres sowie innerhalb des gesamten Beobachtungszeitraumes nach Transplantation untersucht werden.

### 2. Material und Methoden

#### 2.1. Design der retrospektiven Analyse

Im Rahmen der vorliegenden Doktorarbeit wurden alle NTx am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München zwischen dem 01.01.2006 und dem 31.12.2016 erfasst und ausgewertet. In die retrospektive Analyse wurden alle Empfänger einer Nierenspende sowie die korrespondierenden Spender aufgenommen, von denen eine Basisbiopsien der Spenderniere vorlag, welche standardmäßig zehn Minuten nach Reperfusion im Rahmen der NTx (oder kombinierten Pankreas- und Nierentransplantation) entnommen wurden. Einschlusskriterien waren ein Mindestalter von 18 Jahren zum Zeitpunkt der NTx, Lebend- und Postmortalspenden sowie kombinierte Pankreas- und Nierenspenden und das Vorhandensein einer verwertbaren Basisbiopsie für die histologische Analyse. Von der Analyse ausgeschlossen wurden alle Patienten mit einem frühen Transplantatverlust aufgrund perioperativer (chirurgischer und offensichtlich nicht-immunologischer) Komplikationen wie Blutungen, Gefäßthrombose mit Verschluss und ohne Abstoßung (wie durch die Basisbiopsie ausgeschlossen), Dissektion der A. iliaca communis oder einer Anastomoseninsuffizienz. Die Basisbiopsien wurden als Referenzbiopsien für allfällige Vergleiche mit Folgebiopsien als Standard-of-Care angefertigt. Bei Lebendspenden erfolgte die Explantation der Spenderniere aus dem Spender wie auch die anschließende Implantation in den Empfänger im Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München, Deutschland. Die Explantation der Spendernieren von Postmortalspenden erfolgte am Sterbeort des Spenders und die Implantation in den Empfänger am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München, Deutschland. Die Zuordnung der postmortalen Spendernieren erfolgte über Eurotransplant. Neben spender- und empfängerbezogenen Daten wurden Ereignisse rund um die Transplantation und der weitere klinische Verlauf dokumentiert und ausgewertet. Die Patienten wurden bis zum 30. Juni 2017 nachbeobachtet (Data lock). Die retrospektive Analyse wurde von der Ethikkommission der Technischen Universität München unter der Nummer 178/21 S genehmigt.

### **2.2. Datenerfassung**

Grundlage dieser Doktorarbeit bilden zum einen die histologischen Ergebnisse der Reperusionsbiopsien sowie retrospektiv erhobene klinische und laborchemische Daten der Spender und Empfänger sowie Daten aus dem Transplantationsprozess. Die Daten wurden in eine vorgefertigte Excel-Tabelle pseudonymisiert eingetragen.

Fehlende Daten wurden in Zusammenarbeit mit den niedergelassenen Nephrologen, Internisten und Hausärzten, welche die ambulante Weiterbehandlung der Patienten übernommen haben, durch postalisch versendete Nacherhebungsbögen ermittelt (**Anhang 1**).

#### **2.2.1. Datenerfassung der Empfänger**

Die Daten wurden retrospektiv aus der elektronischen Krankenakte des Softwareprogramms SAP® in Form von Operationsberichten der Transplantation, nephrologischen und chirurgischen Entlassungsberichten, nephrologischen ambulanten und stationären Behandlungsberichten, Laborbefunden, Pathologiebefunden und Befunden aus der Virologie und Mikrobiologie der jeweiligen Patienten entnommen.

Es wurden folgende demographische und patientenspezifische Daten für die Auswertung erhoben: Alter (in Jahren), Geschlecht, Ethnie, präoperative Größe in Metern und Gewicht in Kilogramm sowie Body Mass Index (BMI, angegeben in kg/m<sup>2</sup>), Anzahl von Nierentransplantationen in der Vorgeschichte, Anzahl humane Leukozytenantigen (HLA)-Mismatches, Panel-reaktive Antikörper (PRA) (in %), Art der Induktionstherapie, Immunsuppressionsregime, Ursache für die terminale Niereninsuffizienz, Dauer der chronischen Dialysebedürftigkeit vor der Transplantation (Dialyse vintage) in Jahren und Status einer kombinierten Pankreas-Nieren-Transplantation.

#### **2.2.2. Datenerfassung der Spender**

Die klinischen und laborchemischen Daten der Lebendspender wurden retrospektiv aus der elektronischen Patientenakte des Softwareprogramms SAP® in Form der

präoperativen Untersuchungsbefunde und Laborbefunde der nephrologischen Abteilung entnommen.

Dabei wurden folgende demographische und patientenspezifische Daten für die Auswertung erhoben: Alter (in Jahren), Geschlecht, die letzte Kreatininkonzentration im Serum (in mg/dl), präoperative Größe (in Metern) und Gewicht (in Kilogramm) sowie Body Mass Index (BMI), angegeben in  $\text{kg/m}^2$ , Vorerkrankungen und Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus sowie Nikotinabusus, ECD-Status, kalte Ischämiezeit (in Stunden) sowie warme Ischämiezeit (in Minuten). Alle erfassten Serumparameter wurden im Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie des Universitätsklinikums rechts der Isar der Technischen Universität mit standardisierten Routinemethoden gemessen.

Die klinischen und laborchemischen Daten zu den Postmortal Spendern wurden retrospektiv aus dem Eurotransplant Network Information System der Stiftung Eurotransplant (<https://www.eurotransplant.org>) entnommen. Es wurden folgende demographische und patientenspezifische Daten für die Auswertung erhoben: Alter (in Jahren), Geschlecht, die letzte Kreatininkonzentration im Serum (in mg/dl), präoperative Größe (in Metern) und Gewicht (in Kilogramm) sowie Body Mass Index (BMI, angegeben in  $\text{kg/m}^2$ ), Vorerkrankungen und Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus sowie Nikotinabusus, ECD-Status, kalte Ischämiezeit (in Stunden) sowie warme Ischämiezeit (in Minuten).

### **2.2.3. Erhobene Verlaufparameter**

Es wurden folgende Verlaufparameter erhoben: Beobachtungszeit in Tagen, primäre Nichtfunktion des Transplantats, verzögerte Transplantatfunktion (DGF) definiert als Notwendigkeit einer oder mehrerer Dialysen innerhalb der ersten sieben Tage nach der Transplantation (Bahl et al., 2019), Auftreten eines Transplantatversagens definiert als erneute permanente Dialysepflichtigkeit sowie der entsprechende Zeitpunkt des Transplantatversagens. Das todeszensierte Transplantatversagen stellt den primären Endpunkt der Analyse dar. Patienten, die mit einer funktionstüchtigen Spenderniere verstorben sind, wurden ab dem Todeszeitpunkt in der Analyse zensiert.

### **2.3. Basisbiopsien**

Bei allen 338 Basisbiopsien handelt es sich um Hohlnadelbiopsien (18 G), welche zehn Minuten nach Reperfusion intraoperativ entnommen und als Standard-of-Care zur Beurteilung der Transplantatqualität und als Referenzbiopsie für den weiteren klinischen Verlauf angefertigt wurden. Alle Biopsien wurden in 4% neutralem, gepufferten Formaldehyd fixiert und anschließend in Paraffin eingebettet. Grundlage der Auswertung dieser Studie ist eine zweite, nachträgliche Befundung der Basisbiopsien in Hämatoxylin-Eosin-Färbung und Periodsäure-Schiff-Färbung mittels Lichtmikroskopie.

Die Biopsieproben wurden verblindet ohne Bezug zu klinischen Informationen von einem Nephrologen aus der nephrologischen Abteilung des Pathologischen Instituts des Universitätsklinikums Erlangen (Leitung: Frau Prof. Dr. med. Kerstin Amann) ausgewertet. Die Auswertung aller Biopsien erfolgte nach der Banff-Klassifikation. Folgende Parameter wurden für die Auswertung erhoben: Anzahl Glomerula, Anzahl sklerosierte Glomerula, das Ausmaß der akuten Tubulusschädigung (ATN, engl. für acute tubular necrosis), interstitielle Fibrose und tubuläre Atrophie (IF/TA) sowie Arteriosklerose.

#### **2.3.1. Histopathologische Graduierung der untersuchten Läsionen**

##### **2.3.1.1. Glomerulosklerose**

Die Glomerulosklerose in Prozent wurde quantitativ ermittelt durch Division der Anzahl der erfassten sklerosierten Glomerula durch die Anzahl aller erfassten Glomerula. Für die statistische Auswertung des Effektes der Glomerulosklerose auf die untersuchten Endpunkte erfolgte eine Subanalyse, in der nur Biopsien berücksichtigt wurden, in welchen sieben oder mehr Glomerula erfasst wurden. Dies traf auf 197 Biopsien zu.

##### **2.3.1.2. Interstitielle Fibrose und tubuläre Atrophie (IF/TA)**

Gemäß Banff-Klassifikation (Sethi et al., 2017) wird die interstitielle Fibrose und die tubuläre Atrophie semiquantitativ als prozentuales Ausmaß der kortikalen Fibrose respektive der kortikalen tubulären Atrophie beschrieben. In dieser Arbeit wurde die interstitielle Fibrose und tubuläre Atrophie (IF/TA) zusammengefasst und



semiquantitativ in 5%-Schritten abgeschätzt und in Prozent in den untersuchten Basisbiopsien angegeben.

### 2.3.1.3. Arteriosklerose

Gemäß Banff-Klassifikation (Sethi et al., 2017) wird das Ausmaß der Arteriosklerose durch den Läsions-Score *cv* klassifiziert und durch das Ausmaß der Verdickung der arteriellen Intima in der am stärksten betroffenen Arterie definiert:

- cv*0 = keine chronischen vaskulären Veränderungen
- cv*1 = Gefäßverengung von bis zu 25% der Lumenfläche durch fibrointimale Verdickung
- cv*2 = Gefäßverengung von 26 bis 50% der Lumenfläche durch fibrointimale Verdickung
- cv*3 = Gefäßverengung von mehr als 50% der Lumenfläche durch fibrointimale Verdickung

In dieser Arbeit wurde die Arteriosklerose gemäß der zuvor genannten Banff-Klassifikation in die Grade *cv*0 bis *cv*3 in allen 338 Basisbiopsien bewertet.

### 2.3.1.4. Akute Tubulusnekrose (ATN)

Die ATN wurde gemäß Banff-Klassifikation (Liapis et al., 2017) als epitheliale Abflachung, Dilatation der Tubuli, zytoplasmatische Vakuolierung, Ablösung der tubulären Epithelzellen von der Basalmembran und Verlust des Bürstensaumes in den proximalen tubulären Segmenten definiert. Die ATN wurde in dieser Arbeit semiquantitativ in vier Grade entsprechend des prozentualen Ausmaßes der betroffenen tubulären Epithelzellen in allen 338 Basisbiopsien wie folgt eingeteilt:

- 0 = keine akute Tubulusnekrose
- 1 = 1-25% der tubulären Epithelzellen betroffen
- 2 = 26-50% der tubulären Epithelzellen betroffen
- 3 = 51-75% der tubulären Epithelzellen betroffen
- 4 =  $\geq$  75% der tubulären Epithelzellen betroffen

### 2.4. Statistik

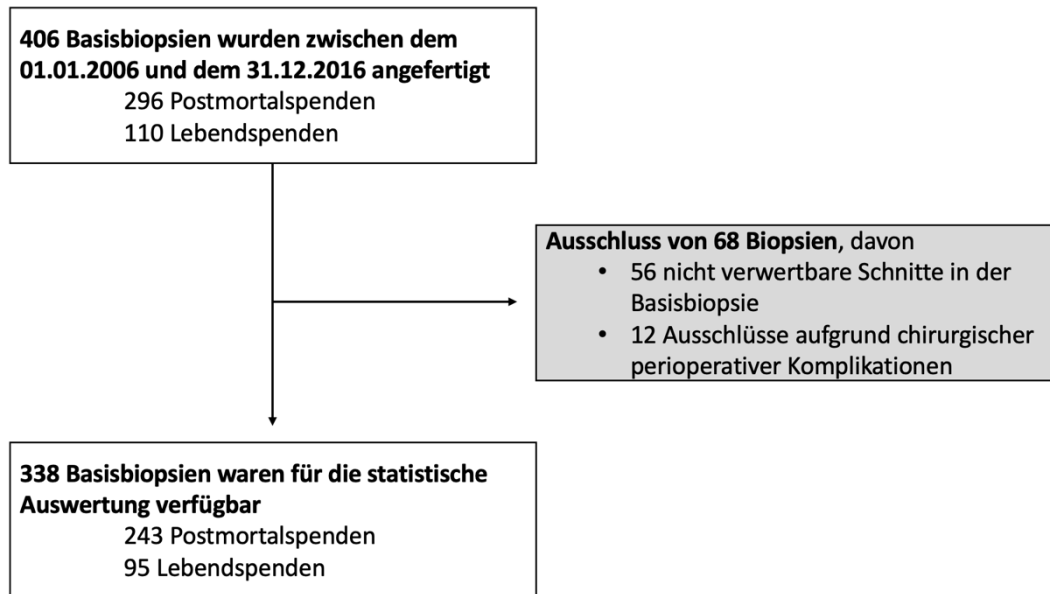
Die Ergebnisse wurden als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung (SD), wenn normalverteilt, als Median mit dem Interquartilsabstand (IQR 25% ; 75%), wenn nicht normal verteilt, oder in Prozentsätzen angegeben. Zusätzlich wurde bei einigen Daten auch die Spannweite angegeben. In einigen Fällen wurden zur besseren Darstellung die Mittelwerte und der Mediane aufgeführt. Alle Tests waren zweiseitig, p-Werte ( $p$ ) von  $< 0.05$  wurden als statistisch signifikant angesehen. Vergleiche zwischen zwei Gruppen wurden mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests für ordinale Daten und mit Chi-Quadrat-Tests für kategoriale und dichotome Daten durchgeführt. Zur Bewertung der Korrelation der verschiedenen histologischen Läsionen mit den Spendercharakteristika wurde die Spearman-Korrelationsanalyse verwendet. Eine einfache binäre Regressionsanalyse wurde verwendet, um die Beziehung zwischen histologischen Läsionen und der DGF zu untersuchen. Patienten, die mit einem funktionierenden Transplantat verstarben, wurden zensiert, um das todeszensierte Transplantatversagen analysieren zu können. Zur Bestimmung eines möglichen Effektes auf todeszensierte Transplantatversagen wurden die einzelnen histologischen Läsionen der Basisbiopsien sowie die Spender- und Empfängercharakteristika einer univariaten Cox-Regressionsanalyse unterzogen. Anschließend wurden die in der univariaten Cox-Regressionsanalyse signifikant mit dem Transplantatversagen assoziierten histologischen Läsionen auf bekannte klinische Risikofaktoren in der multivariaten Cox-Regressionsanalyse adjustiert. Hierfür wurden verschiedene Modelle erstellt unter Berücksichtigung der auf Simulationsstudien basierenden Faustregel der «Rule of Ten», also der Annahme, dass für Cox-Regressionsmodelle ein Minimum von zehn Ereignissen (in diesem Fall Transplantatversagen) pro Prädiktorvariable vorliegen sollte (Peduzzi, Concato, Kemper, Holford, & Feinstein, 1996). Zur Veranschaulichung wurden Kaplan-Meier-Überlebenskurven verwendet und Berechnung der Unterschiede mittels Log-rank-Test ausgeführt. Die statistische Ausarbeitung erfolgte mit Hilfe der Analysesoftware SPSS 26.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

## 3. Ergebnisse

### 3.1. Demographie der Kohorte

Die demographischen Daten der Nierenspendenempfänger sowie der Nierenspender werden im Folgenden separat aufgelistet.

#### 3.1.1. Charakteristika der Nierenspendenempfänger



**Abbildung 2:** Darstellung der eingeschlossenen und ausgeschlossenen Basisbiopsien.

Im Zeitraum vom 01.01.2006 bis zum 31.12.2016 wurden insgesamt 406 Basisbiopsien von nierentransplantierten Patienten angefertigt. In 338 Fällen lag eine für die Analyse verwertbare Basisbiopsie vor. Bei den ausgeschlossenen Patienten handelt es sich um 56 Patienten, bei denen in der Nachbefundung im Pathologischen Institut der Universität Erlangen kein verwertbarer Schnitt vorlag, wie beispielsweise beim Vorliegen von ausschließlich Mark- oder Gefäßabschnitten. Ferner wurden zwölf Patienten ausgeschlossen, von denen zwar eine verwertbare Basisbiopsie vorlag, jedoch ein unmittelbarer Verlust des Transplantatorgans, welcher durch perioperativ aufgetretene chirurgische Komplikationen wie Blutungen, Perfusionsdefizite durch Anastomoseninsuffizienzen, Okklusion durch eine vaskuläre Thrombose sowie nach Dissektion der Arteria iliaca communis entstanden war. Die **Abbildung 2** stellt die eingeschlossenen und ausgeschlossenen Basisbiopsien und entsprechenden Empfänger dar. Die Charakteristika der Empfänger sind in **Tabelle 1**

### 3. Ergebnisse

---

zusammengefasst. Die Kohorte besteht aus 338 Patienten, von denen 95 (28%) eine Lebendspende und 243 (72%) eine Postmortalspende erhalten haben. Das durchschnittliche Alter der Empfänger betrug  $52,1 \pm 13,0$  Jahre mit einer Spannweite von 19 bis 80 Jahren. Im Median lag das Alter bei 54,0 Jahren (IQR 44,0 ; 54,0). 216 (64%) Empfänger waren männlich und 122 (36%) weiblich. Die große Mehrheit mit 98% war kaukasischer Ethnie. Der durchschnittliche BMI lag bei  $27,2 \pm 4,8$  kg/m<sup>2</sup>. Ursache für die terminale Niereninsuffizienz der Empfänger war mit 29% am häufigsten eine Glomerulonephritis, gefolgt von einer hypertensiven (15%) und diabetischen (12%) Nephropathie. Bei 36% lag eine andere Ursache vor und in 8% der Fälle war die Ursache unklar. Sieben von 338 Patienten erhielten eine kombinierte Nieren-Pankreas-Transplantation. Mit 83% erhielt die Mehrheit der Empfänger ihre erste NTx (n=282), 17% erhielten bereits ihre zweite oder häufigere Transplantation. Die HLA-Mismatches waren im Median bei 4,0 (IQR: 3,0 ; 5,0) mit einer Spannweite von null (komplette Übereinstimmung der HLA-Antigene, definiert als „Fullhouse“) als Minimum und sechs als Maximum. Panel-reaktive Antikörper (PRA) lagen im Median bei 0% (IQR 0,0 ; 0,0) mit einer Spannweite von 0% bis 100%. Im Mittel konnten  $12,1 \pm 26,7$  % PRA nachgewiesen werden. Als postoperatives Immunsuppressionsregime erhielten, bis auf einen, alle Patienten Glucocorticoide. Als Calcineurin-Inhibitoren bekamen 265 (78,4%) Patienten Tacrolimus und 72 (21,3%) Ciclosporin. Bei Patienten mit einem erhöhten immunologischen Risiko wurde zusätzlich eine Induktionstherapie durchgeführt. 80 (23,7%) Patienten erhielten Antithymozytenglobulin, sechs (1,8%) Patienten Interleukin-2-Rezeptor-Blocker und ein Patient Eculizumab als Komplement-Inhibitor. Bei einer Patientin konnte auf eine postoperative Immunsuppression verzichtet werden, da die Lebendspende von einem monozygoten Zwilling stammte. Bis zum Erhalt der Transplantatniere lag die mediane Dialyse vintage der Empfänger bei 48,0 (IQR 18,0 ; 86,0) Monaten, respektive im Durchschnitt bei  $52,9 \pm 40,6$  Monaten. Zum Zeitpunkt der Transplantation waren 41 (12,1%) Empfänger noch nicht dialysepflichtig, erhielten also eine präemptive Transplantation durch Lebendspende. Die durchschnittliche Beobachtungszeit nach Durchführung der NTx betrug 1495 Tage mit einem Minimum von 0 und einem Maximum von 4177 Tagen, respektive im Durchschnitt  $49,2 \pm 36,1$  Monate. Von den 338 Empfängern konnten 334 bis zum festgelegten Nachbeobachtungstag am 30. Juni 2017 verfolgt werden. Vier Patienten

### 3. Ergebnisse

waren in der Nachbeobachtung verloren gegangen. Diese konnten jeweils nur einen Monat, 14 Monate und zweimal 36 Monate nachverfolgt werden.

**Tabelle 1:** Deskriptive Darstellung der Demographie und der klinischen Charakteristika der Empfänger der 338 Nierentransplantate. Die Zahlenwerte sind für den BMI und Beobachtungszeit als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung angegeben. HLA-Mismatches wurden als Median mit IQR angegeben. Das Alter, Panel-reaktive Antikörper (PRA) und Dialyse vintage wurden sowohl als Median mit IQR und als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung angegeben. Die restlichen Variablen wurden als Häufigkeiten und in Prozent angegeben.

Charakteristika Empfänger	
Anzahl	338
Alter, Jahre	
Mittelwert ( $\pm$ SD)	52,1 $\pm$ 13,0
Median (IQR)	53,0 (44,0 ; 54,0)
Weibliches Geschlecht, Anzahl (%)	122 (36)
Kaukasier, Anzahl (%)	331 (98)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25,2 $\pm$ 4,8
Erneute Transplantation, Anzahl (%)	56 (17)
HLA-Mismatches, Anzahl	4,0 (3; 5)
PRA in %	
Mittelwert ( $\pm$ SD)	12,1 $\pm$ 26,7
Median (IQR)	0,0 (0,0 ; 0,0)
Zusätzliche Induktionstherapie, Anzahl (%)	87 (26)
Immunsuppressionsregime, Anzahl (%)	
Glucocorticoide	337 (99)
Tacrolimus	265 (78)
Ciclosporin	72 (21)
Ursache für die terminale Niereninsuffizienz, Anzahl (%)	
Glomerulonephritis	98 (29)
Diabetes mellitus	40 (12)
Hypertension	50 (15)
Andere	122 (36)
Unbekannt	28 (8)
Dialyse vintage (Monate)	
Mittelwert ( $\pm$ SD)	52,9 $\pm$ 40,6
Median (IQR)	48,0 (18,0 ; 86,0)
Kombinierte Pankreas-Nieren-Transplantation, Anzahl (%)	7 (2)
Beobachtungszeit (Monate)	49,2 $\pm$ 36,1

### 3.1.2. Charakteristika der Nierenspender

Die Charakteristika der Spender sind in **Tabelle 2** zusammengefasst. Die insgesamt 338 Nierenspender teilen sich in 95 (28%) Lebend- und 243 (72%) Postmortalspender auf. Das mittlere Alter der Spender betrug  $53,0 \pm 14,9$  Jahre mit einem Minimum von 0,67 bis 85 Jahren als Maximum. Das mediane Alter der Spender lag bei 53,0 (IQR 45,0 ; 64,0). 154 (46%) Spender waren weiblich. An bekannten Vorerkrankungen bestand bei 136 (40%) Spendern eine arterielle Hypertonie, bei 32 (10%) ein Diabetes mellitus und bei 100 (30%) ein bekannter Nikotinabusus. Bei 106 (31%) Spendern war der Raucherstatus nicht erhoben worden. Dies traf insbesondere mit 85 (90%) Fällen auf die Lebendspender zu, hingegen waren es bei den Postmortalspendern nur 21 (9%). Der durchschnittliche BMI der Nierenspender lag bei  $27,0 \pm 4,7$  kg/m<sup>2</sup>. Bei 139 (41%) Spendern handelte es sich um ECD. Die letzte Kreatininkonzentration im Serum in mg/dl war im Median bei 0,9 (IQR: 0,7 ; 1,1), respektive im Durchschnitt bei 1,0 (SD  $\pm$  0,6). Bei 38 (11%) Spendern wurde eine Kreatininkonzentration von  $> 1,5$  mg/dl im Serum gemessen. Die durchschnittliche kalte Ischämiezeit lag bei  $8,9 \pm 6,2$  Stunden, die kürzeste betrug 1 Stunde und die längste 28 Stunden. Lebendspenden zeigten eine signifikant kürzere kalte Ischämiezeit im Vergleich zu den Postmortalspenden ( $p < 0,001$ ). Die warme Ischämiezeit lag im Durchschnitt bei  $21,8 \pm 9,3$  Minuten mit einem Minimum von acht und einem Maximum von 120 Minuten. Bei den Postmortalspenden waren 143 (59%) cerebrovaskuläre Ereignisse, 55 Traumata (23%) und 45 andere Gründe (19%) die Todesursache. Eine primäre Nichtfunktion trat bei 12 (4%) Nierentransplantaten auf. Eine DGF präsentierten 108 (32%) der Nierentransplantate.

