

Chirurgische Klinik und Poliklinik
der Technischen Universität München
Klinikum rechts der Isar

(Direktor: Univ.-Prof. Dr. J. R. Siewert)

Einflussfaktoren auf Transplantatüberleben und Transplantatfunktion
nach Nierenlebendspende: verwandte versus nicht-verwandte Spende

Alice Schwarznau

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

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation: 1. Priv.-Doz. Dr. M. J. Stangl
2. Univ.-Prof. Dr. J. R. Siewert

Die Dissertation wurde am 25.10.2006 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 13.12.2006 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|----------|----------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 1 | Einleitung und Zielsetzung..... | 6 |
| 2 | Methodik | 10 |
| 2.1 | Patientenkollektiv | 10 |
| 2.2 | Grundvoraussetzungen für eine Transplantation | 11 |
| 2.3 | Empfängerauswahl..... | 11 |
| 2.3.1 | Checkliste für Transplantatempfänger | 12 |
| 2.3.2 | Kontraindikationen für Lebendnierentransplantationen | 13 |
| 2.4 | Spenderauswahl..... | 14 |
| 2.4.1 | Checkliste für Nierenspender | 15 |
| 2.4.2 | Kontraindikationen für eine Nierenlebenspende | 16 |
| 2.5 | Operationsverfahren | 16 |
| 2.5.1 | Technik der Nephrektomie der Spenderniere..... | 16 |
| 2.5.2 | Ex situ Präparation..... | 18 |
| 2.5.3 | Technik der Nierentransplantation..... | 19 |
| 2.6 | Immunsuppressive Therapie..... | 22 |
| 2.7 | Abstoßungstherapie | 24 |
| 3 | Statistik..... | 25 |
| 4 | Ergebnisse | 26 |
| 4.1 | Deskriptive Analyse | 26 |
| 4.1.1 | Analyse von Empfänger und Spender incl. retransplantierten Patienten..... | 26 |
| 4.1.2 | Analyse von Empfänger und Spender ohne retransplantierte Patienten | 34 |
| 4.2 | Explorative Analyse..... | 38 |
| 4.2.1 | Unterschiede zwischen verwandter und nicht-verwandter Transplantation..... | 38 |
| 4.2.2 | Patientenüberleben..... | 39 |
| 4.2.3 | Transplantatüberleben | 40 |
| 4.2.4 | Abstoßungsreaktionen (Rejektionen)..... | 44 |

| | | |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 4.2.5 | Transplantatfunktion | 45 |
| 4.3 | Prognostische Faktoren - Regressionsrechnung..... | 45 |
| 4.3.1 | Logistische Regression – Zielgröße Transplantatverlust | 46 |
| 4.3.2 | Einfluss des Gewichtsverhältnisses zwischen Empfänger und Spender auf den Transplantatverlust..... | 48 |
| 4.3.3 | logistische Regression – Zielgröße Rejektion | 52 |
| 4.3.4 | lineare Regression – Transplantatfunktion..... | 53 |
| 5 | Diskussion..... | 56 |
| 6 | Zusammenfassung | 67 |
| 7 | Literaturverzeichnis | 69 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|---------|--------------------------------------------|
| A. | Arterie |
| Abb. | Abbildung |
| AK | Antikörper |
| ATG | Antithymozytenglobulin |
| CEA | carcinoembryonales Antigen (Tumormarker) |
| CA 19-9 | Tumormarker |
| CA 125 | Tumormarker |
| CMV | Cytomegalie-Virus |
| d | Tag |
| dl | Deziliter |
| DSO | Deutsche Stiftung für Organtransplantation |
| EBV | Epstein-Barr-Virus |
| g | Gramm |
| h | Stunde(n) |
| HIV | human immunodeficiency virus |
| HLA | human leucocyte antigen |
| HSV | Herpes-simplex-Virus |
| HTK | Histidin-Tryptophan-Ketoglutarat |
| I.E. | internationale Einheit(en) |
| IgA | Immunglobulin A |
| IgG | Immunglobulin G |
| Il | Interleukin |
| i.v. | intravenös |
| kg | Kilogramm |
| KG | Körpergewicht |
| Krea | Kreatinin |
| LRD | living related donor |
| LUD | living unrelated donor |
| MAC-3 | Mercaptoacetyltriglycine |
| MMF | Mycophenolat-Mofetil |
| MR | Magnetresonanz |
| mg | Milligramm |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|------|--------------------------------------------|
| ml | Milliliter |
| ng | Nanogramm |
| ÖGD | Ösophagogastroduodenoskopie |
| p.o. | per os |
| PSA | prostataspezifisches Antigen (Tumormarker) |
| Sig. | Signifikanz |
| Tab. | Tabelle |
| TPG | Transplantationsgesetz |
| Tx | Transplantation |
| V. | Vena |
| vs. | versus |

1 Einleitung und Zielsetzung

Die Grundlagen für eine erfolgreiche Nierentransplantation wurden erst durch Entdeckungen in der neueren Medizingeschichte gelegt. Voraussetzungen waren wesentliche Erkenntnisse der Immunologie, neue chirurgische Techniken sowie die Entwicklung effektiver Immunsuppressiva.

Mit diesen Erfahrungen wurde die erste erfolgreiche Nierentransplantation im Jahre 1954 in Boston ermöglicht - es handelte sich um die Lebendnierentransplantation zwischen eineiigen Zwillingen³².