**Tabelle 2:** Deskriptive Darstellung der Demographie und der klinischen Charakteristika der Spender der 338 Nierentransplantate. Die Zahlenwerte für den BMI (kg/m<sup>2</sup>) und die kalte sowie warme Ischämiezeit sind als Mittelwert mit Standardabweichung angegeben. Das Alter und die letzte Serum-Kreatininkonzentration (mg/dl) wurde als Mittelwert mit Standardabweichung und als Median mit IQR angegeben. Die restlichen Variablen wurden als Häufigkeiten und in Prozent angegeben.

<b>Charakteristika der Nierenspender</b>	
Anzahl	338
Postmortalspende, Anzahl (%)	243 (72)
Wenn Postmortalspende, Todesursache, Anzahl (%)	
Cerebrovaskuläres Ereignis	143 (59)
Trauma	55 (23)
Andere	45 (19)

### 3. Ergebnisse

Expanded criteria donor, Anzahl (%)	139 (41)
Kombinierte Pankreas-Nieren-Transplantation, Anzahl (%)	7 (2)
Alter, Jahre	
Mittelwert ( $\pm$ SD)	53,0 $\pm$ 14,9
Median (IQR)	53,0 (45,0 ; 64,0)
Weibliches Geschlecht, Anzahl (%)	154 (46)
Letzte Serum-Kreatininkonzentration, mg/dl	
Mittelwert ( $\pm$ SD)	1,0 $\pm$ 0,6
Median (IQR)	0,9 (0,7; 1,1)
Letzte Serum-Kreatininkonzentration >1,5 mg/dl, Anzahl (%)	38 (11)
BMI, kg/m <sup>2</sup>	27,0 $\pm$ 4,7
Bekannte arterielle Hypertonie, Anzahl (%)	136 (40)
Bekannter Diabetes mellitus, Anzahl (%)	32 (10)
Bekannter Nikotinabusus, Anzahl (%)	100 (30)
<b>Prozess</b>	
Kalte Ischämiezeit, (Stunden)	8,9 $\pm$ 6,2
Warme Ischämiezeit, (Minuten)	21,8 $\pm$ 9,3

## 3.2. Basisbiopsien

### 3.2.1. Übersicht der histologischen Läsionen in den Basisbiopsien

Eine Übersicht der erhobenen Parameter zeigt **Tabelle 3**. Die Verteilungen der einzelnen histologischen Läsionen sind in den **Abbildung 3 bis 7** dargestellt. Die IF/TA, ATN und Arteriosklerose wurde für die 338 Biopsien ausgewertet. Bei der Glomerulosklerose wurde eine Mindestzahl von sieben oder mehr Glomerula für die weitere statistische Auswertung vorausgesetzt, was von 197 (58%) Biopsien erfüllt wurde. Die durchschnittliche Anzahl der erfassten Glomerula lag bei 12,1 mit einer Spannweite von sieben bis 34 Glomerula. Im Median lag die Anzahl bei 11,0. Der Median und Mittelwert der Glomerulosklerose lag bei 0% beziehungsweise 8,4%. Keine Glomerulosklerose konnte in 102 (52%) der Biopsien nachgewiesen werden. Bei 28 (14%) Biopsien zeigte sich ein Ausmaß von 1-10%, bei 35 (18%) von 11-20% und bei 32 (16%) von über 20% Glomerulosklerose. Der Median und Mittelwert der IF/TA in Prozent lag bei 0,0% respektive 3,35% mit einer Spannweite von 0 bis 40%. Keine arteriosklerotischen Veränderungen gemäß Banff-Score cv fanden sich in 134 Biopsien (40%). Ein Grad 1 war in 88 (26%), ein Grad 2 in 43 (13%) und ein Grad 3 in 37 (11%) der Fälle nachweisbar. Anzeichen einer ATN lagen in fast allen Biopsien vor

### 3. Ergebnisse

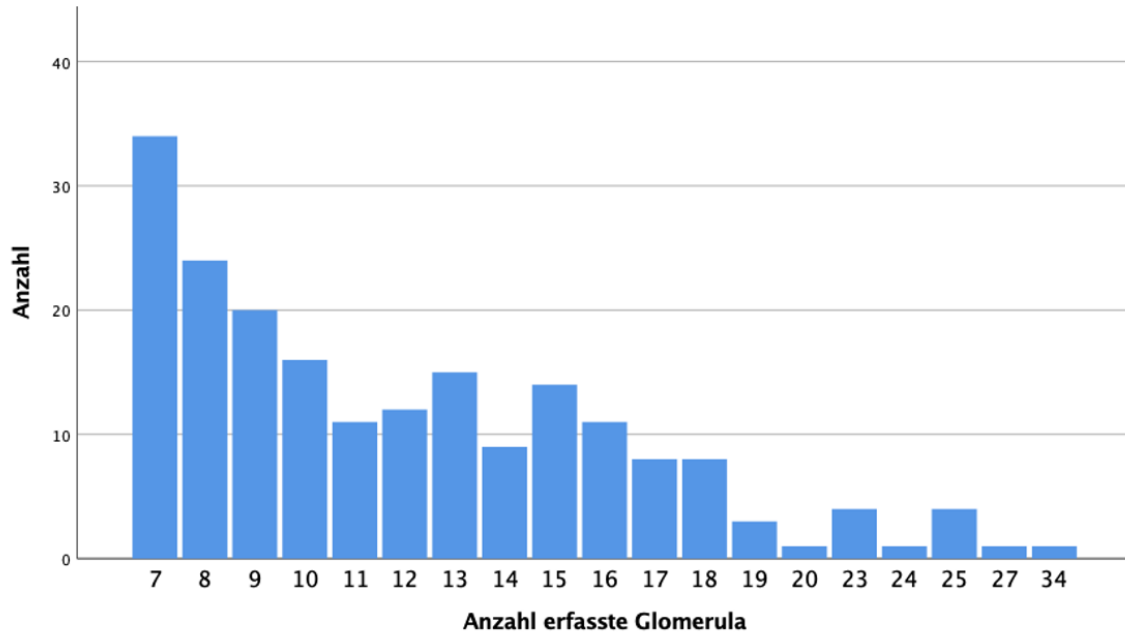
(97%). Mehr als die Hälfte der Biopsien (52%) wiesen eine schwere ATN von mehr als 75% auf, wobei dies auf Postmortalspenden signifikant häufiger zutraf als auf Lebendspenden ( $p < 0,001$ ).

**Tabelle 3:** Deskriptive Darstellung der Verteilung der histologischen Läsionen in den Basisbiopsien. Die Auswertung für die IF/TA, Arteriosklerose und die ATN erfolgte in allen 338 Basisbiopsien. Für die Anzahl der Glomerula sowie die Glomerulosklerose erfolgte eine Subanalyse mit Einschluss von 197 Biopsien mit mindestens sieben erfassten Glomerula als Mindestanforderung. Die Zahlenwerte für die Glomerula, Glomerulosklerose und IF/TA sind als Mittelwert mit Standardabweichung und als Median mit IQR angeben. Die restlichen Variablen wurden als Häufigkeiten und in Prozent aufgeführt.

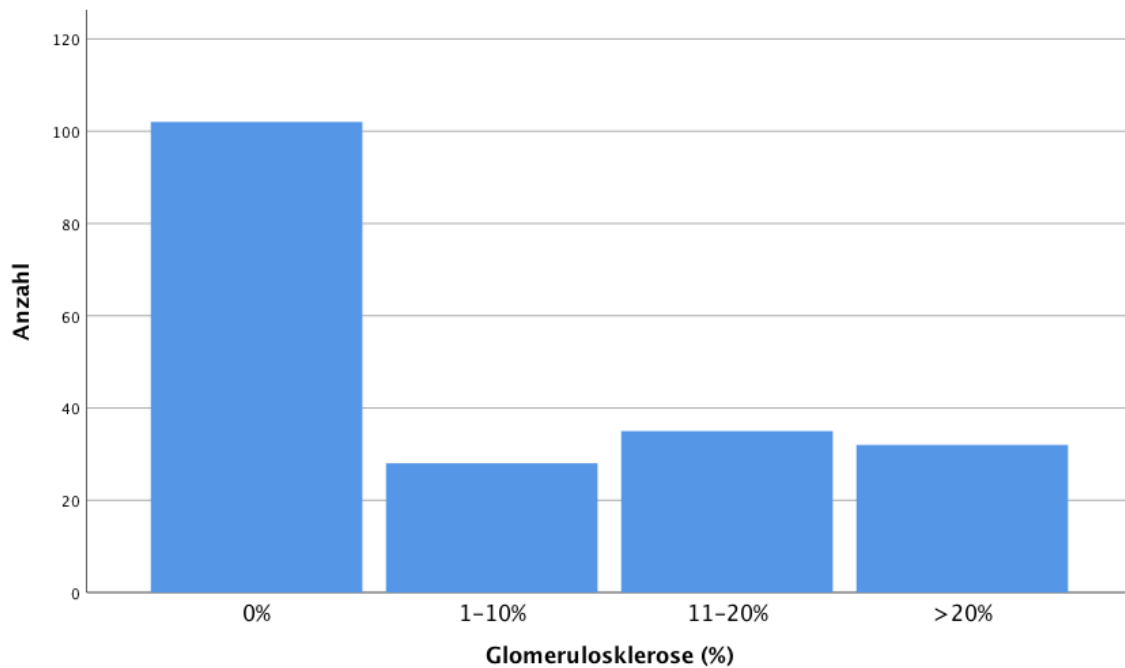
	<b>Spannweite</b>				
<b>Glomerula, Anzahl</b>	7 - 34				
Mittelwert ( $\pm$ SD)	12,06 ( $\pm$ 4,82)				
Median (IQR)	11,0 (8,0 ; 15,0)				
<b>Glomerulosklerose (%)</b>	0 - 43				
Mittelwert ( $\pm$ SD)	8,40 ( $\pm$ 11,15)				
Median (IQR)	0,0 (0,0 ; 13,3)				
<b>IF/TA (%)</b>	0 - 40				
Mittelwert ( $\pm$ SD)	3,35 ( $\pm$ 6,01)				
Median (IQR)	0,0 (0,0 ; 5,0)				
	<b>Einteilung nach Banff 2013</b>				
	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	
<b>Arteriosklerose (cv-Score), Anzahl (%)</b>	134 (40)	88 (26)	43 (13)	37 (11)	
	<b>Semiquantitative Einteilung in Prozent</b>				
	0 = 0%	1 = 1-25%	2 = 26-50%	3 = 51-75%	4 = >75%
<b>ATN</b>	9 (3)	30 (9)	45 (13)	74 (22)	177 (52)



### 3. Ergebnisse

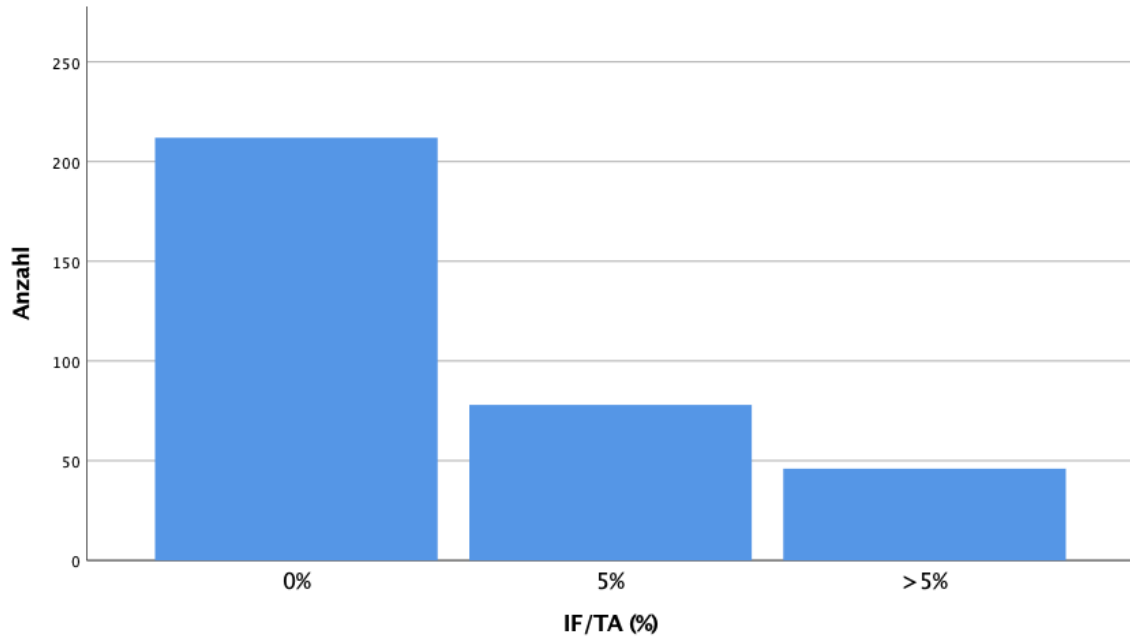


**Abbildung 3:** Darstellung der Verteilung der erfassten Glomerula in den Basisbiopsien mit mindestens sieben erfassten Glomerula (n= 197) mittels Balkendiagramm.

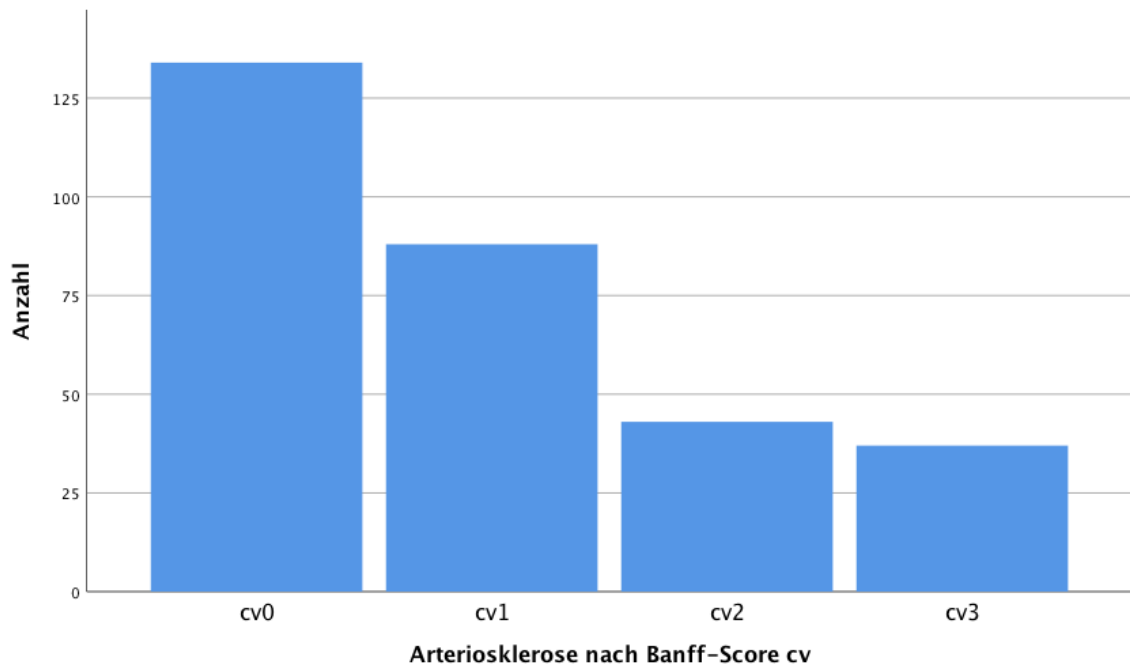


**Abbildung 4:** Darstellung der Verteilung der Glomerulosklerose gruppiert in 0%, 1-10%, 11-20% und mehr als 20% Glomerulosklerose in den Basisbiopsien mit mindestens sieben erfassten Glomerula mittels Balkendiagramm.

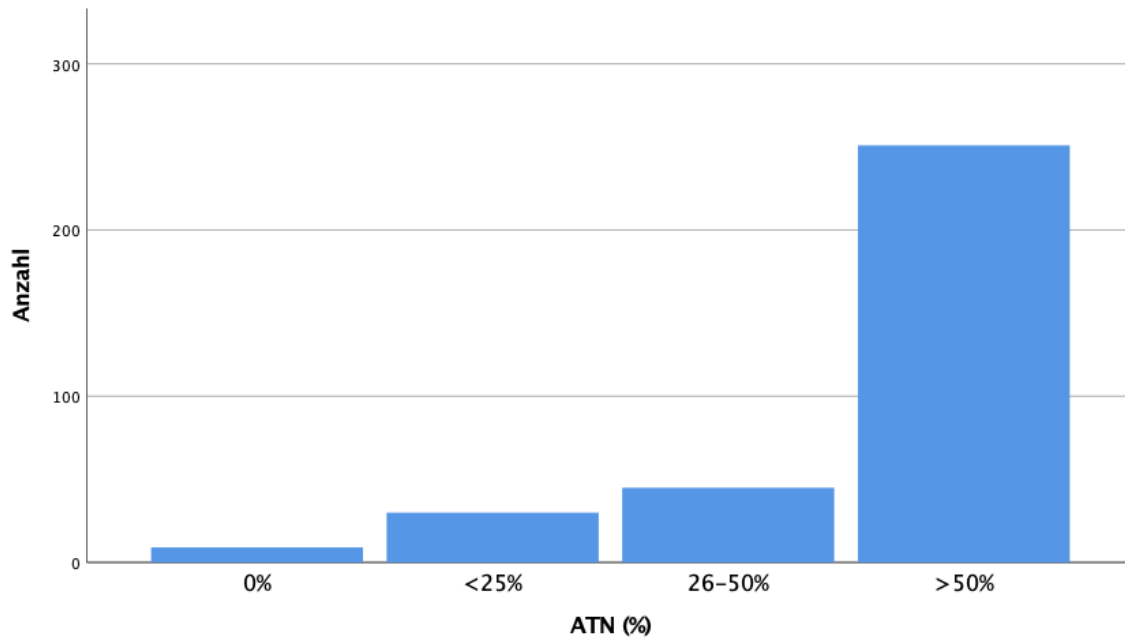
### 3. Ergebnisse



**Abbildung 5:** Darstellung der Verteilung der interstitiellen Fibrose und tubulären Atrophie (IF/TA) in 5%-Schritten in allen 338 Basisbiopsien mittels Balkendiagramm.



**Abbildung 6:** Darstellung der Verteilung der Arteriosklerose klassifiziert gemäß Banff-Score (cv) in allen 338 Basisbiopsien mittels Balkendiagramm.



**Abbildung 7:** Darstellungen der Verteilung der akuten Tubulusnekrose gruppiert nach prozentualem Ausmaß der betroffenen Tubuluszellen in allen 338 Basisbiopsien mittels Balkendiagramm.

### 3.3. Assoziationen zwischen den histologischen Läsionen und der verzögerten Transplantatfunktion (DGF)

Eine DGF trat bei 108 (32%) Empfängern auf. Bei 218 (64,5%) Empfängern kam es zu einer sofortigen Funktionsaufnahme der Spenderniere (engl. Immediate Graft Function, IGF). Eine primäre Nichtfunktion, deren Ursache keine chirurgische Komplikation war, trat bei 12 (3,5%) Spendernieren auf. Im Gruppenvergleich zwischen der DGF- und der IGF-Gruppe für die histologischen Läsionen (**Tabelle 4**) zeigte sich ein signifikant höherer Anteil an Arteriosklerose in der Gruppe mit einer verzögerten Transplantatfunktion ( $p = 0,030$ ). Auch bei den anderen histologischen Läsionen zeigte sich in der DGF-Gruppe ein höherer mittlerer Prozentsatz an Glomerulosklerose und IF/TA, jedoch ohne statistische Signifikanz. In der binären Regressionsanalyse war die Arteriosklerose sowie die ATN mit einer DGF assoziiert (**Tabelle 5**). Mit zunehmenden Grad der Arteriosklerose sowie ATN kam es zu einem Anstieg der Odds-Ratio (OR) sowie einer Zunahme der Signifikanz. Bei einer Grad zwei Arteriosklerose gemäß Banff-Score cv zeigte sich eine 2,11-fache, ab einem Grad drei eine 2,33-fache erhöhte Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer DGF. Die ATN zeigte eine noch höhere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer DGF mit einer OR von 3,79, respektive 5,22 für einen ATN-Grad von 26-50% und über 50%. Eine

### 3. Ergebnisse

graphische Darstellung der Verteilungen der Glomerulosklerose in den 197 Basisbiopsien zwischen der DGF- und der IGF-Gruppe erfolgt in **Abbildung 8**. Für die IF/TA, Arteriosklerose und ATN in den 338 Basisbiopsien erfolgte ebenfalls eine graphische Darstellung für den Gruppenvergleich (**Abbildung 9 bis 11**).

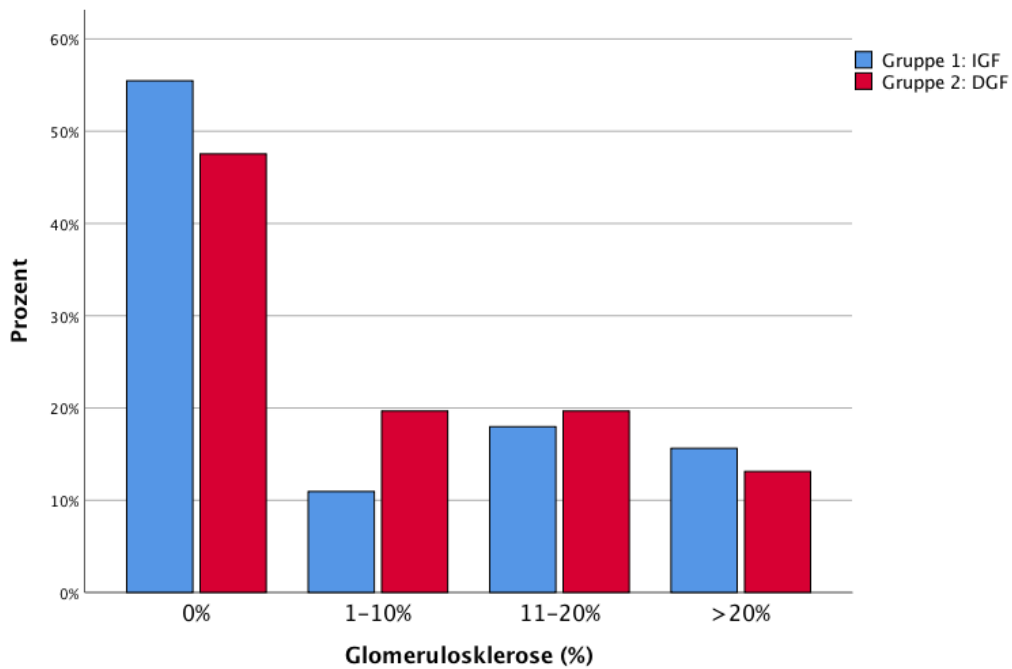
**Tabelle 4:** Vergleich der histologischen Läsionen zwischen der DGF-Gruppe und der IGF-Gruppe. Die Auswertung für die IF/TA, Arteriosklerose und die ATN erfolgte in allen 338 Basisbiopsien. Für die Glomerulosklerose erfolgte eine Subanalyse mit Einschluss von 197 Biopsien mit mindestens sieben erfassten Glomerula als Mindestanforderung. Die Zahlenwerte für die Glomerulosklerose, IF/TA, Arteriosklerose und ATN sind als Median mit IQR und Mittelwert mit Standardabweichung angegeben. Die *p*-Werte wurden mittels Mann-Whitney-U-Test erhoben.

Histologische Läsion	Gruppen		p-Wert
	DGF (n=108)	IGF (n=218)	
<b>Glomerulosklerose (%)</b>			
Mittelwert (± SD)	9,03 ± 14,5	7,48 ± 12,9	0,306
Median (IQR)	0,0 (0,0 ; 13,3)	0,0 (0,0 ; 12,5)	
<b>IF/TA (%)</b>			
Mittelwert (± SD)	4,02 ± 6,60	2,83 ± 5,58	0,120
Median (IQR)	0,0 (0,0 ; 5,0)	0,0 (0,0 ; 5,0)	
<b>Arteriosklerose (cv-Score)</b>			
Mittelwert (± SD)	1,15 ± 1,14	0,82 ± 0,95	<b>0,030</b>
Median (IQR)	1,0 (0,0 ; 2,0)	1,0 (0,0 ; 1,0)	
<b>ATN (Grad 0-4)</b>			
Mittelwert (± SD)	3,34 ± 0,90	3,02 ± 1,21	0,085
Median (IQR)	4,0 (3,0 ; 4,0)	4,0 (2,0 ; 4,0)	

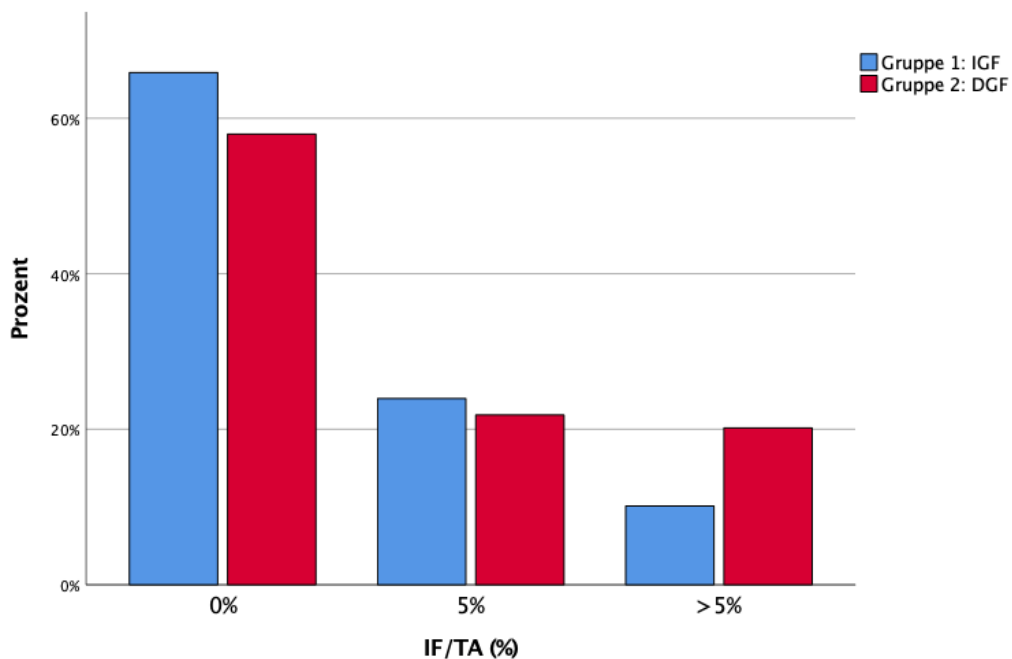
**Tabelle 5:** Ergebnisse der binären logistischen Regression für das Auftreten einer DGF in Abhängigkeit von den histologischen Läsionen mit Angabe der Odds-Ratio (OR) und dem 95%-Konfidenzintervall (KI).

Risikofaktor	OR (95% KI)	p-Wert
<b>Glomerulosklerose (%)</b>	1,01 (0,99-1,03)	0,339
<b>IF/TA (%)</b>	1,03 (0,99-1,07)	0,098
<b>Arteriosklerose (cv-Score)</b>		
Grad 0	Referenz	
Grad 1	0,74 (0,40-1,38)	0,0345
Grad 2	2,11 (1,02-4,36)	<b>0,043</b>
Grad 3	2,33 (1,08-5,04)	<b>0,031</b>
<b>ATN</b>		
0-25%	Referenz	
26-50%	3,79 (1,12-12,87)	<b>0,033</b>
>50%	5,22 (1,79-15,16)	<b>0,002</b>

### 3. Ergebnisse

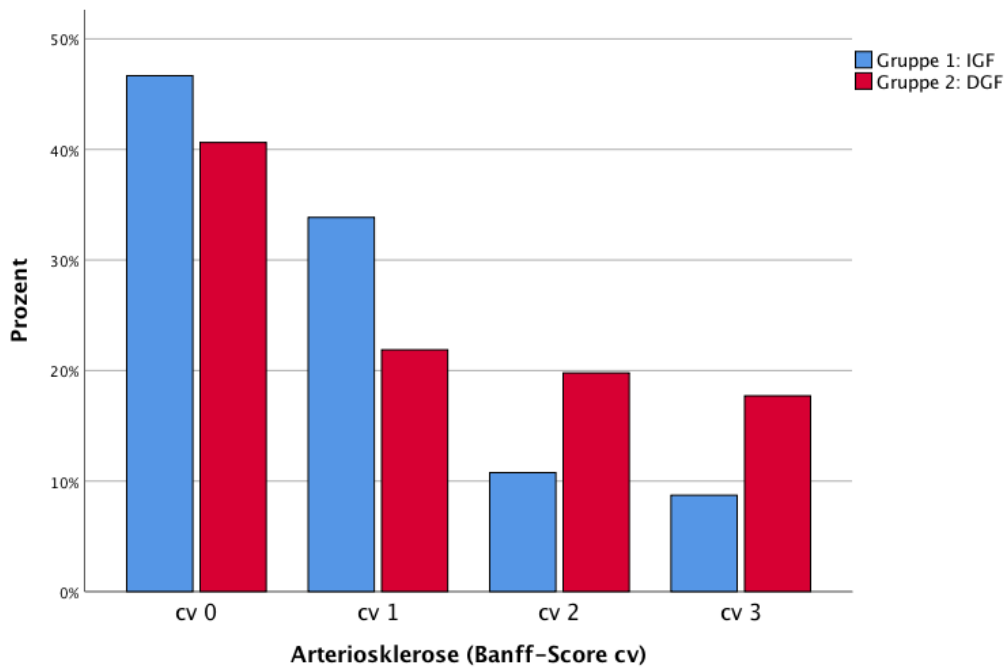


**Abbildung 8:** Vergleich der Verteilung der Glomerulosklerose zwischen der Delayed Graft Function (DGF)-Gruppe und der Immediate Graft Function (IGF)-Gruppe mittels Balkendiagramm.

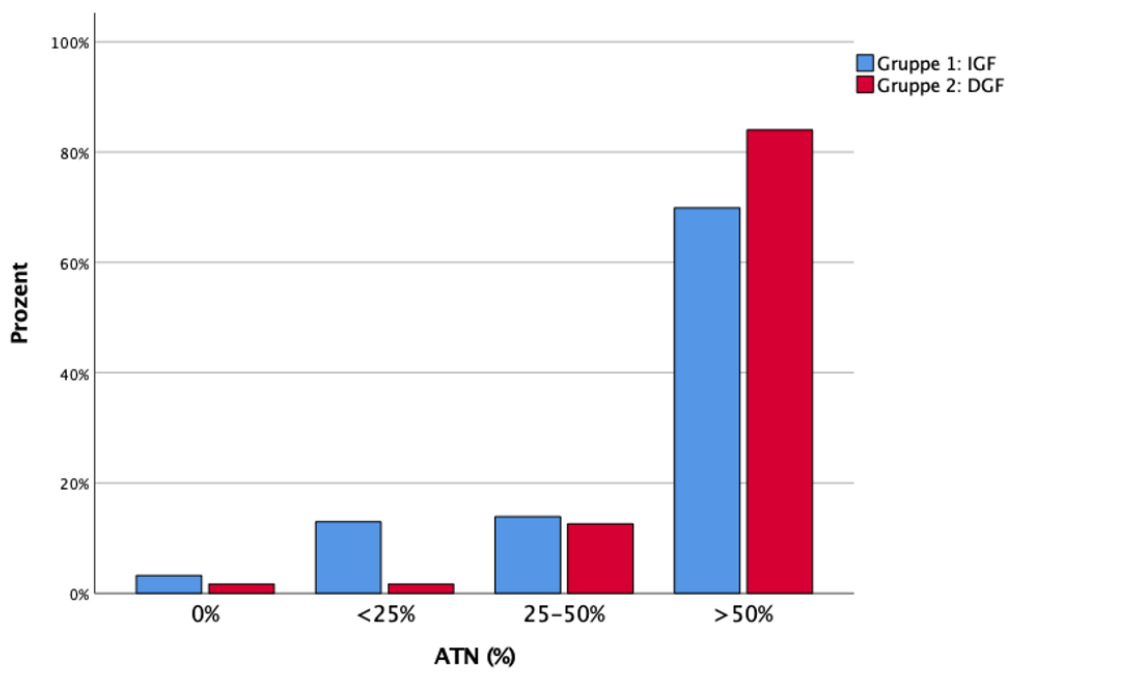


**Abbildung 9:** Vergleich der Verteilung der IF/TA zwischen der DGF-Gruppe und der IGF-Gruppe mittels Balkendiagramm

### 3. Ergebnisse



**Abbildung 10:** Vergleich der Verteilung der Arteriosklerose zwischen der DGF-Gruppe und der IGF-Gruppe mittels Balkendiagramm.



**Abbildung 11:** Vergleich der Verteilung der ATN zwischen der DGF-Gruppe und der IGF-Gruppe mittels Balkendiagramm.

### 3.4. Korrelation der Spendercharakteristika und der Ischämiezeit mit der Basisbiopsie

Die Korrelation zwischen den histologischen Läsionen in den Basisbiopsien und den klinischen Spendercharakteristika sowie der kalten Ischämiezeit in Stunden ist in **Tabelle 6** zusammengefasst. Eine hochsignifikante Korrelation konnte zwischen dem Alter des Spenders und den chronischen Läsionen einer IF/TA, Arteriosklerose und Glomerulosklerose (alle  $p < 0,001$ ) gezeigt werden. Die ATN war hingegen nicht mit dem Alter assoziiert, jedoch bestand eine hochsignifikante Korrelation zwischen der Dauer der kalten Ischämiezeit und der ATN ( $p < 0,001$ ). Ein ähnliches Ergebnis wie für das Alter, konnte auch für einen ECD-Status des Spenders erhoben werden, wobei der Korrelations-Koeffizient insgesamt niedriger ausfiel. Zusätzlich bestand auch eine signifikante Korrelation zwischen der Dauer der kalten Ischämiezeit und der IF/TA, jedoch mit einem sehr niedrigen Korrelations-Koeffizienten von 0,117. Die arterielle Hypertonie zeigte sich mit allen vier histologischen Parametern assoziiert mit der höchsten Signifikanz und dem höchsten Korrelations-Koeffizienten für die Glomerulosklerose ( $p < 0,001$ ). Ein vorbestehender Diabetes mellitus des Spenders war nur mit der IF/TA und der ATN assoziiert. Der BMI zeigte eine signifikante Assoziation mit der IF/TA sowie der Arteriosklerose.

**Tabelle 6:** Korrelation nach Spearman zwischen den histologischen Läsionen in den Basisbiopsien und den klinischen Spendercharakteristika sowie der kalten Ischämiezeit ( $r$  = Spearman's Korrelations-Koeffizient).

Histologische Läsion	Alter des Spenders	Arterielle Hypertonie	Diabetes mellitus	BMI	ECD-Status	Kalte Ischämiezeit
<b>ATN</b>						
r	0,029	0,132	0,141	0,030	0,052	0,359
p-Wert	0,598	<b>0,016</b>	<b>0,010</b>	0,586	0,343	<b>&lt;0,001</b>
<b>IF/TA</b>						
r	0,311	0,189	0,115	0,112	0,190	0,117
p-Wert	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,001</b>	<b>0,037</b>	<b>0,041</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,032</b>
<b>Arteriosklerose</b>						
r	0,323	0,192	0,034	0,176	0,315	0,069
p-Wert	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,001</b>	0,553	<b>0,002</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,236
<b>Glomerulosklerose</b>						
r	0,375	0,282	0,111	0,123	0,330	0,062
p-Wert	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,123	0,085	<b>&lt;0,001</b>	0,386

#### **3.5. Assoziation zwischen den klinischen Spender- und Empfängercharakteristika und dem Transplantatversagen**

Die Analyse wurde sechs Monate nach der letzten erfassten Transplantation ausgewertet. Die mittlere Beobachtungszeit der Patienten betrug 1495 Tage mit einem Maximum von 4177 Tagen und einem Minimum von null Tagen bei den Spenderorganen mit einer primären Nichtfunktion. Innerhalb des ersten Jahres traten 21 (6%), innerhalb von drei Jahren 27 (8%), innerhalb von fünf Jahren 34 (10%) und über den gesamten Beobachtungszeitraum 48 (15%) Transplantatversagen auf. Im gleichen Zeitraum verstarben zwölf (3%), respektive 25 (7%), 29 (9%) und 38 (11%) Patienten mit einem funktionierenden Transplantat. Bekannte Todesursachen hierfür waren kardiovaskulärer (13%), infektiöser (24%) und maligner (21%) Genese.

##### **3.5.1. Transplantatversagen innerhalb des ersten Jahres nach Transplantation**

Innerhalb des ersten Beobachtungsjahres nach Transplantation mit 21 Ereignissen zeigten sich in der univariaten Cox-Regressionsanalyse bei den Charakteristika der Spender die Postmortalspende (HR 8,07, 95% KI 1,08 – 60,14,  $p = 0,042$ ), ein ECD-Status (HR 4,74, 95% KI 1,74 – 12,93,  $p = 0,002$ ), das Alter des Spenders (HR 1,07, 95% KI 1,03 – 1,11,  $p = 0,001$ ), eine bekannte vorbestehende arterielle Hypertonie (HR 3,18, 95% KI 1,30 – 7,80,  $p = 0,012$ ) und ein bekannter Diabetes mellitus (HR 3,49, 95% KI 1,26 – 9,69,  $p = 0,016$ ) als signifikante Risikofaktoren für ein todeszensiertes Transplantatversagen.

Bei den Charakteristika der Empfänger zeigten sich die Anzahl von HLA-Mismatches (HR 1,71, 95% KI 1,19 – 2,45,  $p = 0,004$ ) sowie das Alter des Empfängers (HR 1,07, 95% KI 1,03 – 1,11,  $p = 0,001$ ) als signifikante Risikofaktoren für das Transplantatversagen. Die Ergebnisse der univariaten Cox-Regressionsanalyse für das Transplantatversagen innerhalb des ersten Jahres nach Transplantation sind in **Tabelle 7** zusammengefasst.



### 3. Ergebnisse

**Tabelle 7:** Ergebnisse der univariaten Cox-Regressionsanalyse für das todeszensierte Transplantatversagen innerhalb des ersten Beobachtungsjahres nach Transplantation mit den Hazard Ratios (HR) und dem 95% Konfidenzintervall (KI) für die 338 Spender- und Empfängercharakteristika.

Risikofaktor	Univariate HR (95% KI)	p-Wert
<b>Spender</b>		
Postmortalspende	8,07 (1,08-60,14)	<b>0,042</b>
Expanded criteria donor	4,74 (1,74-12,93)	<b>0,002</b>
Geschlecht (weiblich)	0,88 (0,37-2,01)	0,766
Alter (Jahre)	1,07 (1,03-1,11)	<b>0,001</b>
Alter ≥ 65 Jahre	4,33 (1,82-10,27)	<b>0,001</b>
Letzte Serum-Kreatininkonzentration (mg/dl)	0,92 (0,42-1,98)	0,823
Letzte Serum-Kreatininkonzentration > 1,5mg/dl	2,61 (0,35-19,48)	0,348
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	1,03 (0,95-1,12)	0,440
Cerebrovaskuläre Todesursache	2,87 (0,96-8,60)	0,059
Bekannte Hypertonie	3,18 (1,30-7,80)	<b>0,012</b>
Bekannter Diabetes mellitus	3,49 (1,26-9,69)	<b>0,016</b>
Delayed graft function	1,65 (0,44-6,13)	0,458
<b>Ischämie</b>		
Kalte Ischämiezeit (Stunden)	1,04 (0,97-1,11)	0,270
Warme Ischämiezeit (Minuten)	1,00 (0,96-1,05)	0,986
<b>Empfänger</b>		
Anzahl HLA-Mismatches	1,71 (1,19-2,45)	<b>0,004</b>
PRA (%)	1,01 (1,00-1,02)	0,230
Alter (Jahre)	1,07 (1,03-1,11)	<b>0,001</b>
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	1,03 (0,95-1,12)	0,440
Erneute Transplantation	1,18 (0,40-3,50)	0,768
Dialyse vintage (Monate)	1,01 (1,00-1,02)	0,320

#### 3.5.2. Transplantatversagen innerhalb des gesamten Beobachtungszeitraumes nach Transplantation

In der univariaten Cox-Regressionsanalyse zeigte sich über den gesamten Beobachtungszeitraum bezogen auf die Spendercharakteristika ein signifikant erhöhtes Risiko für ein Transplantatversagen bei einem ECD-Status (HR 3,24 95% KI 1,79 – 5,87,  $p < 0,001$ ), zunehmendem Alter des Spenders (HR 1,05, 95% KI 1,02 – 1,07,  $p < 0,001$ ), einer vorbestehenden arteriellen Hypertonie (HR 2,55, 95% KI 1,42 – 4,57,  $p = 0,002$ ) und einem bekannten Diabetes mellitus (HR 3,86, 95% KI 1,95 – 7,65,  $p < 0,001$ ). Auch das Auftreten einer DGF ging mit einem signifikant erhöhten Risiko für ein Transplantatversagen einher (HR 1,93, 95% KI 1,00 – 3,72,  $p = 0,049$ ). Es zeigte sich ein deutlicher Unterschied bei der mittleren Überlebenszeit von 10,3 Jahren für SCD- und 8,0 Jahren für ECD-Spendernieren.

### 3. Ergebnisse

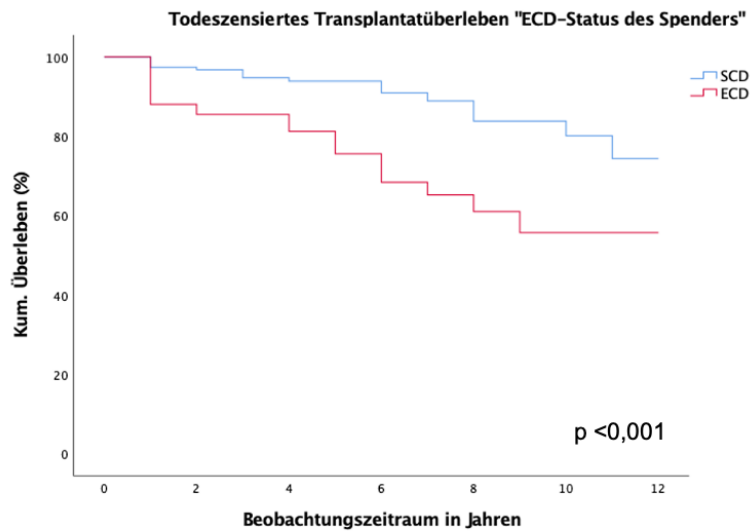
Auch bei den Empfängern zeigten sich in der univariaten Cox-Regressionsanalyse Risikofaktoren wie die Anzahl von HLA-Mismatches (HR 1,35, 95% KI 1,08 – 1,69,  $p = 0,008$ ), Panel-reaktive Antikörper (HR 1,01, 95% KI 1,00 – 1,02,  $p = 0,004$ ), das Alter des Empfängers (HR 1,03, 95% KI 1,01 – 1,06,  $p = 0,013$ ) und der BMI (HR 1,07, 95% KI 1,01 – 1,13,  $p = 0,030$ ). Die Ergebnisse der univariaten Cox-Regressionsanalyse für das Transplantatversagen über den gesamten Beobachtungszeitraum sind in **Tabelle 8** zusammengefasst.

**Tabelle 8:** Ergebnisse der univariaten Cox-Regressionsanalyse für das todeszensierte Transplantatversagen über den gesamten Beobachtungszeitraum nach Transplantation mit den Hazard Ratios (HR) und dem 95%-Konfidenzintervall (KI) für die 338 Spender- und Empfängercharakteristika.

Risikofaktor	Univariate HR (95% KI)	p-Wert
<b>Spender</b>		
Postmortalspende	2,05 (0,92-4,58)	0,081
Expanded criteria donor	3,24 (1,79-5,87)	<b>&lt;0,001</b>
Geschlecht (weiblich)	0,90 (0,51-1,60)	0,729
Alter (Jahre)	1,05 (1,02-1,07)	<b>&lt;0,001</b>
Alter $\geq$ 65 Jahre	2,50 (1,39-4,50)	<b>0,002</b>
Letzte Serum-Kreatininkonzentration (mg/dl)	0,76 (0,42-1,36)	0,353
Terminale Serum-Kreatininkonzentration >1,5mg/dl	3,24 (0,79-13,23)	0,104
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	1,01 (0,95-1,07)	0,853
Cerebrovaskuläre Todesursache	1,91 (0,98-3,76)	0,059
Bekannte Hypertonie	2,55 (1,42-4,57)	<b>0,002</b>
Bekannter Diabetes mellitus	3,86 (1,95-7,65)	<b>&lt;0,001</b>
Delayed graft function	1,93 (1,00-3,72)	<b>0,049</b>
<b>Ischämie</b>		
Kalte Ischämiezeit (Stunden)	1,03 (0,98-1,07)	0,260
Warme Ischämiezeit (Minuten)	1,00 (0,97-1,02)	0,779
<b>Empfänger</b>		
Anzahl HLA-Mismatches	1,35 (1,08-1,69)	<b>0,008</b>
PRA (%)	1,01 (1,00-1,02)	<b>0,004</b>
Alter (Jahre)	1,03 (1,01-1,06)	<b>0,013</b>
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	1,07 (1,01-1,13)	<b>0,030</b>
Erneute Transplantation	1,30 (0,65-2,61)	0,465
Dialyse vintage (Monate)	1,01 (1,00-1,01)	0,086

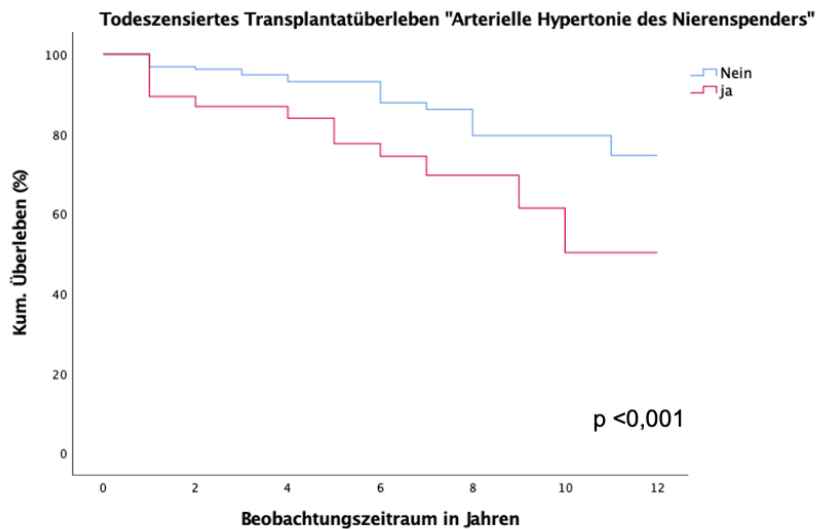
Es folgt die graphische Darstellung der in den univariaten Cox-Regressionsanalysen signifikant mit dem Transplantatversagen assoziierten dichotomen Spender- und Empfängercharakteristika mit Hilfe von Kaplan-Meier-Kurven (**Abbildung 12 bis 15**).

### 3. Ergebnisse



Jahre	Anzahl Patienten unter Risiko				
	0	1	3	5	10
SCD	199	177	123	75	20
ECD	139	113	70	35	7

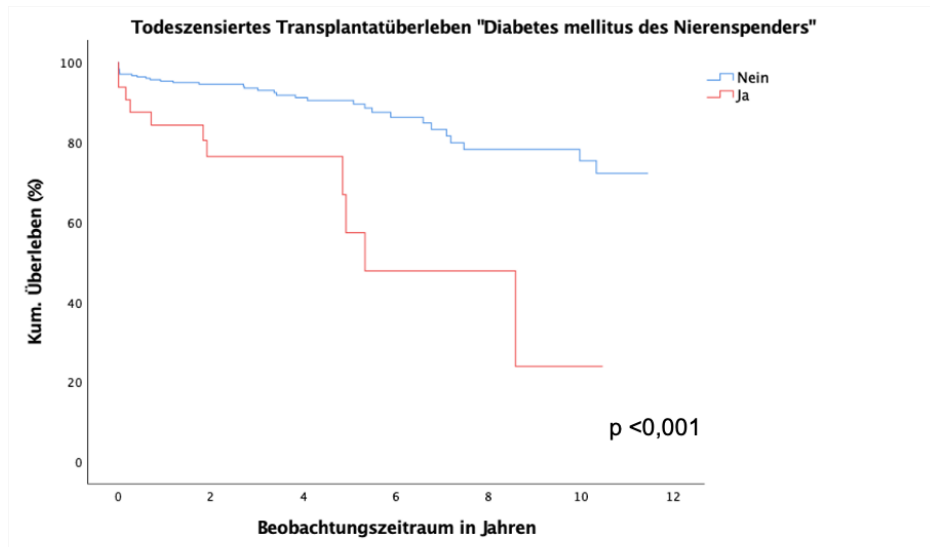
**Abbildung 12:** Kaplan-Meier-Kurven für das todeszensierte Transplantatüberleben (in Jahren) über den gesamten Beobachtungszeitraum für den Risikofaktor eines ECD-Status des Nierenspenders: Blau= SCD, rot= ECD. Anzahl der nierentransplantierten Patienten unter Risiko nach 0, 1, 3, 5 und 10 Jahren. Der p-Wert wurde mittels Log-rank-Test ermittelt.



Jahre	Anzahl Patienten unter Risiko				
	0	1	3	5	10
Nein	198	173	122	80	23
Ja	136	114	71	30	4

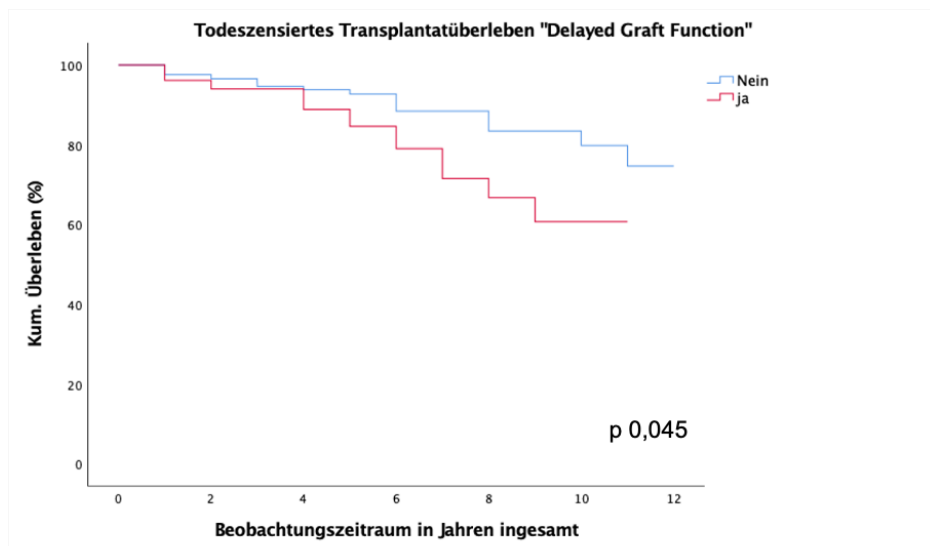
**Abbildung 13:** Kaplan-Meier-Kurven für das todeszensierte Transplantatüberleben (in Jahren) über den gesamten Beobachtungszeitraum für den Risikofaktor einer arteriellen Hypertonie des Nierenspenders: Blau = Nein, rot = Ja. Anzahl der nierentransplantierten Patienten unter Risiko nach 0, 1, 3, 5 und 10 Jahren. Der p-Wert wurde mittels Log-rank-Test ermittelt.

### 3. Ergebnisse



	Anzahl Patienten unter Risiko				
Jahre	0	1	3	5	10
Nein	302	262	176	103	26
Ja	32	26	16	6	1

**Abbildung 14:** Kaplan-Meier-Kurven für das todeszensierte Transplantatüberleben (in Jahren) über den gesamten Beobachtungszeitraum für den Risikofaktor eines Diabetes mellitus des Nierenspenders: Blau = Nein, rot = Ja. Anzahl der nierentransplantierten Patienten unter Risiko nach 0, 1, 3, 5 und 10 Jahren. Der p-Wert wurde mittels Log-rank-Test ermittelt.



	Anzahl Patienten unter Risiko				
Jahre	0	1	3	5	10
Nein	218	194	132	75	20
Ja	108	82	61	35	7

**Abbildung 15:** Kaplan-Meier-Kurven für das todeszensierte Transplantatüberleben (in Jahren) über den gesamten Beobachtungszeitraum für den Risikofaktor einer DGF: Blau= Ja , rot= Nein. Anzahl der nierentransplantierten Patienten unter Risiko nach 0, 1, 3, 5 und 10 Jahren. Der p-Wert wurde mittels Log-rank-Test ermittelt.

#### **3.6. Assoziation zwischen den histologischen Läsionen der Basisbiopsien und dem Transplantatversagen**

Analog zu den Spender- und Empfängercharakteristika erfolgte die Analyse einer möglichen Assoziation zwischen den erhobenen histologischen Läsionen der Basisbiopsien und dem todeszensierten Transplantatversagen. Die Analyse wurde ebenfalls sechs Monate nach der letzten erfassten Transplantation ausgewertet. Die durchschnittliche Beobachtungszeit sowie die Anzahl der registrierten Transplantatversagen sind analog zu den Angaben im Kapitel 3.5.

##### **3.6.1. Transplantatversagen innerhalb des ersten Jahres nach Transplantation**

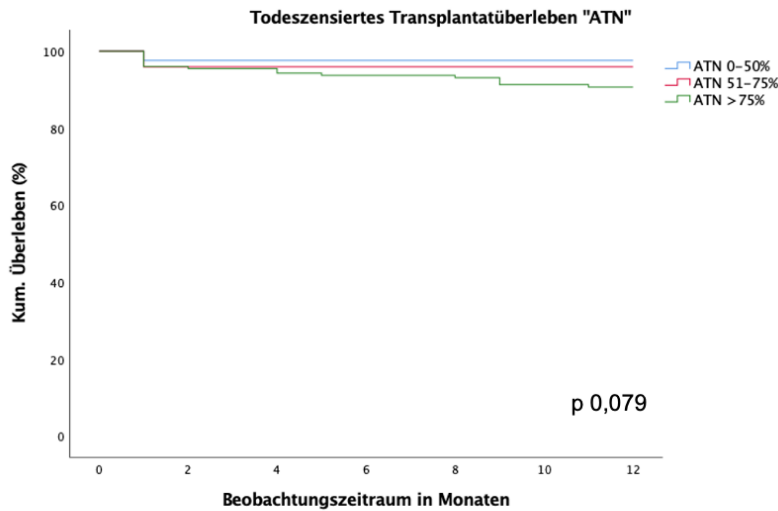
Innerhalb des ersten Jahres nach Transplantation mit 21 registrierten Transplantatversagen zeigten sich in der univariaten Cox-Regressionsanalyse die Glomerulosklerose und IF/TA sowie die ATN als signifikante Risikofaktoren für das Transplantatversagen. Im Detail war erst eine Glomerulosklerose von über 20% signifikant mit dem Transplantatversagen assoziiert (HR 2,72, 95% KI 1,02 – 7,25,  $p = 0,046$ ). Bei der ATN stellte sich erst ein Ausmaß von mehr als 75% als signifikanter Risikofaktor dar (HR 2,97, 95% KI 1,09 – 8,10,  $p = 0,034$ ). Das Vorhandensein einer IF/TA war mit einem 2,84-fachen Risiko eines Transplantatversagens assoziiert. Das Transplantatüberleben nach einem Jahr lag insgesamt bei 93,7% mit entsprechender Rate an Transplantatversagen von 6,3%. Ein Vergleich zwischen den Gruppen mit und ohne Nachweis einer IF/TA in den Basisbiopsien zeigte eine Rate an Transplantatversagen von 3,8%, respektive 10,6% für die jeweilige Gruppe innerhalb des ersten Beobachtungsjahres. Analog zeigten die Gruppen mit Nachweis einer Glomerulosklerose von weniger und mehr als 20% eine Rate an Transplantatversagen von 4,9% und 13,3%. Für das Ausmaß einer ATN kleiner beziehungsweise grösser 75% zeigten sich Raten von 3,6% respektive 11,4%. Die detaillierten Ergebnisse der univariaten Cox-Regressionsanalyse sind in **Tabelle 9** zusammengefasst. In den **Abbildungen 16 bis 18** sind die in der univariaten Cox-Regressionsanalyse mit dem Transplantatversagen assoziierten histologischen Läsionen mit Hilfe von Kaplan-Meier-Kurven dargestellt.

### 3. Ergebnisse

**Tabelle 9:** Ergebnisse der univariaten Cox-Regressionsanalyse für das todeszensierte Transplantatversagen innerhalb des ersten Beobachtungsjahres nach Transplantation mit den Hazard Ratios (HR) und dem 95%-Konfidenzintervall (KI) für die histologischen Läsionen in den Basisbiopsien.

Histologische Läsion	Univariate HR (95% KI)	p-Wert
<b>Glomerulosklerose</b>		
Glomerulosklerose (%)	1,06 (1,02-1,09)	<b>0,003</b>
Glomerulosklerose je 10%	1,72 (1,21-2,46)	
Glomerulosklerose		
0-10%	Referenz	
11-20%	0,41 (0,05-3,31)	0,406
>20%	2,72 (1,02-7,25)	<b>0,046</b>
<b>IF/TA</b>		
IF/TA (%)	1,06 (1,02-1,11)	<b>0,007</b>
IF/TA je 10%	1,82 (1,18-2,80)	
IF/TA (vorhanden vs. nicht vorhanden)	2,84 (1,18-6,85)	<b>0,020</b>
<b>Arteriosklerose</b>		
Arteriosklerose (cv; 0-3)		
Grad 0	Referenz	
Grad 1	0,43 (0,09-2,06)	0,290
Grad 2	1,81 (0,53-6,20)	0,342
Grad 3	2,71 (0,86-8,54)	0,089
Arteriosklerose (vorhanden vs. nicht vorhanden)	1,26 (0,49-3,25)	0,631
<b>ATN</b>		
ATN		
0-50%	Referenz	
51-75%	1,75 (0,29-10,45)	0,542
>75%	3,94 (0,91-17,14)	0,068
ATN (0% vs. >0%)	nicht auswertbar	nicht auswertbar
ATN (<25% vs. >25%)	nicht auswertbar	nicht auswertbar
ATN (<50% vs. >50%)	3,29 (0,77-14,12)	0,109
ATN (<75% vs. >75%)	2,97 (1,09-8,10)	<b>0,034</b>

### 3. Ergebnisse



Monate	Anzahl Patienten unter Risiko				
	0	3	6	9	12
0-50%	84	82	81	81	77
51-75%	74	71	69	64	63
>75%	177	165	162	149	147

**Abbildung 16:** Kaplan-Meier-Kurven für das todeszensierte Transplantatüberleben (in Monaten) für das Ausmaß der akuten Tubulusnekrose (ATN) in Prozent in den Basisbiopsien im Beobachtungszeitraum von 12 Monaten unterteilt in drei Gruppen: Blau = 0-50% Ausmaß ATN, rot = 51-75% Ausmaß ATN, grün = >75% Ausmaß ATN. Anzahl der nierentransplantierten Patienten unter Risiko nach 0, 3, 6, 9 und 12 Monaten. Der p-Wert wurde mittels Log-rank-Test ermittelt.

#### 3.6.2. Transplantatversagen innerhalb des gesamten Beobachtungszeitraumes nach Transplantation

In der univariaten Cox-Regressionsanalyse für die histologischen Läsionen der Basisbiopsien und den Transplantatverlust zeigten nur die Glomerulosklerose sowie die IF/TA ein signifikant erhöhtes Risiko für das Transplantatversagen innerhalb des gesamten Beobachtungszeitraumes nach Transplantation bei 48 registrierten todeszensierten Transplantatversagen. Das 5-Jahres-Transplantatüberleben lag in der untersuchten Kohorte bei 89,6%. Die Glomerulosklerose in Prozent zeigte sich insgesamt signifikant mit dem Transplantatversagen assoziiert (HR 1.46, 95% KI 1,01 – 1,07,  $p = 0,005$ ), jedoch war die 20%-Grenze innerhalb des gesamten Beobachtungszeitraumes im Gegensatz zum Beobachtungszeitraum innerhalb des ersten Jahres nicht mehr signifikant ( $p = 0,051$ ). Das Vorhandensein einer IF/TA war mit einem 2,08-fachen Risiko eines Transplantatversagens signifikant assoziiert. Die mittlere Überlebenszeit der Nierentransplantat ohne und mit Nachweis einer IF/TA lag bei 9,8 respektive 8,3 Jahre mit entsprechend einer Differenz von 1,5 Jahren. Bezogen

### 3. Ergebnisse

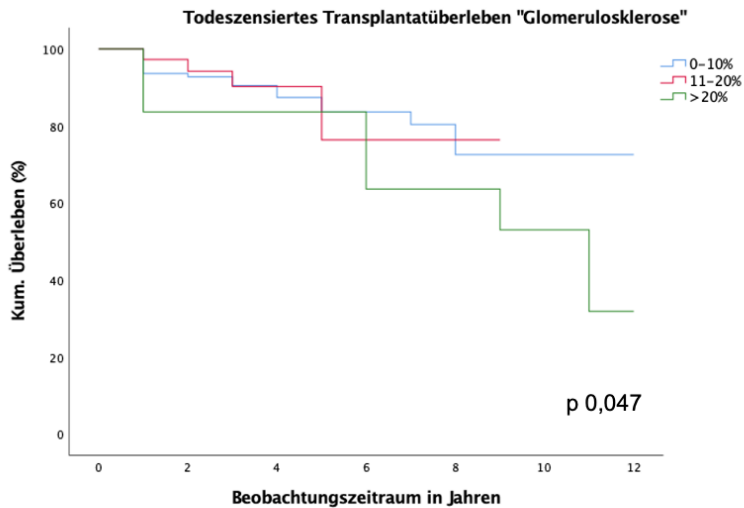
auf ein Ausmaß einer Glomerulosklerose von weniger und mehr als 20% zeigten sich mittlere Überlebenszeiten von 9,6 respektive 8,2 Jahre mit entsprechend einer Differenz von 1,4 Jahren. Die detaillierten Ergebnisse der univariaten Cox-Regressionsanalyse sind in **Tabelle 10** zusammengefasst. In den **Abbildungen 17 und 18** sind die in der univariaten Cox-Regressionsanalyse mit dem Transplantatversagen assoziierten histologischen Läsionen mit Hilfe von Kaplan-Meier-Kurven dargestellt.

**Tabelle 10:** Ergebnisse der univariaten Cox-Regressionsanalyse für das todeszensierte Transplantatversagen für den gesamten Beobachtungszeitraum nach Transplantation mit den Hazard Ratios (HR) und dem 95%-Konfidenzintervall (KI) für die histologischen Läsionen in den Basisbiopsien.

Histologische Läsion	Univariate HR (95% KI)	p-Wert
<b>Glomerulosklerose</b>		
Glomerulosklerose (%)	1,04 (1,01-1,07)	<b>0,005</b>
Glomerulosklerose je 10%	1,46 (1,12-1,90)	
Glomerulosklerose		
0-10%	Referenz	
11-20%	0,98 (0,33-2,91)	0,965
>20%	2,04 (1,00-4,17)	0,051
<b>IF/TA</b>		
IF/TA (%)	1,06 (1,02-1,09)	<b>0,001</b>
IF/TA je 10%	1,70 (1,24-2,34)	<b>0,001</b>
IF/TA (vorhanden vs. nicht vorhanden)	2,08 (1,18-3,69)	<b>0,012</b>
<b>Arteriosklerose</b>		
Arteriosklerose (cv; 0-3)		
Grad 0	Referenz	
Grad 1	0,80 (0,34-1,88)	0,607
Grad 2	1,98 (0,87-4,55)	0,106
Grad 3	2,26 (0,92-5,57)	0,077
Arteriosklerose (vorhanden vs. nicht vorhanden)	1,36 (0,71-2,59)	0,355
<b>ATN</b>		
ATN	Referenz	
0-50%	1,19 (0,47-3,00)	0,715
51-75%	1,57 (0,74-3,32)	0,238
>75%		
ATN (0 vs. >0%)	1,36 (0,19-9,88)	0,760
ATN (<25% vs. >25%)	1,51 (0,54-4,21)	0,432
ATN (<50% vs. >50%)	1,46 (0,71-3,02)	0,308
ATN (<75% vs. >75%)	1,45 (0,81-2,61)	0,211

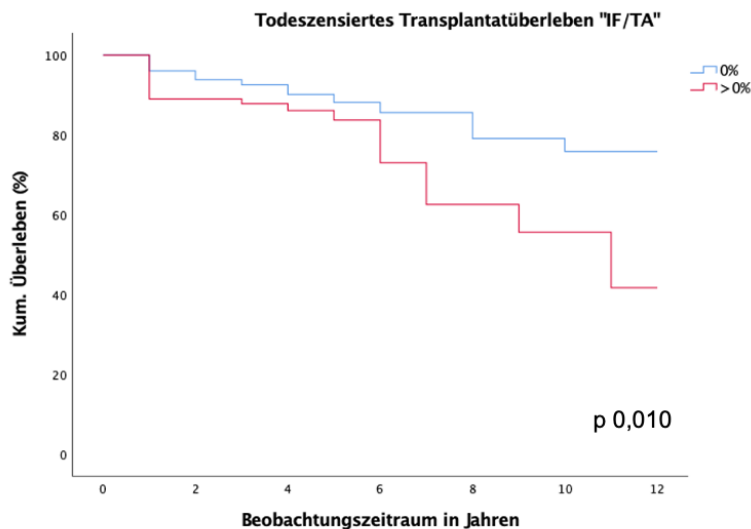


### 3. Ergebnisse



Jahre	Anzahl Patienten unter Risiko				
	0	1	3	5	10
0-10%	130	114	64	41	10
11-20%	38	34	19	5	0
>20%	52	38	25	14	3

**Abbildung 17:** Kaplan-Meier-Kurven für das todeszensierte Transplantatüberleben (in Jahren) über den gesamten Beobachtungszeitraum für das Ausmaß der Glomerulosklerose in Prozent in den Basisbiopsien aufgeteilt in drei Gruppen: Blau = 0-10%, rot = 11-20%, grün = >20%. Anzahl der nierentransplantierten Patienten unter Risiko nach 0, 1, 3, 5 und 10 Jahren. Der p-Wert wurde mittels Log-rank-Test ermittelt.



Jahre	Anzahl Patienten unter Risiko				
	0	1	3	5	10
0%	211	185	127	77	22
>0%	123	101	62	29	5

**Abbildung 18:** Kaplan-Meier-Kurven für das todeszensierte Transplantatüberleben (in Jahren) über den gesamten Beobachtungszeitraum für das Ausmaß der interstitielle Fibrose und tubuläre Atrophie (IF/TA) in Prozent in den Basisbiopsien über den gesamten Beobachtungszeitraum aufgeteilt in zwei

Gruppen: Blau = 0% IF/TA, rot = >0% IF/TA. Anzahl der nierentransplantierten Patienten unter Risiko nach 0, 1, 3, 5 und 10 Jahren. Der p-Wert wurde mittels Log-rank-Test ermittelt.

#### 3.7. Multivariate Cox-Regressionsanalyse der einzelnen histologischen Läsionen der Basisbiopsien für das Transplantatversagen

Die in Kapitel 3.6. in der univariaten Cox-Regressionsanalyse mit dem Transplantatversagen signifikant assoziierten histologischen Parameter wurden für die jeweiligen Beobachtungszeiträume der multivariaten Cox-Regressionsanalyse zugeführt, um auf ihre Unabhängigkeit überprüft zu werden.

##### 3.7.1. Multivariate Cox-Regressionsanalyse für das Transplantatversagen innerhalb des ersten Jahres nach Transplantation

Innerhalb der ersten 365 Beobachtungstage konnten 21 Transplantatversagen verzeichnet werden. Die zuvor in der univariaten Cox-Regressionsanalyse signifikant mit dem Transplantatversagen assoziierte Glomerulosklerose, IF/TA und ATN wurden in der multivariaten Cox-Regressionsanalyse auf die klinisch bekannten spenderassoziierten Risikofaktoren eines ECD-Status sowie die kalte Ischämiezeit in Stunden adjustiert.

###### 3.7.1.1 Glomerulosklerose

Die Glomerulosklerose in Prozent zeigte sich in der multivariaten Cox-Regressionsanalyse adjustiert auf einen ECD- Status sowie auf die kalte Ischämiezeit in Stunden nicht signifikant ( $p = 0,070$ ) mit dem Transplantatversagen innerhalb des ersten Jahres nach Transplantation assoziiert. Das Ergebnis ist in **Tabelle 11** zusammengefasst.

**Tabelle 11:** Ergebnisse der multivariaten Cox-Regressionsanalyse für das todeszensierte Transplantatversagen innerhalb des ersten Beobachtungsjahres nach Transplantation mit den Hazard Ratios (HR) und dem 95%-Konfidenzintervall (KI) für die Glomerulosklerose.

Risikofaktor	Univariate HR (95% KI)	p-Wert	Multivariate HR (95% KI)	p-Wert
<b>Spender</b>				
Expanded criteria donor	4,74 (1,74-12,93)	<b>0,002</b>	7,98 (1,75-36,29)	<b>0,007</b>
Kalte Ischämiezeit (Stunden)	1,04 (0,97-1,11)	0,270	1,01 (0,94-1,09)	0,752
<b>Histologische Läsionen</b>				
<b>Glomerulosklerose</b>				
Glomerulosklerose (%)	1,06 (1,02-1,09)	<b>0,003</b>	1,04 (1,00-1,08)	0,070

### 3.7.1.2. Interstitielle Fibrose und tubuläre Atrophie (IF/TA)

Die interstitielle Fibrose und tubuläre Atrophie in Prozent war in der multivariaten Analyse adjustiert auf einen ECD-Status sowie auf die kalte Ischämiezeit (in Stunden) mit einem p-Wert von 0,050 mit dem Transplantatversagen innerhalb des ersten Jahres nach Transplantation assoziiert. Das Ergebnis ist in **Tabelle 12** zusammengefasst.

**Tabelle 12:** Ergebnisse der multivariaten Cox-Regressionsanalyse für das todeszensierte Transplantatversagen innerhalb des ersten Beobachtungsjahres nach Transplantation mit den Hazard Ratios (HR) und dem 95%-Konfidenzintervall (KI) für die interstitielle Fibrose und tubuläre Atrophie (IF/TA).

Risikofaktor	Univariate HR (95% KI)	p-Wert	Multivariate HR (95% KI)	p-Wert
<b>Spender</b>				
Expanded criteria donor	4,74 (1,74-12,93)	<b>0,002</b>	4,26 (1,55-11,74)	<b>0,005</b>
Kalte Ischämiezeit (Stunden)	1,04 (0,97-1,11)	0,270	1,03 (0,96-1,10)	0,418
<b>Histologische Läsionen</b>				
<b>IF/TA</b>				
IF/TA (%)	1,06 (1,02-1,11)	<b>0,007</b>	1,05 (1,00-1,09)	0,050

### 3.7.1.3. Akute Tubulusnekrose (ATN)

Eine schwere ATN mit mehr als 75% betroffenen Tubuluszellen zeigte sich in der multivariaten Cox-Regressionsanalyse adjustiert auf einen ECD-Status sowie auf die kalte Ischämiezeit in Stunden nicht signifikant ( $p = 0,055$ ) mit dem Transplantatversagen innerhalb des ersten Jahres nach Transplantation assoziiert. Das Ergebnis ist in **Tabelle 13** zusammengefasst.

**Tabelle 13:** Ergebnisse der multivariaten Cox-Regressionsanalyse für das todeszensierte Transplantatversagen innerhalb des ersten Beobachtungsjahres nach Transplantation mit den Hazard Ratios (HR) und dem 95%-Konfidenzintervall (KI) für die akute Tubulusnekrose (ATN).

Risikofaktor	Univariate HR (95% KI)	p-Wert	Multivariate HR (95% KI)	p-Wert
<b>Spender</b>				
Expanded criteria donor	4,74 (1,74-12,93)	<b>0,002</b>	4,72 (1,73-12,90)	<b>0,002</b>
Kalte Ischämiezeit (Stunden)	1,04 (0,97-1,11)	0,270	1,02 (0,95-1,09)	0,636
<b>Histologische Läsionen</b>				
<b>Akute Tubulusnekrose</b>				
ATN (<75% vs. >75%)	2,97 (1,09-8,10)	<b>0,034</b>	2,73 (0,98-7,64)	0,055

#### **3.7.2. Multivariate Cox-Regressionsanalyse für das Transplantatversagen über den gesamten Zeitraum**

Innerhalb des gesamten Beobachtungszeitraumes nach Transplantation konnte bei 48 Patienten ein Transplantatversagen detektiert werden. Die zuvor in der univariaten Cox-Regressionsanalyse signifikant mit dem Transplantatversagen assoziierten histologischen Läsionen (Glomerulosklerose und IF/TA) wurden in der multivariaten Cox-Regressionsanalyse in drei verschiedenen Modellen auf bekannte klinische Risikofaktoren adjustiert. Im ersten Modell wurde auf das Alter des Spenders in Jahren, eine bekannte Hypertonie des Spenders, die kalte Ischämiezeit in Stunden sowie eine terminale Serum-Kreatininkonzentration von über 1,5 mg/dl des Spenders adjustiert. Im zweiten Modell wurde auf einen ECD-Status des Spenders, das Alter des Empfängers in Jahren, Anzahl HLA-Mismatches und Panel-reaktiver Antikörper in Prozent adjustiert. Das dritte Modell beinhaltete einen ECD-Status, die kalte Ischämiezeit in Stunden, einen bekannten Diabetes mellitus in der Vorgeschichte des Spenders sowie das Alter des Empfängers in Jahren.

**3.7.2.1. Glomerulosklerose**

Die Glomerulosklerose zeigte sich in keinem der drei Modelle in der multivariaten Cox-Regressionsanalyse mit dem todeszensierten Transplantatversagen innerhalb des gesamten Beobachtungszeitraumes nach Transplantation assoziiert ( $p = 0,229$ ,  $p = 0,152$ , respektive  $p = 0,197$ ). Die Ergebnisse sind in **Tabelle 14** zusammengefasst.

**Tabelle 14:** Ergebnisse der drei verschiedenen Modelle für die multivariaten Cox-Regressionsanalysen für das todeszensierte Transplantatversagen für den gesamten Beobachtungszeitraum nach Transplantation mit den Hazard Ratios (HR) und dem 95%-Konfidenzintervall (KI) für die Glomerulosklerose.

Faktor	Model 1	Model 2	Model 3
	HR (95% KI), p-Werte	HR (95% KI), p-Werte	HR (95% KI), p-Werte
<b>Glomerulosklerose (%)</b>	1,02 (0,99-1,05), 0,229	1,02 (0,99-1,05), 0,152	1,02 (0,99-1,05), 0,197
<b>Risikofaktoren</b>			
Alter (Jahre) Spender	1,07 (1,03-1,11), <b>0,002</b>		
Bekannte Hypertonie Spender	1,52 (0,66-3,48), 0,322		
Kalte Ischämiezeit (Stunden)	1,05 (0,99-1,11), 0,144		
Terminale Kreatininkonzentration >1,5 mg/dl	2,97 (0,34-22,23), 0,289		
Expanded criteria donor		2,72 (1,10-6,76), <b>0,031</b>	
Alter (Jahre) Empfänger		1,04 (0,99-1,08), 0,056	
Anzahl HLA-mismatches		1,27 (0,93-1,72), 0,134	
PRA (%)		1,02 (1,01-1,03), <b>0,002</b>	
Expanded criteria donor			2,81 (1,11-7,10), <b>0,029</b>
Kalte Ischämiezeit (Stunden)			1,00 (0,94-1,07), 0,975
Diabetes mellitus Spender			2,72 (1,01-7,36), <b>0,049</b>
Alter (Jahre) Empfänger			1,03 (1,00-1,07), 0,076

**3.7.2.2. Interstitielle Fibrose und tubuläre Atrophie (IF/TA)**

Die IF/TA zeigte sich in allen drei Modellen in der multivariaten Cox-Regressionsanalyse signifikant mit dem todeszensierten Transplantatversagen innerhalb des gesamten Beobachtungszeitraumes nach Transplantation assoziiert ( $p = 0,032$ ,  $p = 0,025$ , respektive  $p = 0,025$ ). Die Ergebnisse sind in **Tabelle 15** zusammengefasst.

**Tabelle 15:** Ergebnisse der drei verschiedenen Modelle für die multivariaten Cox-Regressionsanalysen für das todeszensierte Transplantatversagen für gesamten Beobachtungszeitraum nach Transplantation mit den Hazard Ratios (HR) und dem 95%-Konfidenzintervall (KI) für die Interstitielle Fibrose und tubuläre Atrophie (IF/TA).

<b>Faktor</b>	<b>Model 1</b>	<b>Model 2</b>	<b>Model 3</b>
	HR (95% KI), p-Werte	HR (95% KI), p-Werte	HR (95% KI), p-Werte
<b>IF/TA (%)</b>	1,04 (1,00-1,08), <b>0,032</b>	1,04 (1,01-1,08), <b>0,025</b>	1,04 (1,05-1,08), <b>0,025</b>
<b>Risikofaktoren</b>			
Alter (Jahre) Spender	1,05 (1,02-1,07), <b>0,002</b>		
Bekannte Hypertonie Spender	1,83 (0,99-3,36), 0,052		
Kalte Ischämiezeit (Stunden)	1,02 (0,97-1,07), 0,404		
Terminale Kreatininkonzentration >1,5 mg/dl	2,41 (0,58-10,07), 0,227		
Expanded criteria donor		2,74 (1,40-5,35), <b>0,003</b>	
Alter (Jahre) Empfänger		1,01 (0,98-1,04), 0,400	
Anzahl HLA-mismatches		1,25 (0,99-1,59), 0,065	
PRA (%)		1,02 (1,01-1,03), <b>&lt; 0,001</b>	
Expanded criteria donor			2,93 (1,40-5,83), <b>0,002</b>
Kalte Ischämiezeit (Stunden)			1,00 (0,95-1,05), 0,924
Diabetes mellitus Spender			2,84 (1,36-5,90), <b>0,005</b>
Alter (Jahre) Empfänger			1,01 (0,98-1,03), 0,645

### 4. Diskussion

In der vorliegenden Dissertation wurde neben der Charakterisierung des Empfänger- und Spenderkollektivs die Auswirkung von histologischen Läsionen in 338 Basisbiopsien zehn Minuten post reperfusionem auf das Nierentransplantatüberleben untersucht. Zudem wurde überprüft, ob ein möglicher Einfluss der histologischen Läsionen auf das Auftreten einer DGF besteht. Einen besonderen Stellenwert hatte die Fragestellung, ob die ATN als histopathologische Manifestation des Ischämie-Reperfusionsschadens in den untersuchten Basisbiopsien post reperfusionem einen Einfluss auf die untersuchten Endpunkte (DGF, todeszensiertes Transplantatversagen) ausübt.

#### 4.1. Demographie der Nierenspendenempfänger und Nierenspender

Das Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen (IQTIG) erhebt jährlich in Deutschland Daten zur Basisdemographie von Organ Spendern und Organempfängern (Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen, 2020a). Die Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2019 ermöglicht somit einen Vergleich mit dem in dieser Arbeit erhobenen Kollektiv am KrdI, wengleich anzumerken ist, dass dieser nur bedingt möglich ist, da unsere Daten über einen Zeitraum von zehn Jahren (2006 – 2016) erfasst wurden und in diesem Zusammenhang gezeigt werden konnte, dass sich die Demographie sowohl der Spender als auch der Empfänger über die letzten 30 Jahre gewandelt hat (Coemans et al., 2018). Weiter ist der Vergleich aufgrund teilweise unterschiedlicher Terminologien für die Ursachen der terminalen Niereninsuffizienz der Nierenspendenempfänger erschwert. Insgesamt bestehen jedoch ähnliche Werte im Vergleich der beiden Kohorten. Während das durchschnittliche Alter der Spender kaum einen Unterschied aufweist (KrdI: 53,0 Jahre versus IQTIG: 52,7 Jahre), sind die Empfänger in unserer Kohorte durchschnittlich zwei Jahre älter als die Empfänger im Jahr 2019 (KrdI: 52,1 Jahre versus IQTIG: 50,1 Jahre). Ähnliche Werte finden sich auch bei der Verteilung der Ursachen für die terminale Niereninsuffizienz des Empfängers (Glomerulonephritis KrdI: 29% versus IQTIG: 27%, diabetische Nephropathie KrdI: 12% versus IQTIG: 9%). Eine hypertensive Nephropathie als Ursache ist in dem Jahresbericht 2019 des IQTIG nicht aufgeführt, jedoch deckt sich

die Häufigkeit von 15% in unserer Kohorte mit anderen Publikationen (Protzel et al., 2015). Auffällig ist die Tatsache, dass in unserer Kohorte das zuletzt gemessene Kreatinin im Serum des Nierenspenders höher liegt als im bundesdeutschen Durchschnitt (Krdl: 1,0 mg/dl versus IQTIG: 0,8 mg/dl). Diese Differenz verwundert, da sich in unserer Kohorte 4% mehr Lebendspenden finden als durchschnittlich in Deutschland im Jahr 2019, welche bekanntermaßen durch eine sorgfältige Vorauswahl gesünder sind als Postmortalspender (Öllinger et al., 2020). Die durchschnittlich höhere Kreatininkonzentration im Serum in unserer Kohorte lässt sich am ehesten durch die relativ hohe Zahl an Spendern mit einem ECD-Status (41%) erklären, von denen per Definition ein Teil mindestens eine Serumkreatininkonzentration von > 1,5mg/dl aufweist. Zahlen aus dem Jahr 2013 zeigen, dass im Bundesdurchschnitt nur 35% der Nierenspender einen solchen ECD-Status aufwiesen (Herrmann, Meier-Kriesche, & Neubauer, 2018).

### **4.2. Assoziation zwischen den klinischen Spender- und Empfängercharakteristika und dem Transplantatversagen**

Über die letzten Jahrzehnte konnte eine Verbesserung des Transplantatüberlebens von Transplantationen nach Postmortalspende beobachtet werden, wie Coemans et al. in einer Analyse an über 100.000 nierentransplantierten Patienten aus 21 Ländern in Europa zwischen 1986 und 2015 aufzeigen konnten (Coemans et al., 2018). So wurde in dem genannten Zeitraum ein Anstieg des Transplantatüberlebens innerhalb des ersten bzw. innerhalb der ersten fünf Jahre von 86,8% auf 92,0%, respektive von 74,6% auf 84,4% beobachtet. Dies entspricht im Umkehrschluss aktuellen Transplantatverlusten von 8% innerhalb des ersten Jahres und 15,6% innerhalb der ersten fünf Jahre für Postmortalspenden. Im Vergleich mit unseren Daten fallen diese Zahlen höher aus (entsprechend 6 respektive 10%). Eine Erklärung hierfür liegt sicher darin, dass in unserer Kohorte fast ein Drittel (28%) der Nieren von Lebendspenden stammt, die bekanntermaßen bessere Überlebensraten erzielen (Legendre et al., 2014). Allgemein sind unterschiedliche Überlebensraten insbesondere im Langzeitverlauf ein weltweit beobachtetes Phänomen und unter anderem durch regionale Faktoren wie die Verteilung von Komorbiditäten der Nierenempfänger, das Gesundheitssystem, die Kostenübernahme von Therapien durch Krankenkassen und



die daraus resultierende Compliance der Patienten erklärbar (Gondos, Döhler, Brenner, & Opelz, 2013; Ojo et al., 2013).

Eine Reihe von Studien hat spender- und transplantationsbezogene sowie empfängerspezifische Risikofaktoren für ein vermindertes Transplantatüberleben identifiziert. In unserer Kohorte am Krdl können folgende in der Literatur bekannte Risikofaktoren für ein todeszensierte Transplantatversagen ebenfalls bestätigt werden: Postmortalspende, ECD-Status und Alter des Nierenspenders, arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus des Spenders, DGF, Anzahl der HLA-Mismatches, PRA und das Alter sowie BMI des Empfängers.

Es ist an dieser Stelle hervorzuheben, dass ECD-Spendernieren wie erwartet in der Korrelationsanalyse eine signifikante Assoziation mit den chronischen Läsionen in der Basisbiopsie haben und darüber hinaus ein deutlich erhöhtes Risiko für ein Transplantatversagen aufweisen, jedoch mit 8,0 Jahren mittlerer Überlebenszeit in unserer Kohorte eine mehr als valide Option für Patienten auf der Warteliste darstellen im Gegensatz zum Verbleiben an der Dialyse (Pascual, Zamora, & Pirsch, 2008).

Die Dauer der kalten Ischämiezeit ist in unserer Kohorte im univariaten Cox-Regressionsmodell nicht prädiktiv für ein Transplantatversagen. Dies könnte auf die relativ kurze durchschnittliche Dauer von 8,9 Stunden zurückzuführen sein, welche durch den relativ hohen Einschluss von Lebendspenden (28%) in unserer Kohorte bedingt ist. In einer großen multizentrischen Studie mit Einschluss von 3839 Postmortalspenden, in der die kalte Ischämiezeit als Risikofaktor identifiziert werden konnte, lag die mittlere Dauer mit 20,6 Stunden hingegen deutlich höher (Debout et al., 2015). Der Einschluss der Lebendspenden sowie die hohe Anzahl von 41 präemptiven Nierenspenden mit entsprechend kurzer bis gar keiner Dialyse vintage ist möglicherweise auch die Erklärung für den fehlenden signifikanten Effekt der Dialyse vintage auf das Transplantatversagen in unserer Kohorte.

### **4.3. Assoziation zwischen den untersuchten histologischen Läsionen und dem Auftreten einer DGF sowie dem Transplantatversagen**

Das Auftreten einer DGF als eine der häufigsten Frühkomplikationen nach einer NTx stellt durch ein erhöhtes Risiko für ein Transplantatversagen, eine erhöhte Morbidität sowie eine verlängerte Hospitalisationsdauer ein erhebliches Problem für die nierentransplantierten Patienten dar (Butala et al., 2013; Legendre et al., 2014; Ojo et al., 1997; Troppmann et al., 1995). In unserem Kollektiv wurde bei 32% der Patienten eine DGF registriert, was mit großen Registerstudien, in denen Raten von 23 bis 31% festgehalten wurden, vergleichbar ist (Butala et al., 2013; Tapiawala et al., 2010). Die Identifikation von Risikofaktoren für ein vermindertes Transplantatüberleben sowie für das Auftreten einer DGF ist entsprechend von hoher klinischer Relevanz (Legendre et al., 2014).

Wie in unseren Ergebnissen gezeigt werden konnte, ist das Alter des Nierenspenders zwar ein unabhängiger Risikofaktor für ein reduziertes Transplantatüberleben, jedoch ist bekannt, dass in höheren Altersgruppen von über 50 Jahren große Unterschiede in der strukturellen Degeneration von Nieren bestehen (Kaplan, Pasternack, Shah, & Gallo, 1975). Entsprechend erscheint die reine Beurteilung von Spendernieren anhand von klinischen Merkmalen häufig nicht ausreichend, was sich auch in der bestenfalls moderaten Vorhersageleistung für das Transplantatüberleben bei der Unterteilung in ECD und SCD äußert (Dare, Pettigrew, & Saeb-Parsy, 2014).

Eine weitere und ergänzende Möglichkeit zur Beurteilung der Qualität der Spenderniere ist deshalb die Durchführung einer Basisbiopsie. Der prädiktive Wert der einzelnen histologischen Läsionen hinsichtlich des Transplantatversagens und des Auftretens einer DGF wird allerdings ebenfalls kontrovers diskutiert. Wir konnten zeigen, dass in unserer Kohorte die IF/TA in der multivariaten Cox-Regressionsanalyse signifikant mit dem todeszensierten Transplantatversagen über den gesamten Beobachtungszeitraum assoziiert ist. Weiter konnten wir demonstrieren, dass eine Arteriosklerose ab einem Ausmaß von  $cv2$  nach Banff und eine ATN von bereits  $>25\%$  signifikant mit dem Auftreten einer DGF assoziiert sind.

Im Folgenden sollen unsere Ergebnisse detailliert in den Kontext der Literatur gebracht und diskutiert werden.

### 4.3.1. Glomerulosklerose

In der vorliegenden Doktorarbeit ist das Ausmaß der Glomerulosklerose in der multivariaten Cox-Regressionsanalyse nicht signifikant mit dem Transplantatversagen assoziiert. Auch findet sich kein Zusammenhang mit dem Auftreten einer DGF. Unser Ergebnis reiht sich ein in die sehr heterogene Literatur mit Studien, die keinen Zusammenhang zwischen der Glomerulosklerose und dem Transplantatversagen finden konnten (Carroll, Macgregor, & Walker, 2008; Cockfield, Moore, Todd, Solez, & Gourishankar, 2010; Edwards, Posner, Maluf, & Kauffman, 2004; Kayler, Mohanka, Basu, Shapiro, & Randhawa, 2008; Lu, Desai, Myers, Dafoe, & Alfrey, 2000; Pokorná, Vítko, Chadimová, Schüick, & Ekberg, 2000; Sung et al., 2008) gegenüber Studien, die diesen nachweisen konnten (Arias et al., 2007; Bajwa et al., 2007; Cicciarelli et al., 2005; Escofet, Osman, Griffiths, Woydag, & Adam Jurewicz, 2003; Gaber et al., 1995; Lin et al., 2010; H. J. Wang, Kjellstrand, Cockfield, & Solez, 1998). Es ist jedoch anzumerken, dass im Gegensatz zu uns nicht alle Studien multivariate Analysen verwendeten und dass im Falle eines gefundenen Zusammenhanges der Schwellenwert von 5 bis 20% reichte, was die Verlässlichkeit der Prädiktion und eine Übertragung auf eine klinische Anwendung zusätzlich in Frage stellt. Ähnlich wie für den ECD-Status eines Nierenspenders konnte anhand unserer Daten gezeigt werden, dass Spendernieren mit mehr als 20% Glomerulosklerose in der Basisbiopsie mit 8,2 Jahren eine kürzere mittlere Überlebenszeit als solche mit weniger als 20% haben (9,8 Jahre). Eine Spenderniere mit mehr als 8 Jahren mittlerer Überlebenszeit ist, wie bereits im Zusammenhang mit dem ECD-Status erwähnt, jedoch klar einer chronischen Dialysetherapie vorzuziehen (Pascual et al., 2008). Auf Basis unserer Auswertung ist somit das in den USA geläufige Verwerfen von Spendernieren mit mehr als 20% Glomerulosklerose nicht zu rechtfertigen, auch vor dem Hintergrund des eklatanten Organmangels (Hart et al., 2020). Im Eurotransplant-Verbund, aus dem unsere Daten generiert wurden, besteht eine solche Praxis ohnehin nicht (Hopfer & Kemény, 2013). Während für die Glomerulosklerose und das Transplantatversagen eine sehr uneinheitliche Literatur besteht, zeichnet sich für die DGF ein klares Bild ab. Bis auf in einer Studie (Gaber et al., 1995) findet sich in der Literatur ein solcher

Zusammenhang allerdings nicht (Bajwa et al., 2007; Cockfield et al., 2010; Kreepala, Famulski, Chang, & Halloran, 2013; Lu et al., 2000; Matignon et al., 2008; Pokorná et al., 2000; Sung et al., 2008).

### **4.3.2. Interstitielle Fibrose und tubuläre Atrophie**

In der von uns durchgeführten Untersuchung am Krdl ist nur die IF/TA als einzige der vier untersuchten histologischen Läsionen in den Reperfusionbiopsien signifikant mit dem Transplantatversagen über den gesamten Beobachtungszeitraum assoziiert. Je 1%-Zunahme der IF/TA in den Basisbiopsien zeigt sich eine Risikozunahme für ein Transplantatversagen von 4% über den gesamten Beobachtungszeitraum nach Transplantation. Zu einem ähnlichen Ergebnis für den Langzeitverlauf kamen auch andere Forschungsgruppen (Arias et al., 2007; De Vusser et al., 2013). Die Arbeitsgruppe um Kayler et al. konnte ähnlich der vorliegenden Arbeit keine Assoziation in der multivariaten Analyse für die IF/TA im 1-Jahres-Transplantatversagen aufzeigen (Kayler et al., 2008), aufgrund der kürzeren Nachbeobachtungszeit im Gegensatz zu unserer Arbeit erfolgte jedoch hier keine Untersuchung des Effekts auf das Langzeitüberleben. Die Untersuchung von Postmortalspenden nach Herztod des Spenders durch Snoeijs et al. zeigte keine Assoziation zwischen dem Transplantatversagen und der IF/TA (Snoeijs et al., 2008). Ein Vergleich mit der in dieser Arbeit untersuchten Kohorte am Krdl ist aufgrund der Tatsache, dass in Deutschland keine Spenden nach Herztod möglich sind, jedoch nur bedingt möglich und stellt einen Selektionsbias dar. In einer weiteren Arbeit, die Reperfusionbiopsien untersuchte, konnte ebenfalls kein Zusammenhang gefunden werden (Mohan et al., 2017). Eine mögliche Erklärung für den fehlenden Effekt der IF/TA in der Kohorte von Mohan et al. könnte die im Vergleich zu unseren Daten verhältnismäßig geringere Gesamtausprägung der IF/TA sein. So sind in unserer Studie Biopsien mit einer IF/TA von  $\geq 5\%$  fast viermal häufiger anzutreffen (Mohan et al. 10,5% versus 37,3% in der vorliegenden Arbeit). Während die IF/TA in unseren Daten einen Effekt auf das Langzeitüberleben von Spendernieren zu haben scheint, konnte, wie auch in der bestehenden Literatur, ein Zusammenhang mit dem Auftreten einer DGF in unserer Kohorte ebenfalls nicht nachgewiesen werden (Cockfield et al., 2010; Lopes et al., 2005; Matignon et al., 2008).

### 4.3.3. Arteriosklerose

Die Arteriosklerose als chronische Pathologie der Arterien ist in unserer Arbeit ab einem Banff-Score *cv2* signifikant mit dem Auftreten einer DGF assoziiert. Einen Zusammenhang mit einem reduzierten Transplantatüberleben findet sich hingegen nicht. Die Definition der Arteriosklerose ist durch die Anwendung der Banff-Klassifikation und entsprechende Graduierung nach dem *cv*-Score einheitlicher und erlaubt einen besseren Vergleich mit der bestehenden Literatur. Unser Ergebnis deckt sich mit dem Großteil der veröffentlichten Untersuchungen, in denen ebenfalls eine Verbindung zwischen der Arteriosklerose und der DGF gefunden wurde (Cockfield et al., 2010; Lopes et al., 2005; Woestenburg, Sennesael, Bosmans, & Verbeelen, 2008), wengleich in einer Studie dieser Effekt nach Adjustierung in der multivariaten Analyse nicht mehr nachweisbar war (Matignon et al., 2008). Im Gegensatz zu der vorgelegten Doktorarbeit war die Stichprobengröße in der Arbeit von Matignon et al. allerdings deutlich kleiner ( $n=178$ ) und die Arteriosklerose insbesondere in höhergradigen Ausprägungen deutlich weniger häufig. Als eine mögliche Erklärung für das vermehrte Auftreten einer DGF bei zunehmender Arteriosklerose wurde eine erhöhte Sensitivität auf den Ischämie-Reperfusionsschaden durch die Dysfunktion des Endothels diskutiert (Cardinal, Dieudé, & Hébert, 2018). Eine Überprüfung dieser Annahme ist anhand unserer Daten und dem Studienmodell nicht möglich. Für das Transplantatversagen konnte, wie auch durch uns, mehrheitlich kein Zusammenhang gefunden werden (Arias et al., 2007; Cockfield et al., 2010; Keijbeck et al., 2020; Lu et al., 2000; Mohan et al., 2017), aber es existieren auch Studien, die einen solchen finden konnten (Kayler et al., 2008; Lopes et al., 2005).

### 4.3.4. Akute Tubulusnekrose

Die zuvor beschriebenen histologischen Läsionen der Glomerulosklerose, Arteriosklerose und IF/TA repräsentieren einen vorbestehenden chronischen Schaden der Spenderniere, der in der Regel über einen längeren Zeitraum entstanden und daher kausal nicht durch den akuten, im Rahmen der Transplantation entstandenen Ischämie-Reperfusionsschaden in den Basisbiopsien erzeugt worden ist. Im Gegensatz zu den zuvor beschriebenen histologischen Läsionen ist die Literatur für den Effekt der ATN auf den Transplantationserfolg deutlich limitierter, insbesondere

gibt es nur wenige Studien, welche die Untersuchung an Reperfusionstripsien durchgeführt haben, im Gegensatz zu Beschaffungs- und Präimplantationsbiopsien (Naesens, 2016; C. J. Wang et al., 2015). Wir konnten in der vorliegenden Arbeit demonstrieren, dass eine ATN mit zunehmendem Ausmaß signifikant mit dem Auftreten einer DGF assoziiert ist. Dieses Ergebnis steht zum Teil im Gegensatz zu anderen Studien. Die Forschungsgruppe um Hall et al. konnte keine Assoziation zwischen der ATN in Beschaffungsbiopsien und einer DGF finden (Hall et al., 2014). Es ist jedoch kritisch anzumerken, dass dort die wesentlichen ATN-bestimmenden Einflussfaktoren (kalte Ischämie und Reperfusionsschaden) bei Beschaffungsbiopsien fehlen. Das zeigt sich auch in dem vergleichsweise geringen Anteil von nur 17% nachgewiesener ATN in der Arbeit von Hall et al., während in den von uns untersuchten Reperfusionstripsien in 97% der Fälle eine ATN nachgewiesen werden konnte. Oppong et al. konnten in einer mit unserem Studiendesign am ehesten vergleichbaren Studie mit 317 untersuchten Reperfusionstripsien ebenfalls keine Assoziation zwischen der ATN und der DGF aufweisen (Oppong et al., 2016). Ähnlich wie in unseren Untersuchungen wurde in der Arbeit von Oppong et al. in nahezu allen Biopsien eine ATN nachgewiesen, jedoch mehrheitlich nur mit einem milden Ausprägungsgrad (52,4%). Dies verwundert, da die mittlere Dauer der kalten Ischämiezeit mit 17,6 Stunden fast doppelt so lang war wie in unserer Kohorte (durchschnittlich 8,9 Stunden) und bekannt ist, dass die Dauer der kalten Ischämie einen wesentlichen Einfluss auf die Ausbildung einer ATN hat (Monárrez-Espino et al., 2020; Ziaja et al., 2006). Dies konnte auch in unserer Korrelationsanalyse bestätigt werden und zeigt, dass das Ausmaß der ATN Ausdruck des stattgehabten Ischämie-Reperfusionsschadens in den kurz nach Transplantation entnommenen Biopsien ist. Ein weiteres, indirektes Indiz für diese Annahme ist, dass die Lebendspenden im Vergleich zu den Postmortalspenden in unserer Kohorte signifikant kürzere kalte Ischämiezeiten und signifikant niedrigere Raten an ATN in den Reperfusionstripsien aufwiesen. Auch das Alter des Nierenspenders wurde als Risikofaktor für eine DGF beschrieben (Irish et al., 2010). Eine mögliche Erklärung für den fehlenden Einfluss der ATN auf das Auftreten einer DGF in der Arbeit von Oppong et al. könnte somit das von unseren Daten abweichende, deutlich jüngere Durchschnittsalter der Nierenspender von 42,1 Jahren (Krdl: 52,1 Jahre) sowie zusätzlich auch der nur geringe Anteil einer schweren ATN (Oppong et al.: 6% versus Krdl: 52%) sein. In zwei

Studien, die als Grundlage für ihre Untersuchung Präimplantationsbiopsien verwendeten und somit die kalte Ischämiezeit berücksichtigten, konnte eine Assoziation zwischen der ATN und der DGF gefunden werden (Kuypers et al., 1999; Oberbauer et al., 1999). Obgleich eine lange Ischämiezeit als anerkannter und unabhängiger Risikofaktor für ein Transplantatversagen gilt und daher Einzug bei der Allokation von Spendernieren im Eurotransplant-Verbund gehalten hat, scheint das histologische Korrelat einer ATN weder in unserer Studie noch in der Literatur einen signifikanten Einfluss für das Transplantatüberleben zu haben (Hall et al., 2014; Mohan et al., 2017; Munivenkatappa et al., 2008; Oppong et al., 2016; Pokorná et al., 2000; Sulikowski et al., 2010). Neben den unterschiedlichen Biopsiezeitpunkten und den unterschiedlichen untersuchten Kohorten erschwert auch die inkonsistente Definition und Graduierung der ATN einen direkten Vergleich mit unseren Daten. Die Schwierigkeit, eine ATN einheitlich zu definieren, konnte in einem systematischen Review beschrieben werden, in welchem 16 verschiedene histologische Beschreibungen der ATN gefunden wurden, die unterschiedlich häufig verwendet wurden (Wen, Yang, Menez, Rosenberg, & Parikh, 2020). Zukünftige Studien sollten eine einheitliche und reproduzierbare Definition und Graduierung nutzen, um besser vergleichbare Ergebnisse zu ermöglichen.

#### **4.4. Stärken und Limitationen der Arbeit**

Im Folgenden sollen sowohl die Stärken als auch die Limitationen der vorliegenden Dissertation diskutiert sowie deren Bedeutungen für die weitere Interpretation unserer Ergebnisse erläutert werden.

Ein wesentlicher Selektionsbias vieler Studien, von denen ein großer Teil aus den USA stammt, ist die Tatsache, dass die Basisbiopsien nicht routinemäßig, sondern für die Entscheidung einer möglichen Verwerfung oder Allokation des Spenderorgans entnommen wurden. Dies erfolgt bekanntermaßen eher für Spender mit Risikofaktoren oder einem ECD-Status (Sung et al., 2008). Eine solche Verzerrung findet sich aufgrund der routinemäßigen Durchführung am KrdI in unseren Daten nicht und folglich spiegeln unsere Basisbiopsien ein durchschnittliches Abbild einer Spenderniere an einem universitären Transplantationszentrum in Deutschland wider.

Hervorzuheben ist, dass in unserer Arbeit in Formaldehyd fixierte und anschließend in Paraffin eingebettete Hohlnadelbiopsien verwendet wurden. Im Gegensatz dazu handelt es sich in der Literatur mehrheitlich um keilförmige Wedge-Biopsien, welche subkapsulär entnommen werden (C. J. Wang et al., 2015). Mehrere Studien konnten zeigen, dass sich die meisten sklerosierten Glomerula in der subkapsulären Region befanden und somit Wedge-Biopsien das Ausmaß der Glomerulosklerose überschätzen können (Mazzucco, Magnani, Fortunato, Todesco, & Monga, 2010; Muruve, Steinbecker, & Luger, 2000). Die in dieser Arbeit verwendeten Hohlnadelbiopsien scheinen insgesamt zuverlässigere Daten über den tatsächlichen Zustand der Spendernieren liefern zu können (Yushkov et al., 2010).

Nicht nur die Qualität und die Entnahmetechnik einer Nierenbiopsie spielen eine entscheidende Rolle für die Bewertung, sondern auch die Genauigkeit und Reproduzierbarkeit der Befunde einer Biopsie. Ebenfalls als positiv an der vorliegenden Arbeit hervorzuheben ist, dass die in unserer Arbeit untersuchten Reperusionsbiopsien zwar retrospektiv, jedoch von einem speziell ausgebildeten Nephrologen untersucht wurden. Azancot et al. konnten in diesem Zusammenhang zeigen, dass sich teilweise eine sehr eingeschränkte Reproduzierbarkeit der histologischen Läsionen von Nierenbiopsien ergibt, wenn diese von nicht speziell geschulten Pathologen durchgeführt werden (Azancot et al., 2014). In der bestehenden Literatur lässt sich häufig nicht eruieren, ob Nephrologen die Bewertung der Biopsien vornahmen und es erscheint unwahrscheinlich, dass dies in großen Registerstudien mit Einschluss von mehreren zehntausenden Patienten immer der Fall war. Bezogen auf die Entnahmetechnik und die histologische Beurteilung stellt der in unserer Arbeit durchgeführte Bewertungsprozess eine Idealbedingung dar, um den möglichst wahren Zustand einer Spenderniere anhand einer Basisbiopsie zu bewerten. Folglich könnten von dieser Arbeit abweichende Ergebnisse in der Literatur durchaus durch histopathologische Fehlinterpretationen der untersuchten Läsionen erklärbar sein.

Unvollständige Datensätze und in der Nachbeobachtung verloren gegangene Patienten stellen ein allgemeines Problem der Wissenschaft dar. Eine Stärke unserer Arbeit ist, dass durch Zusammenarbeit mit niedergelassenen Nephrologen und



Hausärzten mittels Zusendung von Nacherhebungsbögen 98,8% der von uns untersuchten Patienten bis zum festgelegten Stichtag nachbeobachtet werden konnten.

Neben dem retrospektiven Charakter sowie der unizentrischen Durchführung ist die verhältnismäßig hohe Anzahl an Biopsien mit nur wenig erfassten Glomerula ein Hauptkritikpunkt an der vorliegenden Doktorarbeit. Um der in der Literatur geforderten Mindestanforderung mit Erfassung von mindestens sieben Glomerula (Racusen et al., 1999; Sethi et al., 2017) gerecht zu werden, musste in der vorliegenden Arbeit eine Subanalyse erfolgen. Dies führte dazu, dass nur 58% der von uns untersuchten Biopsien für die Analyse der Glomerulosklerose zur Verfügung standen. Eine mögliche Verzerrung unserer Ergebnisse durch die Reduktion der Fallzahlen ist entsprechend nicht ausgeschlossen. Die Berücksichtigung der Empfehlungen anderer Autoren, mindestens zehn oder gar 25 erfasste Glomerula als Mindestkriterium zu wählen (Sethi et al., 2017; H. J. Wang et al., 1998), hätte zu einer noch drastischeren Reduktion der auswertbaren Biopsien geführt (siehe Abbildung 3). Der Ausschluss von 56 Basisbiopsien aufgrund nicht verwertbarer Schnitte schmälerte zusätzlich die Zahl der auswertbaren Fälle. In der bereits mehrfach erwähnten systematischen Übersichtsarbeit von Wang et al. wurde festgestellt, dass in 29 von 47 Studien keine Angaben über die Mindestanzahl der erfassten Glomerula getroffen wurde (C. J. Wang et al., 2015). Dies stellt durchaus eine weitere mögliche Erklärung für die heterogenen Ergebnisse in der Literatur dar, allem voran für die Ergebnisse der Glomerulosklerose.

Eine weitere Limitation bezogen auf das Patientenkollektiv ist, dass nicht alle Empfänger das gleiche postoperative Immunsuppressionsregime erhielten, was unter anderem auf den langen Einschlusszeitraum von zehn Jahren zurückzuführen ist und einen möglichen Effekt auf das Transplantatüberleben gehabt haben könnte.

Um die unabhängige Auswirkung der histologischen Läsionen auf das Transplantatüberleben im gesamten Beobachtungszeitraum zu überprüfen, wurden multivariate Cox-Regressionsmodelle unter Berücksichtigung der „Rule of ten“ (siehe Kapitel 2.4. Statistik) erstellt. Bei 48 erfassten todeszensierten Transplantatversagen während des gesamten Beobachtungszeitraumes war es somit möglich, Modelle mit

fünf Variablen zu erstellen. Theoretisch ist nicht auszuschließen, dass sich unser Ergebnis in größeren Datensätzen mit Einschluss weiterer Variablen oder durch Kombination mit anderen Risikofaktoren verändern könnte. Weiter ist auch denkbar, dass mögliche Effekte einzelner histologischer Läsionen auf das Transplantatüberleben durch die unterschiedlichen Nachbeobachtungszeiträume aufgrund der unterschiedlichen Einschlusszeitpunkte (2006 bis 2016) nicht detektiert wurden.

Infektionen und immunologische Faktoren wie akute und chronische Transplantatabstoßungen, die unter anderem im Langzeitverlauf eine Ursache für einen chronischen Funktionsverlust bis hin zum Transplantatversagen darstellen (Clayton et al., 2019; de Souza et al., 2014), wurde in dieser Arbeit nicht untersucht. Es ist somit denkbar, dass unsere Ergebnisse durch den fehlenden Effekt dieser Risikofaktoren beeinflusst wurde.

### **4.5. Ausblick**

Die Literatur zeigt teils nicht konklusive Ergebnisse für die prädiktive Leistung der einzelnen histologischen Parameter für den Erfolg einer NTx mit den erwähnten klinischen Konsequenzen wie dem Verwerfen von Spendernieren in den USA (Mohan et al., 2018). Aufgrund der relativ hohen mittleren Überlebenszeit von 8,3 Jahren für Spendernieren mit Nachweis einer IF/TA lässt sich, trotz des in dieser Arbeit detektierten erhöhten Risikos für ein reduziertes Transplantatüberleben, keine sinnvolle klinische Übertragung für die Akzeptanz oder Allokation einer Spenderniere ableiten. Die in der vorliegenden Arbeit untersuchten 338 Reperfusionbiopsien wurden nicht zum Zweck der Allokation oder Verwerfung entnommen, was auf Grund der Zeiterfordernis der Befundung an einem nephropathologischen Referenzzentrum auch nicht realistisch wäre, sondern dienten primär als Referenzbiopsien zur Einordnung der Organqualität und für klinisch indizierte Biopsien im späteren Verlauf, um die Progression einer Läsion durch den Vergleich zur Basisbiopsie einschätzen zu können. Darin liegt vermutlich auch die größte Bedeutung von Basisbiopsien, vorausgesetzt es handelt sich um reproduzierbare Befunde durch einheitliche Entnahmetechniken und histologische Klassifikationen (Naesens, 2016). Auch wissenschaftliche Auswertungen der Basisbiopsien, wie die vorliegende Arbeit,

ermöglichen ein besseres Verständnis über den möglichen Nutzen einer Basisbiopsie. Die Auswertung unserer Daten mit Nachweis einer signifikanten Assoziation zwischen der Schwere der ATN und dem Auftreten einer DGF spricht für die Verwendung von Reperfusionbiopsien, da diese am ehesten den Ischämie-Reperfusionsschaden und somit einen exakteren Status quo der Transplantatniere widerspiegeln. Eine Frage, die sich aus unseren Ergebnissen ableiten ließe, wäre, ob Patienten mit Nachweis eines hohen Ausmaßes einer detektierten Läsion von einer angepassten Nachsorge, durch zum Beispiel engmaschigere Nachkontrollen, profitieren könnten.

Zu welchem exakten Zeitpunkt die Reperfusionbiopsie entnommen werden sollte, ist in der Literatur nicht definiert und der Effekt der zeitlichen Verschiebung unklar. Eine prospektive Studie könnte Abhilfe schaffen, indem Reperfusionbiopsien zu unterschiedlichen Zeitpunkten entnommen werden, unter der Voraussetzung, dass die Gesamtdauer der Operation dadurch nicht künstlich verlängert wird. Anhand unserer Daten erscheint der Zeitpunkt zehn Minuten post reperfusionem geeignet, was sich in der hohen Inzidenz von 97% ATN in den Biopsien widerspiegelt. Die Anfertigung einer Reperfusionbiopsie sollte folglich auch weiterhin Standard bei der Nierentransplantation am Krdl bleiben.

### 5. Zusammenfassung

In der vorliegenden retrospektiven Analyse wurden die histopathologischen Ergebnisse von routinemäßig intraoperativ angefertigten Hohlnadel-Basisbiopsien zehn Minuten nach Reperfusion ausgewertet, welche zwischen dem 01.01.2006 und dem 31.12.2016 bei Lebend- und Postmortalnierenspenden am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München entnommen wurden. Die Auswertung aller in Paraffin eingebetteten Basisbiopsien erfolgte gemäß der Banff-Klassifikation. Für die Auswertung der histologischen Läsionen wurde zwischen chronischen Läsionen (interstitielle Fibrose und tubuläre Atrophie, Glomerulosklerose und Arteriosklerose) sowie akuten Läsionen (akute Tubulusnekrose, ATN) unterschieden. Ein besonderer Aspekt der vorliegenden Arbeit galt dem Einfluss des Ischämie-Reperfusionsschadens in Form des histopathologischen Korrelats der ATN, um zu beurteilen, inwieweit durch den Zeitpunkt nach Reperfusion im Gegensatz zu Präimplantations- und Beschaffungsbiopsien ein möglicher Einfluss der ATN auf das Transplantatüberleben detektiert werden könnte. Neben der Charakterisierung der histologischen Biopsiebefunde sowie der Spender- und Empfängerkohorte wurde auf einen Zusammenhang zwischen den histologischen Läsionen in den Basisbiopsien und einer verzögerten Transplantatfunktion (DGF) sowie dem Transplantatversagen innerhalb des ersten Jahres nach der Transplantation sowie über den gesamten Beobachtungszeitraum untersucht. Die analysierte Kohorte umfasste 338 Basisbiopsien, von denen 72% von einer Postmortalspende und 28% von einer Lebendspende stammten. Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug  $49,2 \pm 36,1$  Monate. Innerhalb des ersten Beobachtungsjahres nach Transplantation traten in der vorliegenden untersuchten Kohorte 21, und über den gesamten Beobachtungszeitraum vom 01.01.2006 bis zum 30.06.2017 insgesamt 48 todeszensierte Transplantatversagen auf. Eine DGF ließ sich in 108 Fällen (32%) registrieren. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer DGF und einer histologischen Läsion konnte dabei bei der Arteriosklerose ab einer moderaten Ausprägung (Banff-Score cv2) und einer ATN von mehr als 25% beobachtet werden. Eine Zunahme der ATN als Ausdruck des zunehmenden Ischämie-Reperfusionsschadens zeigte in der binären Regressionsanalyse einen signifikanten Zusammenhang mit dem Auftreten einer DGF, welcher mit Zunahme der ATN anstieg (Odds-Ratio 3,79 für ATN >25%, respektive Odds-Ratio 5,22 für ATN >50%). In der

univariaten Cox-Regressionsanalyse zeigten sich die Glomerulosklerose und die IF/TA prädiktiv für das Transplantatversagen. Als einzige der vier untersuchten histologischen Läsionen zeigte sich die IF/TA in der multivariaten Cox-Regressionsanalyse in drei verschiedenen Modellen adjustiert auf bekannte Risikofaktoren wie z. B. Alter des Spenders, arterielle Hypertonie des Spenders, kalte Ischämiezeit oder eine terminale Kreatininkonzentration von  $> 1,5$  mg/dl des Spenders signifikant mit dem todeszensierten Transplantatversagen über den gesamten Beobachtungszeitraum assoziiert. Hierbei bot sich eine relative Risikozunahme von 4% pro Prozent Ausprägung einer IF/TA. Somit konnte in der vorliegenden Dissertation gezeigt werden, dass das Ausmaß der ATN in den Basisbiopsien zehn Minuten nach Reperfusion den stattgehabten Ischämie-Reperfusionsschadens nach einer Transplantation widerspiegelt und neben der Arteriosklerose einen Risikofaktor für das Auftreten einer DGF darstellt. Darüber hinaus konnte die IF/TA in den Basisbiopsien als einziger unabhängiger histologischer Risikofaktor für ein vermindertes Transplantatüberleben identifiziert werden.

### 6. Abkürzungsverzeichnis

%	Prozent
ATN	Akute Tubulusnekrose
BMI	Body Mass Index; deutsch: Körpermasseindex
DGF	Delayed Graft Function; deutsch: Verzögerte Transplantatfunktion
dl	Deziliter = $10^{-1}$ Liter
DNA	Deoxyribonucleic acid; deutsch: Desoxyribonukleinsäure
ECD	Expanded Criteria Donor; deutsch: Spender mit erweiterten Kriterien
ESP	European Senior Programm; Sonderallokationsverfahren von Eurotransplant
et al.	Et alii; deutsch: und andere
ETKAS	Eurotransplant Kidney Allocation System; Standardallokationsverfahren
G	Gauge; Maßeinheit für die Kanülengröße
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HLA	Humanes Leukozytenantigen
HR	Hazard Ratio
IF/TA	Interstitielle Fibrose und tubuläre Atrophie
IGF	Immediate Graft Function; deutsch: sofortige Transplantatfunktion
IQR	Interquartile range; deutsch: Interquartilsabstand
IQTIG	Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
kg	Kilogramm = $10^3$ Gramm
KI	Konfidenzintervall
Krdl	Klinikum rechts der Isar
m <sup>2</sup>	Quadratmeter
mg	Milligramm = $10^{-3}$ Gramm
n	Anzahl einer Merkmalsausprägung
NTx	Nierentransplantation
OR	Odds-Ratio
PRA	Panel-reaktive Antikörper
r	Spearman's Korrelations-Koeffizient
SCD	Standard Criteria Donor; deutsch: Spender nach Standardkriterien
SD	Standardabweichung

## 6. Abkürzungsverzeichnis

---

USA	United States of America; deutsch: Vereinigte Staaten von Amerika
WIZ	Warme Ischämiezeit

## 7. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

### 7.1. Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1:** Schematische Darstellung der verschiedenen Zeitpunkte zur Durchführung einer Nierentransplantat-Basisbiopsie in Bezug auf die warme Ischämiezeit (WIZ), die kalte Ischämiezeit und Reperfusion im Rahmen der Ex- und Implantation einer Spenderniere. .... 10
- Abbildung 2:** Darstellung der eingeschlossenen und ausgeschlossenen Basisbiopsien. .... 23
- Abbildung 3:** Darstellung der Verteilung der erfassten Glomerula in den Basisbiopsien mit mindestens sieben erfassten Glomerula (n= 197) mittels Balkendiagramm..... 29
- Abbildung 4:** Darstellung der Verteilung der Glomerulosklerose gruppiert in 0%, 1-10%, 11-20% und mehr als 20% Glomerulosklerose in den Basisbiopsien mit mindestens sieben erfassten Glomerula mittels Balkendiagramm..... 29
- Abbildung 5:** Darstellung der Verteilung der interstitiellen Fibrose und tubulären Atrophie (IF/TA) in 5%-Schritten in allen 338 Basisbiopsien mittels Balkendiagramm. .... 30
- Abbildung 6:** Darstellung der Verteilung der Arteriosklerose klassifiziert gemäß Banff-Score (cv) in allen 338 Basisbiopsien mittels Balkendiagramm. .... 30
- Abbildung 7:** Darstellungen der Verteilung der akuten Tubulusnekrose gruppiert nach prozentualem Ausmaß der betroffenen Tubuluszellen in allen 338 Basisbiopsien mittels Balkendiagramm. .... 31
- Abbildung 8:** Vergleich der Verteilung der Glomerulosklerose zwischen der Delayed Graft Function (DGF)-Gruppe und der Immediate Graft Function (IGF)-Gruppe mittels Balkendiagramm..... 33
- Abbildung 9:** Vergleich der Verteilung der IF/TA zwischen der DGF-Gruppe und der IGF-Gruppe mittels Balkendiagramm ..... 33



**Abbildung 10:** Vergleich der Verteilung der Arteriosklerose zwischen der DGF-Gruppe und der IGF-Gruppe mittels Balkendiagramm..... 34

**Abbildung 11:** Vergleich der Verteilung der ATN zwischen der DGF-Gruppe und der IGF-Gruppe mittels Balkendiagramm. .... 34

**Abbildung 12:** Kaplan-Meier-Kurven für das todeszensierte Transplantatüberleben (in Jahren) über den gesamten Beobachtungszeitraum für den Risikofaktor eines ECD-Status des Nierenspenders ..... 39

**Abbildung 13:** Kaplan-Meier-Kurven für das todeszensierte Transplantatüberleben (in Jahren) über den gesamten Beobachtungszeitraum für den Risikofaktor einer arteriellen Hypertonie des Nierenspenders ..... 39

**Abbildung 14:** Kaplan-Meier-Kurven für das todeszensierte Transplantatüberleben (in Jahren) über den gesamten Beobachtungszeitraum für den Risikofaktor eines Diabetes mellitus des Nierenspenders ..... 40

**Abbildung 15:** Kaplan-Meier-Kurven für das todeszensierte Transplantatüberleben (in Jahren) über den gesamten Beobachtungszeitraum für den Risikofaktor einer DGF40

**Abbildung 16:** Kaplan-Meier-Kurven für das todeszensierte Transplantatüberleben (in Monaten) für das Ausmaß der akuten Tubulusnekrose (ATN) in Prozent in den Basisbiopsien im Beobachtungszeitraum von 12 Monaten ..... 43

**Abbildung 17:** Kaplan-Meier-Kurven für das todeszensierte Transplantatüberleben (in Jahren) über den gesamten Beobachtungszeitraum für das Ausmaß der Glomerulosklerose in Prozent in den Basisbiopsien ..... 45

**Abbildung 18:** Kaplan-Meier-Kurven für das todeszensierte Transplantatüberleben (in Jahren) über den gesamten Beobachtungszeitraum für das Ausmaß der interstitielle Fibrose und tubuläre Atrophie (IF/TA) in Prozent in den Basisbiopsien über den gesamten Beobachtungszeitraum ..... 45

## 7.2. Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b> Deskriptive Darstellung der Demographie und der klinischen Charakteristika der Empfänger der 338 Nierentransplantate .....	25
<b>Tabelle 2:</b> Deskriptive Darstellung der Demographie und der klinischen Charakteristika der Spender der 338 Nierentransplantate .....	26
<b>Tabelle 3:</b> Deskriptive Darstellung der Verteilung der histologischen Läsionen in den Basisbiopsien .....	28
<b>Tabelle 4:</b> Vergleich der histologischen Läsionen zwischen der DGF-Gruppe und der IGF-Gruppe .....	32
<b>Tabelle 5:</b> Ergebnisse der binären logistischen Regression für das Auftreten einer DGF in Abhängigkeit von den histologischen Läsionen .....	32
<b>Tabelle 6:</b> Korrelation nach Spearman zwischen den histologischen Läsionen in den Basisbiopsien und den klinischen Spendercharakteristika sowie der kalten Ischämiezeit.....	35
<b>Tabelle 7:</b> Ergebnisse der univariaten Cox-Regressionsanalyse für das todeszensierte Transplantatversagen innerhalb des ersten Beobachtungsjahres nach Transplantation mit den Hazard Ratios (HR) und dem 95% Konfidenzintervall (KI) für die 338 Spender- und Empfängercharakteristika. ....	37
<b>Tabelle 8:</b> Ergebnisse der univariaten Cox-Regressionsanalyse für das todeszensierte Transplantatversagen über den gesamten Beobachtungszeitraumes nach Transplantation mit den Hazard Ratios (HR) und dem 95%-Konfidenzintervall (KI) für die 338 Spender- und Empfängercharakteristika. ....	38
<b>Tabelle 9:</b> Ergebnisse der univariaten Cox-Regressionsanalyse für das todeszensierte Transplantatversagen innerhalb des ersten Beobachtungsjahres nach Transplantation mit den Hazard Ratios (HR) und dem 95%-Konfidenzintervall (KI) für die histologischen Läsionen in den Basisbiopsien. ....	42

**Tabelle 10:** Ergebnisse der univariaten Cox-Regressionsanalyse für das todeszensierte Transplantatversagen für den gesamten Beobachtungszeitraum nach Transplantation mit den Hazard Ratios (HR) und dem 95%-Konfidenzintervall (KI) für die histologischen Läsionen in den Basisbiopsien. .... 44

**Tabelle 11:** Ergebnisse der multivariaten Cox-Regressionsanalyse für das todeszensierte Transplantatversagen innerhalb des ersten Beobachtungsjahres nach Transplantation mit den Hazard Ratios (HR) und dem 95%-Konfidenzintervall (KI) für die Glomerulosklerose..... 46

**Tabelle 12:** Ergebnisse der multivariaten Cox-Regressionsanalyse für das todeszensierte Transplantatversagen innerhalb des ersten Beobachtungsjahres nach Transplantation mit den Hazard Ratios (HR) und dem 95%-Konfidenzintervall (KI) für die interstitielle Fibrose und tubuläre Atrophie (IF/TA). .... 47

**Tabelle 13:** Ergebnisse der multivariaten Cox-Regressionsanalyse für das todeszensierte Transplantatversagen innerhalb des ersten Beobachtungsjahres nach Transplantation mit den Hazard Ratios (HR) und dem 95%-Konfidenzintervall (KI) für die akute Tubulusnekrose (ATN)..... 47

**Tabelle 14:** Ergebnisse der drei verschiedenen Modelle für die multivariaten Cox-Regressionsanalysen für das todeszensierte Transplantatversagen für den gesamten Beobachtungszeitraum nach Transplantation mit den Hazard Ratios (HR) und dem 95%-Konfidenzintervall (KI) für die Glomerulosklerose. .... 49

**Tabelle 15:** Ergebnisse der drei verschiedenen Modelle für die multivariaten Cox-Regressionsanalysen für das todeszensierte Transplantatversagen für gesamten Beobachtungszeitraum nach Transplantation mit den Hazard Ratios (HR) und dem 95%-Konfidenzintervall (KI) für die Interstitielle Fibrose und tubuläre Atrophie (IF/TA). .... 50

**8. Literaturverzeichnis**

- Amann, K., Büttner, M., Benz, K., & Schöcklmann, H. (2011). [Kidney transplant pathology]. *Pathologe*, 32(2), 124-134. doi:10.1007/s00292-010-1406-y
- Amann, K., & Haas, C. S. (2006). What you should know about the work-up of a renal biopsy. *Nephrol Dial Transplant*, 21(5), 1157-1161. doi:10.1093/ndt/gfk037
- Arias, L. F., Blanco, J., Sanchez-Fructuoso, A., Prats, D., Duque, E., Sáiz-Pardo, M., . . . Barrientos, A. (2007). Histologic assessment of donor kidneys and graft outcome: multivariate analyses. *Transplant Proc*, 39(5), 1368-1370. doi:10.1016/j.transproceed.2007.01.085
- Azancot, M. A., Moreso, F., Salcedo, M., Cantarell, C., Perello, M., Torres, I. B., . . . Seron, D. (2014). The reproducibility and predictive value on outcome of renal biopsies from expanded criteria donors. *Kidney Int*, 85(5), 1161-1168. doi:10.1038/ki.2013.461
- Bahl, D., Haddad, Z., Dato, A., & Qazi, Y. A. (2019). Delayed graft function in kidney transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*, 24(1), 82-86. doi:10.1097/mot.0000000000000604
- Bajwa, M., Cho, Y. W., Pham, P. T., Shah, T., Danovitch, G., Wilkinson, A., & Bunnapradist, S. (2007). Donor biopsy and kidney transplant outcomes: an analysis using the Organ Procurement and Transplantation Network/United Network for Organ Sharing (OPTN/UNOS) database. *Transplantation*, 84(11), 1399-1405. doi:10.1097/01.tp.0000282868.86529.31
- Basile, D. P., Anderson, M. D., & Sutton, T. A. (2012). Pathophysiology of acute kidney injury. *Compr Physiol*, 2(2), 1303-1353. doi:10.1002/cphy.c110041
- Bendersky, V. A., Mulvihill, M. S., Yerokun, B. A., Ezekian, B., Davis, R. P., Hartwig, M. G., & Barbas, A. S. (2019). Elevated Donor Hemoglobin A1C Impairs Kidney Graft Survival From Deceased Donors With Diabetes Mellitus: A National Analysis. *Exp Clin Transplant*, 17(5), 613-618. doi:10.6002/ect.2017.0322
- Bröcker, V., Kreipe, H., & Haller, H. (2010). Tubulointerstitielle Fibrose. *Der Nephrologe*, 5(4), 284-292. doi:10.1007/s11560-010-0413-6
- Butala, N. M., Reese, P. P., Doshi, M. D., & Parikh, C. R. (2013). Is delayed graft function causally associated with long-term outcomes after kidney transplantation? Instrumental variable analysis. *Transplantation*, 95(8), 1008-1014. doi:10.1097/TP.0b013e3182855544
- Canaud, G., Audard, V., Kofman, T., Lang, P., Legendre, C., & Grimbert, P. (2012). Recurrence from primary and secondary glomerulopathy after renal transplant. *Transpl Int*, 25(8), 812-824. doi:10.1111/j.1432-2277.2012.01483.x
- Cardinal, H., Dieudé, M., & Hébert, M. J. (2018). Endothelial Dysfunction in Kidney Transplantation. *Front Immunol*, 9, 1130. doi:10.3389/fimmu.2018.01130
- Carroll, R. P., Macgregor, L., & Walker, R. G. (2008). The improvement in survival of expanded criteria donor kidneys with transplantation era. *Clin Transplant*, 22(3), 324-332. doi:10.1111/j.1399-0012.2007.00789.x
- Cavallé-Coll, M., Bala, S., Velidedeoglu, E., Hernandez, A., Archdeacon, P., Gonzalez, G., . . . Albrecht, R. (2013). Summary of FDA workshop on ischemia reperfusion injury in kidney transplantation. *Am J Transplant*, 13(5), 1134-1148. doi:10.1111/ajt.12210

- Cecka, J. M., Cohen, B., Rosendale, J., & Smith, M. (2006). Could more effective use of kidneys recovered from older deceased donors result in more kidney transplants for older patients? *Transplantation*, *81*(7), 966-970. doi:10.1097/01.tp.0000216284.81604.d4
- Cicciarelli, J., Cho, Y., Mateo, R., El-Shahawy, M., Iwaki, Y., & Selby, R. (2005). Renal biopsy donor group: the influence of glomerulosclerosis on transplant outcomes. *Transplant Proc*, *37*(2), 712-713. doi:10.1016/j.transproceed.2004.12.108
- Clayton, P. A., McDonald, S. P., Russ, G. R., & Chadban, S. J. (2019). Long-Term Outcomes after Acute Rejection in Kidney Transplant Recipients: An ANZDATA Analysis. *J Am Soc Nephrol*, *30*(9), 1697-1707. doi:10.1681/asn.2018111101
- Cockfield, S. M., Moore, R. B., Todd, G., Solez, K., & Gourishankar, S. (2010). The prognostic utility of deceased donor implantation biopsy in determining function and graft survival after kidney transplantation. *Transplantation*, *89*(5), 559-566. doi:10.1097/TP.0b013e3181ca7e9b
- Coemans, M., Süsal, C., Döhler, B., Anglicheau, D., Giral, M., Bestard, O., . . . Naesens, M. (2018). Analyses of the short- and long-term graft survival after kidney transplantation in Europe between 1986 and 2015. *Kidney Int*, *94*(5), 964-973. doi:10.1016/j.kint.2018.05.018
- Dare, A. J., Pettigrew, G. J., & Saeb-Parsy, K. (2014). Preoperative assessment of the deceased-donor kidney: from macroscopic appearance to molecular biomarkers. *Transplantation*, *97*(8), 797-807. doi:10.1097/01.Tp.0000441361.34103.53
- Dayoub, J. C., Cortese, F., Anžič, A., Grum, T., & de Magalhães, J. P. (2018). The effects of donor age on organ transplants: A review and implications for aging research. *Exp Gerontol*, *110*, 230-240. doi:10.1016/j.exger.2018.06.019
- de Souza, P. S., David-Neto, E., Panajotopolous, N., Agena, F., Rodrigues, H., Ronda, C., . . . de Castro, M. C. (2014). Dynamics of anti-human leukocyte antigen antibodies after renal transplantation and their impact on graft outcome. *Clin Transplant*, *28*(11), 1234-1243. doi:10.1111/ctr.12451
- De Vusser, K., Lerut, E., Kuypers, D., Vanrenterghem, Y., Jochmans, I., Monbaliu, D., . . . Naesens, M. (2013). The predictive value of kidney allograft baseline biopsies for long-term graft survival. *J Am Soc Nephrol*, *24*(11), 1913-1923. doi:10.1681/ASN.2012111081
- Debout, A., Foucher, Y., Trébern-Launay, K., Legendre, C., Kreis, H., Mourad, G., . . . Dantan, E. (2015). Each additional hour of cold ischemia time significantly increases the risk of graft failure and mortality following renal transplantation. *Kidney Int*, *87*(2), 343-349. doi:10.1038/ki.2014.304
- Debus, E. S., Torsello, G., Schmitz-Rixen, T., Flessenkämper, I., Storck, M., Wenk, H., & Grundmann, R. T. (2013). Ursachen und Risikofaktoren der Arteriosklerose. *Gefässchirurgie*, *18*(6), 544-550. doi:10.1007/s00772-013-1233-6
- Deutsche Stiftung Organtransplantation. (2020). *Jahresbericht Organspende und Transplantation in Deutschland 2019*. Retrieved from <https://dso.de/SiteCollectionDocuments/DSO-Jahresbericht%202019.pdf>
- Devarajan, P. (2006). Update on mechanisms of ischemic acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol*, *17*(6), 1503-1520. doi:10.1681/asn.2006010017
- Eapen, G., Hinduja, A., Abraham, G., Kuruvilla, S., Panicker, V., Thirumalai, R., & Mutreja, J. (2000). Does implantation biopsy help in predicting renal allograft

- management and outcome? *Transplant Proc*, 32(7), 1795. doi:10.1016/s0041-1345(00)01369-5
- Edwards, E. B., Posner, M. P., Maluf, D. G., & Kauffman, H. M. (2004). Reasons for non-use of recovered kidneys: the effect of donor glomerulosclerosis and creatinine clearance on graft survival. *Transplantation*, 77(9), 1411-1415. doi:10.1097/01.tp.0000123080.19145.59
- El-Husseini, A., Aghil, A., Ramirez, J., Sawaya, B., Rajagopalan, N., Baz, M., . . . Gedaly, R. (2017). Outcome of kidney transplant in primary, repeat, and kidney-after-nonrenal solid-organ transplantation: 15-year analysis of recent UNOS database. *Clin Transplant*, 31(11). doi:10.1111/ctr.13108
- El-Zoghby, Z. M., Stegall, M. D., Lager, D. J., Kremers, W. K., Amer, H., Gloor, J. M., & Cosio, F. G. (2009). Identifying specific causes of kidney allograft loss. *Am J Transplant*, 9(3), 527-535. doi:10.1111/j.1600-6143.2008.02519.x
- Escofet, X., Osman, H., Griffiths, D. F., Woydag, S., & Adam Jurewicz, W. (2003). The presence of glomerular sclerosis at time zero has a significant impact on function after cadaveric renal transplantation. *Transplantation*, 75(3), 344-346. doi:10.1097/01.Tp.0000044361.74625.E7
- Eurotransplant International Foundation. (2020). Annual Report 2019 Retrieved from <https://www.eurotransplant.org/wp-content/uploads/2020/06/Annual-Report-2019.pdf>
- Fabrizii, V., Kovarik, J., Bodingbauer, M., Kramar, R., Hörl, W. H., & Winkelmayr, W. C. (2005). Long-term patient and graft survival in the eurotransplant senior program: a single-center experience. *Transplantation*, 80(5), 582-589. doi:10.1097/01.tp.0000168340.05714.99
- Falk, E. (2006). Pathogenesis of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*, 47(8 Suppl), C7-12. doi:10.1016/j.jacc.2005.09.068
- Fogo, A. B. (2015). Causes and pathogenesis of focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Rev Nephrol*, 11(2), 76-87. doi:10.1038/nrneph.2014.216
- Foroutan, F., Friesen, E. L., Clark, K. E., Motaghi, S., Zyla, R., Lee, Y., . . . Meade, M. O. (2019). Risk Factors for 1-Year Graft Loss After Kidney Transplantation: Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*, 14(11), 1642-1650. doi:10.2215/cjn.05560519
- Foster, B. J., Dahhou, M., Zhang, X., Platt, R. W., & Hanley, J. A. (2013). Relative importance of HLA mismatch and donor age to graft survival in young kidney transplant recipients. *Transplantation*, 96(5), 469-475. doi:10.1097/TP.0b013e318298f9db
- Fritsche, L., Hörstrup, J., Budde, K., Reinke, P., Giessing, M., Tullius, S., . . . Frei, U. (2003). Old-for-old kidney allocation allows successful expansion of the donor and recipient pool. *Am J Transplant*, 3(11), 1434-1439. doi:10.1046/j.1600-6135.2003.00251.x
- Gaber, L. W., Moore, L. W., Alloway, R. R., Amiri, M. H., Vera, S. R., & Gaber, A. O. (1995). Glomerulosclerosis as a determinant of posttransplant function of older donor renal allografts. *Transplantation*, 60(4), 334-339. doi:10.1097/00007890-199508270-00006
- Geovanini, G. R., & Libby, P. (2018). Atherosclerosis and inflammation: overview and updates. *Clin Sci (Lond)*, 132(12), 1243-1252. doi:10.1042/cs20180306
- Gondos, A., Döhler, B., Brenner, H., & Opelz, G. (2013). Kidney graft survival in Europe and the United States: strikingly different long-term outcomes. *Transplantation*, 95(2), 267-274. doi:10.1097/TP.0b013e3182708ea8

- Goumenos, D. S., Kalliakmani, P., Tsamandas, A. C., Maroulis, I., Savidaki, E., Fokaefs, E., . . . Vlachojannis, J. G. (2010). The prognostic value of frozen section preimplantation graft biopsy in the outcome of renal transplantation. *Ren Fail*, 32(4), 434-439. doi:10.3109/08860221003658241
- Hall, I. E., Reese, P. P., Weng, F. L., Schröppel, B., Doshi, M. D., Hasz, R. D., . . . Parikh, C. R. (2014). Preimplant histologic acute tubular necrosis and allograft outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol*, 9(3), 573-582. doi:10.2215/cjn.08270813
- Hart, A., Smith, J. M., Skeans, M. A., Gustafson, S. K., Wilk, A. R., Castro, S., . . . Israni, A. K. (2020). OPTN/SRTR 2018 Annual Data Report: Kidney. *Am J Transplant*, 20 Suppl s1, 20-130. doi:10.1111/ajt.15672
- Heemann, U., & Renders, L. (2018). Nierenallokation in Deutschland. *Der Nephrologe*, 13(5), 355-365. doi:10.1007/s11560-018-0275-x
- Helanterä, I., Ibrahim, H. N., Lempinen, M., & Finne, P. (2020). Donor Age, Cold Ischemia Time, and Delayed Graft Function. *Clin J Am Soc Nephrol*, 15(6), 813-821. doi:10.2215/cjn.13711119
- Herrmann, K. H., Meier-Kriesche, U., & Neubauer, A. S. (2018). Real world data in health technology assessments in kidney transplants in Germany: use of routinely collected data to address epidemiologic questions in kidney transplants in the AMNOG process in Germany. *Ger Med Sci*, 16, Doc01. doi:10.3205/000263
- Hodgin, J. B., Bitzer, M., Wickman, L., Afshinnia, F., Wang, S. Q., O'Connor, C., . . . Wiggins, R. C. (2015). Glomerular Aging and Focal Global Glomerulosclerosis: A Podometric Perspective. *J Am Soc Nephrol*, 26(12), 3162-3178. doi:10.1681/asn.2014080752
- Hopfer, H., & Kemény, É. (2013). Assessment of donor biopsies. *Curr Opin Organ Transplant*, 18(3), 306-312. doi:10.1097/MOT.0b013e3283607a6e
- Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen. (2020a). *Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2019, Nierentransplantation, Qualitätsindikatoren und Kennzahlen, Stand 14.07.2020*. Retrieved from [https://iqtig.org/downloads/auswertung/2019/ntx/QSKH\\_NTX\\_2019\\_BUAW\\_02\\_2020-07-14.pdf](https://iqtig.org/downloads/auswertung/2019/ntx/QSKH_NTX_2019_BUAW_02_2020-07-14.pdf)
- Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen. (2020b). *Jahresbericht 2019 zur Qualität in der Dialyse, Stand: 05.08.2020*. Retrieved from [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4568/2020-11-20\\_QSD-RL\\_IQTIG-Jahresbericht-2019.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4568/2020-11-20_QSD-RL_IQTIG-Jahresbericht-2019.pdf)
- Irish, W. D., Ilesley, J. N., Schnitzler, M. A., Feng, S., & Brennan, D. C. (2010). A risk prediction model for delayed graft function in the current era of deceased donor renal transplantation. *Am J Transplant*, 10(10), 2279-2286. doi:10.1111/j.1600-6143.2010.03179.x
- Jensen, C. E., Sorensen, P., & Petersen, K. D. (2014). In Denmark kidney transplantation is more cost-effective than dialysis. *Dan Med J*, 61(3), A4796. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24814915>
- Kamińska, D., Kościelska-Kasprzak, K., Chudoba, P., Hałoń, A., Mazanowska, O., Gomółkiewicz, A., . . . Klinger, M. (2016). The influence of warm ischemia elimination on kidney injury during transplantation - clinical and molecular study. *Sci Rep*, 6, 36118. doi:10.1038/srep36118
- Kaplan, C., Pasternack, B., Shah, H., & Gallo, G. (1975). Age-related incidence of sclerotic glomeruli in human kidneys. *Am J Pathol*, 80(2), 227-234.

- Kasiske, B. L. (1987). Relationship between vascular disease and age-associated changes in the human kidney. *Kidney Int*, 31(5), 1153-1159. doi:10.1038/ki.1987.122
- Kasiske, B. L., Stewart, D. E., Bista, B. R., Salkowski, N., Snyder, J. J., Israni, A. K., . . . Delmonico, F. L. (2014). The role of procurement biopsies in acceptance decisions for kidneys retrieved for transplant. *Clin J Am Soc Nephrol*, 9(3), 562-571. doi:10.2215/cjn.07610713
- Kayler, L. K., Mohanka, R., Basu, A., Shapiro, R., & Randhawa, P. S. (2008). Correlation of histologic findings on preimplant biopsy with kidney graft survival. *Transpl Int*, 21(9), 892-898. doi:10.1111/j.1432-2277.2008.00681.x
- Keijbeck, A., Veenstra, R., Pol, R. A., Konijn, C., Jansen, N., van Goor, H., . . . Moers, C. (2020). The Association Between Macroscopic Arteriosclerosis of the Renal Artery, Microscopic Arteriosclerosis, Organ Discard, and Kidney Transplant Outcome. *Transplantation*, 104(12), 2567-2574. doi:10.1097/tp.0000000000003189
- Khan, T. F. T., Ahmad, N., Serageldeen, A. S., & Fourtounas, K. (2019). Implantation Warm Ischemia Time in Kidney Transplant Recipients: Defining Its Limits and Impact on Early Graft Function. *Ann Transplant*, 24, 432-438. doi:10.12659/aot.916012
- Knoll, G. A. (2013). Kidney transplantation in the older adult. *Am J Kidney Dis*, 61(5), 790-797. doi:10.1053/j.ajkd.2012.08.049
- Kreepala, C., Famulski, K. S., Chang, J., & Halloran, P. F. (2013). Comparing molecular assessment of implantation biopsies with histologic and demographic risk assessment. *Am J Transplant*, 13(2), 415-426. doi:10.1111/ajt.12043
- Kremers, W. K., Denic, A., Lieske, J. C., Alexander, M. P., Kaushik, V., Elsherbiny, H. E., . . . Rule, A. D. (2015). Distinguishing age-related from disease-related glomerulosclerosis on kidney biopsy: the Aging Kidney Anatomy study. *Nephrol Dial Transplant*, 30(12), 2034-2039. doi:10.1093/ndt/gfv072
- Kuypers, D. R., Chapman, J. R., O'Connell, P. J., Allen, R. D., & Nankivell, B. J. (1999). Predictors of renal transplant histology at three months. *Transplantation*, 67(9), 1222-1230. doi:10.1097/00007890-199905150-00005
- Lan, J. H., Kadatz, M., Chang, D. T., Gill, J., Gebel, H. M., & Gill, J. S. (2021). Pretransplant Calculated Panel Reactive Antibody in the Absence of Donor-Specific Antibody and Kidney Allograft Survival. *Clin J Am Soc Nephrol*, 16(2), 275-283. doi:10.2215/cjn.13640820
- Lee, A. L., Huh, K. H., Lee, S. H., Lee, J. J., Joo, D. J., Jeong, H. J., . . . Kim, Y. S. (2016). Significance of Time-Zero Biopsy for Graft Renal Function After Deceased Donor Kidney Transplantation. *Transplant Proc*, 48(8), 2656-2662. doi:10.1016/j.transproceed.2016.07.020
- Lee, S., Kim, J. S., Cho, M. H., Chae, D. W., Kim, H. J., Nam, E. S., . . . Kim, S. T. (1998). Relationship of renal implantation biopsies and acute rejection during the immediate posttransplantation period. *Transplant Proc*, 30(7), 3070-3071. doi:10.1016/s0041-1345(98)00934-8
- Legendre, C., Canaud, G., & Martinez, F. (2014). Factors influencing long-term outcome after kidney transplantation. *Transpl Int*, 27(1), 19-27. doi:10.1111/tri.12217
- Liapis, H., Gaut, J. P., Klein, C., Bagnasco, S., Kraus, E., Farris, A. B., 3rd, . . . Randhawa, P. (2017). Banff Histopathological Consensus Criteria for



- Preimplantation Kidney Biopsies. *Am J Transplant*, 17(1), 140-150.  
doi:10.1111/ajt.13929
- Libby, P. (2021). The changing landscape of atherosclerosis. *Nature*, 592(7855), 524-533. doi:10.1038/s41586-021-03392-8
- Lim, W. H., Chapman, J. R., & Wong, G. (2015). Peak panel reactive antibody, cancer, graft, and patient outcomes in kidney transplant recipients. *Transplantation*, 99(5), 1043-1050. doi:10.1097/tp.0000000000000469
- Lin, N. C., Yang, A. H., King, K. L., Wu, T. H., Yang, W. C., & Loong, C. C. (2010). Results of kidney transplantation from high-terminal creatinine donors and the role of time-zero biopsy. *Transplant Proc*, 42(9), 3382-3386. doi:10.1016/j.transproceed.2010.08.053
- Liu, L., Cheng, K., & Huang, J. (2021). Effect of Long Cold Ischemia Time of Kidneys from Aged Donors on Prognosis of Kidney Transplantation. *Ann Transplant*, 26, e928735. doi:10.12659/aot.928735
- Lopes, J. A., Moreso, F., Riera, L., Carrera, M., Ibernón, M., Fulladosa, X., . . . Serón, D. (2005). Evaluation of pre-implantation kidney biopsies: comparison of Banff criteria to a morphometric approach. *Kidney Int*, 67(4), 1595-1600. doi:10.1111/j.1523-1755.2005.00241.x
- Lu, A. D., Desai, D., Myers, B. D., Dafoe, D. C., & Alfrey, E. J. (2000). Severe glomerular sclerosis is not associated with poor outcome after kidney transplantation. *Am J Surg*, 180(6), 470-474. doi:10.1016/s0002-9610(00)00502-x
- Luciano, R. L., & Moeckel, G. W. (2019). Update on the Native Kidney Biopsy: Core Curriculum 2019. *Am J Kidney Dis*, 73(3), 404-415. doi:10.1053/j.ajkd.2018.10.011
- Matignon, M., Desvaux, D., Noël, L. H., Roudot-Thoraval, F., Thervet, E., Audard, V., . . . Grimbert, P. (2008). Arteriolar hyalinization predicts delayed graft function in deceased donor renal transplantation. *Transplantation*, 86(7), 1002-1005. doi:10.1097/TP.0b013e31818776b2
- Mazzucco, G., Magnani, C., Fortunato, M., Todesco, A., & Monga, G. (2010). The reliability of pre-transplant donor renal biopsies (PTDB) in predicting the kidney state. A comparative single-centre study on 154 untransplanted kidneys. *Nephrol Dial Transplant*, 25(10), 3401-3408. doi:10.1093/ndt/gfq166
- Meier-Kriesche, H. U., & Schold, J. D. (2005). The impact of pretransplant dialysis on outcomes in renal transplantation. *Semin Dial*, 18(6), 499-504. doi:10.1111/j.1525-139X.2005.00096.x
- Mengel, M. (2010). Chronische Nierentransplantatschädigung. *Der Nephrologe*, 5(4), 307-313. doi:10.1007/s11560-010-0415-4
- Menke, J., Sollinger, D., Schamberger, B., Heemann, U., & Lutz, J. (2014). The effect of ischemia/reperfusion on the kidney graft. *Curr Opin Organ Transplant*, 19(4), 395-400. doi:10.1097/mot.0000000000000090
- Merion, R. M., Ashby, V. B., Wolfe, R. A., Distant, D. A., Hulbert-Shearon, T. E., Metzger, R. A., . . . Port, F. K. (2005). Deceased-donor characteristics and the survival benefit of kidney transplantation. *JAMA*, 294(21), 2726-2733. doi:10.1001/jama.294.21.2726
- Mitchell, G. F., & Powell, J. T. (2020). Arteriosclerosis: A Primer for "In Focus" Reviews on Arterial Stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 40(5), 1025-1027. doi:10.1161/atvbaha.120.314208

- Moers, C., Kornmann, N. S., Leuvenink, H. G., & Ploeg, R. J. (2009). The influence of deceased donor age and old-for-old allocation on kidney transplant outcome. *Transplantation*, *88*(4), 542-552. doi:10.1097/TP.0b013e3181b0fa8b
- Moers, C., Smits, J. M., Maathuis, M. H., Treckmann, J., van Gelder, F., Napieralski, B. P., . . . Ploeg, R. J. (2009). Machine perfusion or cold storage in deceased-donor kidney transplantation. *N Engl J Med*, *360*(1), 7-19. doi:10.1056/NEJMoa0802289
- Mohan, S., Campenot, E., Chiles, M. C., Santoriello, D., Bland, E., Crew, R. J., . . . Markowitz, G. (2017). Association between Reperfusion Renal Allograft Biopsy Findings and Transplant Outcomes. *J Am Soc Nephrol*, *28*(10), 3109-3117. doi:10.1681/asn.2016121330
- Mohan, S., Chiles, M. C., Patzer, R. E., Pastan, S. O., Husain, S. A., Carpenter, D. J., . . . Cohen, D. J. (2018). Factors leading to the discard of deceased donor kidneys in the United States. *Kidney Int*, *94*(1), 187-198. doi:10.1016/j.kint.2018.02.016
- Monárrez-Espino, J., Ramírez-Santana, I., Aguilar-Madrid, G., & Ramírez-García, G. (2020). Identification of Factors Associated With Acute Tubular Necrosis Following Kidney Transplant in Northern Mexico: Increased Risk With Cold Ischemia After 8 Hours. *Transplant Proc*, *52*(4), 1110-1117. doi:10.1016/j.transproceed.2020.02.007
- Müller, C. A., & Müller, G. A. (2009). [The role of immunogenetics in renal transplantation: HLA-matches and mismatches]. *Dtsch Med Wochenschr*, *134*(34-35), 1692-1696. doi:10.1055/s-0029-1234004
- Munivenkatappa, R. B., Schweitzer, E. J., Papadimitriou, J. C., Drachenberg, C. B., Thom, K. A., Perencevich, E. N., . . . Philosophe, B. (2008). The Maryland aggregate pathology index: a deceased donor kidney biopsy scoring system for predicting graft failure. *Am J Transplant*, *8*(11), 2316-2324. doi:10.1111/j.1600-6143.2008.02370.x
- Muruve, N. A., Steinbecker, K. M., & Luger, A. M. (2000). Are wedge biopsies of cadaveric kidneys obtained at procurement reliable? *Transplantation*, *69*(11), 2384-2388. doi:10.1097/00007890-200006150-00029
- Naesens, M. (2016). Zero-Time Renal Transplant Biopsies: A Comprehensive Review. *Transplantation*, *100*(7), 1425-1439. doi:10.1097/tp.0000000000001018
- Nangaku, M. (2006). Chronic hypoxia and tubulointerstitial injury: a final common pathway to end-stage renal failure. *J Am Soc Nephrol*, *17*(1), 17-25. doi:10.1681/asn.2005070757
- Neugarten, J., Gallo, G., Silbiger, S., & Kasiske, B. (1999). Glomerulosclerosis in aging humans is not influenced by gender. *Am J Kidney Dis*, *34*(5), 884-888. doi:10.1016/s0272-6386(99)70046-6
- Nicoletto, B. B., Fonseca, N. K., Manfro, R. C., Gonçalves, L. F., Leitão, C. B., & Souza, G. C. (2014). Effects of obesity on kidney transplantation outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Transplantation*, *98*(2), 167-176. doi:10.1097/tp.0000000000000028
- Nourbala, M. H., Nemati, E., Rostami, Z., & Einollahi, B. (2011). Impact of cigarette smoking on kidney transplant recipients: a systematic review. *Iran J Kidney Dis*, *5*(3), 141-148.
- Oberbauer, R., Rohrmoser, M., Regele, H., Mühlbacher, F., & Mayer, G. (1999). Apoptosis of tubular epithelial cells in donor kidney biopsies predicts early renal allograft function. *J Am Soc Nephrol*, *10*(9), 2006-2013.

- Ojo, A. O., Morales, J. M., González-Molina, M., Steffick, D. E., Luan, F. L., Merion, R. M., . . . Serón, D. (2013). Comparison of the long-term outcomes of kidney transplantation: USA versus Spain. *Nephrol Dial Transplant*, 28(1), 213-220. doi:10.1093/ndt/gfs287
- Ojo, A. O., Wolfe, R. A., Held, P. J., Port, F. K., & Schmodder, R. L. (1997). Delayed graft function: risk factors and implications for renal allograft survival. *Transplantation*, 63(7), 968-974. doi:10.1097/00007890-199704150-00011
- Öllinger, R., Ritschl, P. V., Dziodzio, T., & Pratschke, J. (2020). Nierentransplantation durch Lebendspende. *Der Chirurg*, 91(11), 918-925. doi:10.1007/s00104-020-01224-5
- Oppong, Y. D., Farber, J. L., Chervoneva, I., & Martinez Cantarin, M. P. (2016). Correlation of acute tubular injury in reperfusion biopsy with renal transplant outcomes. *Clin Transplant*, 30(7), 836-844. doi:10.1111/ctr.12757
- Pascual, J., Zamora, J., & Pirsch, J. D. (2008). A systematic review of kidney transplantation from expanded criteria donors. *Am J Kidney Dis*, 52(3), 553-586. doi:10.1053/j.ajkd.2008.06.005
- Peduzzi, P., Concato, J., Kemper, E., Holford, T. R., & Feinstein, A. R. (1996). A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol*, 49(12), 1373-1379. doi:10.1016/s0895-4356(96)00236-3
- Peters-Sengers, H., Houtzager, J. H. E., Idu, M. M., Heemskerk, M. B. A., van Heurn, E. L. W., Homan van der Heide, J. J., . . . Bemelman, F. J. (2019). Impact of Cold Ischemia Time on Outcomes of Deceased Donor Kidney Transplantation: An Analysis of a National Registry. *Transplant Direct*, 5(5), e448. doi:10.1097/txd.0000000000000888
- Placona, A. M., Humphries, C., Curran, C., Ambroise, W., Orlowski, J. P., Gauntt, K., & Wainright, J. (2021). Association of Transit Time With Cold Ischemic Time in Kidney Transplantation. *JAMA Network Open*, 4(12), e2141108-e2141108. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.41108
- Pokorná, E., Vítko, S., Chadimová, M., Schück, O., & Ekberg, H. (2000). Proportion of glomerulosclerosis in procurement wedge renal biopsy cannot alone discriminate for acceptance of marginal donors. *Transplantation*, 69(1), 36-43. doi:10.1097/00007890-200001150-00008
- Port, F. K., Bragg-Gresham, J. L., Metzger, R. A., Dykstra, D. M., Gillespie, B. W., Young, E. W., . . . Held, P. J. (2002). Donor characteristics associated with reduced graft survival: an approach to expanding the pool of kidney donors. *Transplantation*, 74(9), 1281-1286. doi:10.1097/00007890-200211150-00014
- Protzel, C., Führer, A., & Hakenberg, O. W. (2015). [Terminal renal insufficiency and indication for kidney transplantation]. *Urologe A*, 54(10), 1356-1361. doi:10.1007/s00120-015-3906-0
- Querard, A. H., Foucher, Y., Combescure, C., Dantan, E., Larnet, D., Lorent, M., . . . Gillaizeau, F. (2016). Comparison of survival outcomes between Expanded Criteria Donor and Standard Criteria Donor kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Transpl Int*, 29(4), 403-415. doi:10.1111/tri.12736
- Racusen, L. C., Solez, K., Colvin, R. B., Bonsib, S. M., Castro, M. C., Cavallo, T., . . . et al. (1999). The Banff 97 working classification of renal allograft pathology. *Kidney Int*, 55(2), 713-723. doi:10.1046/j.1523-1755.1999.00299.x
- Rao, P. S., Schaubel, D. E., Guidinger, M. K., Andreoni, K. A., Wolfe, R. A., Merion, R. M., . . . Sung, R. S. (2009). A comprehensive risk quantification score for

- deceased donor kidneys: the kidney donor risk index. *Transplantation*, 88(2), 231-236. doi:10.1097/TP.0b013e3181ac620b
- Richtlinien zur Organtransplantation. (2021). *Bundesärztekammer, Richtlinien zur Organtransplantation gem. § 16 TPG, Fassung vom 16.03.2021*. Retrieved from [https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user\\_upload/BAEK/Ueber\\_uns/Richtlinien\\_Leitlinien\\_Empfehlungen/RiliOrgaWIOvNierenTx20210316.pdf](https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/BAEK/Ueber_uns/Richtlinien_Leitlinien_Empfehlungen/RiliOrgaWIOvNierenTx20210316.pdf)
- Roufosse, C., Simmonds, N., Clahsen-van Groningen, M., Haas, M., Henriksen, K. J., Horsfield, C., . . . Becker, J. U. (2018). A 2018 Reference Guide to the Banff Classification of Renal Allograft Pathology. *Transplantation*, 102(11), 1795-1814. doi:10.1097/tp.0000000000002366
- Sethi, S., D'Agati, V. D., Nast, C. C., Fogo, A. B., De Vriese, A. S., Markowitz, G. S., . . . Haas, M. (2017). A proposal for standardized grading of chronic changes in native kidney biopsy specimens. *Kidney Int*, 91(4), 787-789. doi:10.1016/j.kint.2017.01.002
- Silva, S. B., Caulliriaux, H. M., Araujo, C. A., & Rocha, E. (2016). Cost comparison of kidney transplant versus dialysis in Brazil. *Cad Saude Publica*, 32(6). doi:10.1590/0102-311X00013515
- Snoeijs, M. G., Buurman, W. A., Christiaans, M. H., van Hooff, J. P., Goldschmeding, R., van Suylen, R. J., . . . van Heurn, L. W. (2008). Histological assessment of preimplantation biopsies may improve selection of kidneys from old donors after cardiac death. *Am J Transplant*, 8(9), 1844-1851. doi:10.1111/j.1600-6143.2008.02318.x
- Stevens, P. E., & Levin, A. (2013). Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med*, 158(11), 825-830. doi:10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00007
- Sulikowski, T., Tejchman, K., Ziętek, Z., Uraśńska, E., Domański, L., Sieńko, J., . . . Ostrowski, M. (2010). Histopathologic evaluation of pretransplantation biopsy as a factor influencing graft function after kidney transplantation in 3-year observation. *Transplant Proc*, 42(9), 3375-3381. doi:10.1016/j.transproceed.2010.08.060
- Sung, R. S., Althoen, M., Howell, T. A., Ojo, A. O., & Merion, R. M. (2001). Excess risk of renal allograft loss associated with cigarette smoking. *Transplantation*, 71(12), 1752-1757. doi:10.1097/00007890-200106270-00009
- Sung, R. S., Christensen, L. L., Leichtman, A. B., Greenstein, S. M., Distant, D. A., Wynn, J. J., . . . Port, F. K. (2008). Determinants of discard of expanded criteria donor kidneys: impact of biopsy and machine perfusion. *Am J Transplant*, 8(4), 783-792. doi:10.1111/j.1600-6143.2008.02157.x
- Süsal, C., & Opelz, G. (2013). Current role of human leukocyte antigen matching in kidney transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*, 18(4), 438-444. doi:10.1097/MOT.0b013e3283636ddf
- Tapiawala, S. N., Tinckam, K. J., Cardella, C. J., Schiff, J., Cattran, D. C., Cole, E. H., & Kim, S. J. (2010). Delayed graft function and the risk for death with a functioning graft. *J Am Soc Nephrol*, 21(1), 153-161. doi:10.1681/asn.2009040412
- Transplantationsgesetz Deutschland. (2021). *Gesetz über die Spende, Entnahme und Übertragung von Organen und Geweben (Transplantationsgesetz - TPG)*. Retrieved from <https://www.organspende->

- info.de/fileadmin/Organspende/01\_Informieren/06\_Gesetze\_und\_Richtlinien/03\_Gesetze\_und\_Richtlinien/Transplantationsgesetz\_TPG.pdf
- Traynor, C., Saeed, A., O'Ceallaigh, E., Elbadri, A., O'Kelly, P., de Freitas, D. G., . . . O'Seaghdha, C. M. (2017). Pre-transplant histology does not improve prediction of 5-year kidney allograft outcomes above and beyond clinical parameters. *Ren Fail*, 39(1), 671-677. doi:10.1080/0886022x.2017.1363778
- Troppmann, C., Gillingham, K. J., Benedetti, E., Almond, P. S., Gruessner, R. W., Najarian, J. S., & Matas, A. J. (1995). Delayed graft function, acute rejection, and outcome after cadaver renal transplantation. The multivariate analysis. *Transplantation*, 59(7), 962-968. doi:10.1097/00007890-199504150-00007
- van der Vliet, J. A., & Warlé, M. C. (2013). The need to reduce cold ischemia time in kidney transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*, 18(2), 174-178. doi:10.1097/MOT.0b013e32835e2a08
- Veroux, M., Grosso, G., Corona, D., Mistretta, A., Giaquinta, A., Giuffrida, G., . . . Veroux, P. (2012). Age is an important predictor of kidney transplantation outcome. *Nephrol Dial Transplant*, 27(4), 1663-1671. doi:10.1093/ndt/gfr524
- Wang, C. J., Wetmore, J. B., Crary, G. S., & Kasiske, B. L. (2015). The Donor Kidney Biopsy and Its Implications in Predicting Graft Outcomes: A Systematic Review. *Am J Transplant*, 15(7), 1903-1914. doi:10.1111/ajt.13213
- Wang, H. J., Kjellstrand, C. M., Cockfield, S. M., & Solez, K. (1998). On the influence of sample size on the prognostic accuracy and reproducibility of renal transplant biopsy. *Nephrol Dial Transplant*, 13(1), 165-172. doi:10.1093/ndt/13.1.165
- Webster, A. C., Nagler, E. V., Morton, R. L., & Masson, P. (2017). Chronic Kidney Disease. *Lancet*, 389(10075), 1238-1252. doi:10.1016/s0140-6736(16)32064-5
- Wen, Y., Yang, C., Menez, S. P., Rosenberg, A. Z., & Parikh, C. R. (2020). A Systematic Review of Clinical Characteristics and Histologic Descriptions of Acute Tubular Injury. *Kidney Int Rep*, 5(11), 1993-2001. doi:10.1016/j.ekir.2020.08.026
- Woestenburg, A., Sennesael, J., Bosmans, J. L., & Verbeelen, D. (2008). Vasculopathy in the kidney allograft at time of transplantation: impact on later function of the graft. *Transplantation*, 85(7 Suppl), S10-18. doi:10.1097/TP.0b013e318169c311
- Wolfe, R. A., Ashby, V. B., Milford, E. L., Ojo, A. O., Ettenger, R. E., Agodoa, L. Y., . . . Port, F. K. (1999). Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med*, 341(23), 1725-1730. doi:10.1056/nejm199912023412303
- Yushkov, Y., Dikman, S., Alvarez-Casas, J., Giudice, A., Hoffman, A., & Goldstein, M. J. (2010). Optimized technique in needle biopsy protocol shown to be of greater sensitivity and accuracy compared to wedge biopsy. *Transplant Proc*, 42(7), 2493-2497. doi:10.1016/j.transproceed.2010.04.058
- Ziaja, J., Król, R., Chudek, J., Zakliczyńska, H., Sekta, S., Siekiera, U., . . . Cierpka, L. (2006). Early donor lymph node procurement and local HLA typing reduce cold ischemia time and risk of acute tubular necrosis in cadaveric kidney transplantation. *Transplant Proc*, 38(1), 39-41. doi:10.1016/j.transproceed.2005.11.085

9. Anhang



Sehr geehrte Damen und Herren,

im Rahmen einer retrospektiven Verlaufsbeobachtung von Patienten, die eine Nullbiopsie bei Transplantation erhalten haben, benötigen wir von

Frau/ Herrn \_\_\_\_\_, geb. am \_\_\_\_\_,

welche/r am \_\_\_\_\_ im Klinikum rechts der Isar

nierentransplantiert wurde, folgende Verlaufparameter:

**Serum-Kreatinin in mg/dl**

Stichtag (+/- Zeitraum in Monaten)	Genaues Datum	Wert in mg/dl

**Proteinurie in mg/g Kreatinin**

Stichtag (+/- Zeitraum in Monaten)	Genaues Datum	Wert in mg/g Kreatinin

**Urin-Stix Eiweiß**

Stichtag (+/- Zeitraum in Monaten)	Genaues Datum	Wert in mg/dl bzw. Kodierung in +

**Ist der Patient außerhalb des Klinikums rechts der Isar biopsiert worden?**

- Nein
- Ja, Anzahl: \_\_\_\_\_ und Datum: \_\_\_\_\_

**Biopsisch gesicherte Abstoßung/en, die nicht im Klinikum rechts der Isar diagnostiziert wurden:**

- Nein
- Ja, Anzahl: \_\_\_\_\_ und Datum: \_\_\_\_\_

**Antikörpervermittelte Abstoßung/en, die nicht im Klinikum rechts der Isar diagnostiziert wurden:**

- Nein
- Ja, Anzahl: \_\_\_\_\_ und Datum: \_\_\_\_\_

**Nephropathologisch befundet von:** \_\_\_\_\_  
(falls vorhanden bitte Biopsiefund beifügen)

**Klinikum rechts der Isar  
Anstalt des öffentlichen Rechts**

**Abteilung für Nephrologie**  
Ismaninger Straße 22  
81675 München

**Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h. c.  
Uwe Heemann**  
Leiter der Abteilung

Chefsekretariat:  
Nina Schunk  
E-Mail: [nephrologie.office@lrz.tum.de](mailto:nephrologie.office@lrz.tum.de)  
Tel: (089) 41 40 - 231  
Fax: (089) 41 40 - 7734

Privatambulanz :  
Tel. : (089) 4140 – 6700  
Fax. : (089) 4140 – 4878

Nephrologische Amulanz  
Transplantations Ambulanz  
Hypertonie Ambulanz :  
Tel. : (089) 4140 – 6703  
Fax. : (089) 4140 – 4741

CAPD – Ambulanz :  
Tel. : (089) 4140 – 2744  
Fax. : (089) 4140 – 6496

Nephrologische Tagesklinik  
Stoffwechsellambulanz :  
Tel. : (089) 4140 – 2164  
Fax. : (089) 4140 -6496

Nephrologischer Ultraschall :  
Tel. : (089) 4140 -7369  
Fax. : (089) 4140 -7574

Dialyse-Station :  
Tel.-Pflege : (089) 4140 – 2233  
Tel.-Arztzimmer : (089) 4140 – 5235  
Fax. : (089) 4140 - 4817

Station 3/14 :  
Tel.-Pflege : (089) 4140 – 2309  
Tel.- Arztzimmer : (089) 4140 – 2339  
Fax. : (089) 4140 – 4909

Sektion Rheumatologie :  
Leiter : Dr. K. Thümel  
Tel. : (089) 4140 – 6703  
Fax. : (089) 4140 – 4741

Vorstand:  
Univ.-Prof. Dr. Reiner Gradinger  
(Ärztlicher Direktor, Vorsitzender)  
Markus Zendler  
(Kaufmännischer Direktor)  
Anette Thoke-Colberg  
(Pflegedirektorin)  
Univ.-Prof. Dr. P. Henningsen  
(Dekan)

Bankverbindung:  
Bayer. Landesbank Girozentrale  
Kto-Nr. 20 272  
BLZ 700 500 00



Klinikum rechts der Isar



Technische Universität München

**Ist der Patient wieder dialysepflichtig?**

- Nein  
 Ja, Datum der Wiederaufnahme der Dialysebehandlung: \_\_\_\_\_

**Patient/in verstorben?**

- Nein  
 Ja, Datum: \_\_\_\_\_

- Ursache:  kardiovaskulär  
 infektiös  
 Malignom  
 sonstiges  
 unklar

Bitte senden Sie den ausgefüllten Fragebogen z.Hd. PD Dr. Schmaderer an die **Faxnummer 089 4140 7734**.

Alternativ können Sie den ausgefüllten Fragebogen auch digital an folgende E-Mailadresse senden: **stephan.kemmner@mri.tum.de**

Für Rückfragen stehe ich Ihnen selbstverständlich jederzeit unter der Telefonnummer 089 4140 5053 gerne zur Verfügung.

Herzlichen Dank im Voraus für Ihre Mithilfe.

PD Dr. med. C. Schmaderer  
Geschäftsführender Oberarzt

### **Danksagung**

Ich möchte mich an dieser Stelle bei Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. Uwe Heemann für die Möglichkeit der Anfertigung dieser Dissertation in seiner Abteilung bedanken. Weiter bedanke ich mich herzlich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Christoph Schmaderer für die Überlassung des Themas sowie für die Betreuung dieser Dissertation.

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. med. Stephan Kemmner für die intensive Betreuung bei der Anfertigung der Dissertation, dem wissenschaftlichen Austausch, der stets freundschaftlichen Unterstützung und Ermutigung während der gesamten Zeit.

Ebenfalls danke ich Frau Prof. Dr. med. Kerstin U. Amann und Frau Prof. Dr. med. M. Büttner-Herold vom Pathologischen Institut der Universität Erlangen für die Auswertung der Biopsien.

Ein weiterer Dank gilt Herrn Priv. Doz. Dr. rer. nat. Bernhard Haller für die freundliche Beratung bei der Statistik und Frau Flora Haberfellner für die gemeinsame Anfertigung der Datenbank als Grundlage für die wissenschaftlichen Projekte.

Zuletzt danke ich meiner Partnerin Alina, meiner Familie, meinem besten Freund Ferhat und allen meinen weiteren Freunden für die aufmunternden und unterstützenden Momente während meines Studiums und beim Anfertigen dieser Dissertation.