In Deutschland wurde 1963 erstmals eine Leichenniere transplantiert, ein Jahr später folgte die erste erfolgreiche Lebendnierentransplantation.

In der Transplantationschirurgie der Chirurgischen Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München wurde 1987 die erste Lebendnierentransplantation (von Mutter auf Sohn) durchgeführt – die transplantierte Niere ist bis zum heutigen Zeitpunkt funktionsfähig. Seitdem erfolgten 161 Lebendnierentransplantationen (Stand 12/05).

Das derzeit größte Problem im Bereich der Organtransplantation ist, dass seit Jahren ein geringes Angebot an Spenderorganen einem immer weiter wachsenden Bedarf gegenübersteht. Im Jahr 2005 wurden in Deutschland 2.712 Nieren nach postmortaler Nierenspende transplantiert. Auf der Warteliste hingegen standen 8.853 Patienten. Damit konnten wiederum nur ein Drittel der notwendigen Nierentransplantationen durchgeführt werden¹⁰.

Dies bedeutet, dass für prinzipiell transplantable Patienten weiterhin die auch mit erheblichen Kosten verbundene Dialysebehandlung notwendig ist. Die Wartezeit auf eine Transplantation im Jahr 2005 ist auf 5-7 Jahre im Mittel angestiegen¹⁰.

Eine Möglichkeit, die Wartezeit für eine Nierentransplantation zu verkürzen, ist, den Anteil der Lebendnierentransplantationen zu erhöhen. Darunter versteht man die Spende der Niere eines lebenden Menschen für die Transplantation. Grundsätzlich kann ein gesunder Mensch eine Niere spenden, ohne Beeinträchtigungen durch das Fehlen des Organs befürchten zu

müssen. Die verbleibende Niere kompensiert den Ausfall ^{25,35}. Allerdings müssen medizinische und rechtliche Voraussetzungen für eine Nierenlebenspende erfüllt sein. So hat der Gesetzgeber 1997 mit Einführung des Transplantationsgesetzes (TPG) den rechtlichen Rahmen für die Lebenspende neu gestaltet ¹. Dadurch soll sichergestellt, dass sie nur auf freiwilliger Basis und mit möglichst geringem medizinischem Risiko für den Spender erfolgt. Eine Lebenspende ist gem. § 8 Abs. 1 S. 2 TPG nur unter Verwandten I. und II. Grades, Ehegatten, Verlobten oder anderen Personen, die dem Empfänger in besonderer persönlicher Verbundenheit offenkundig nahe stehen, zulässig.

Aufgrund des genannten Organmangels, der weiterhin steigenden Wartezeiten ¹⁰, aber auch der guten Erfolgsaussichten erklären sich immer häufiger Angehörige oder nahe stehende Personen bereit, eine Niere zu spenden ²².

Im internationalen Vergleich spielt in Deutschland die Lebendnierentransplantation bislang jedoch noch eine untergeordnete Rolle (Abb. 1)²³.

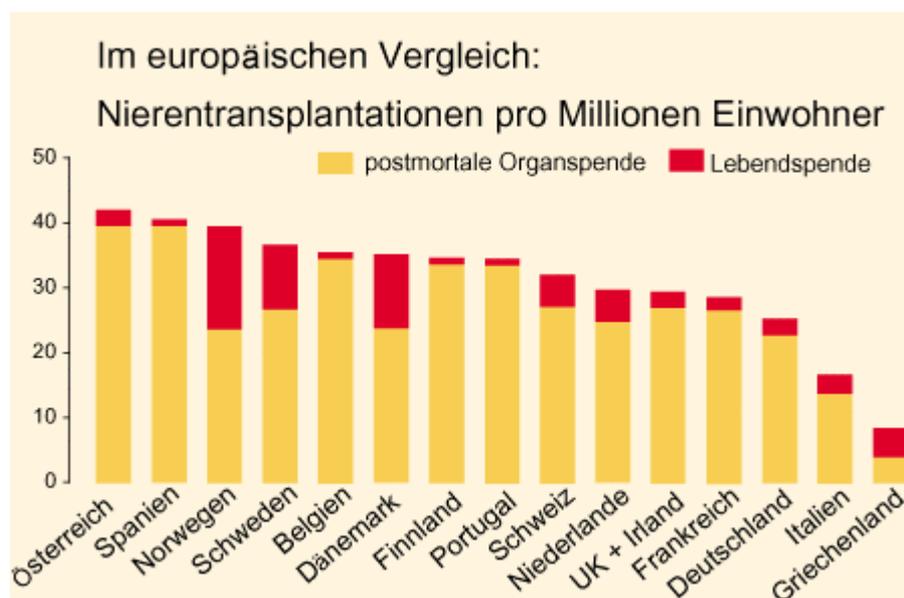


Abb.1: Lebendnierentransplantationen im europäischen Vergleich

Die Vorteile einer Lebendnierenspende für die Empfänger sind zum einen die Möglichkeit der Transplantation vor Aufnahme eines Nierenersatzverfahrens bzw. die Vermeidung von langer Dialysepflichtigkeit und der auch damit verbundenen gesundheitlichen Beeinträchtigungen, sowie zum anderen die kurze kalte Ischämiezeit und das gegenüber einer postmortal transplantierten Niere bessere Ergebnis ^{24,27,30,41,43}.

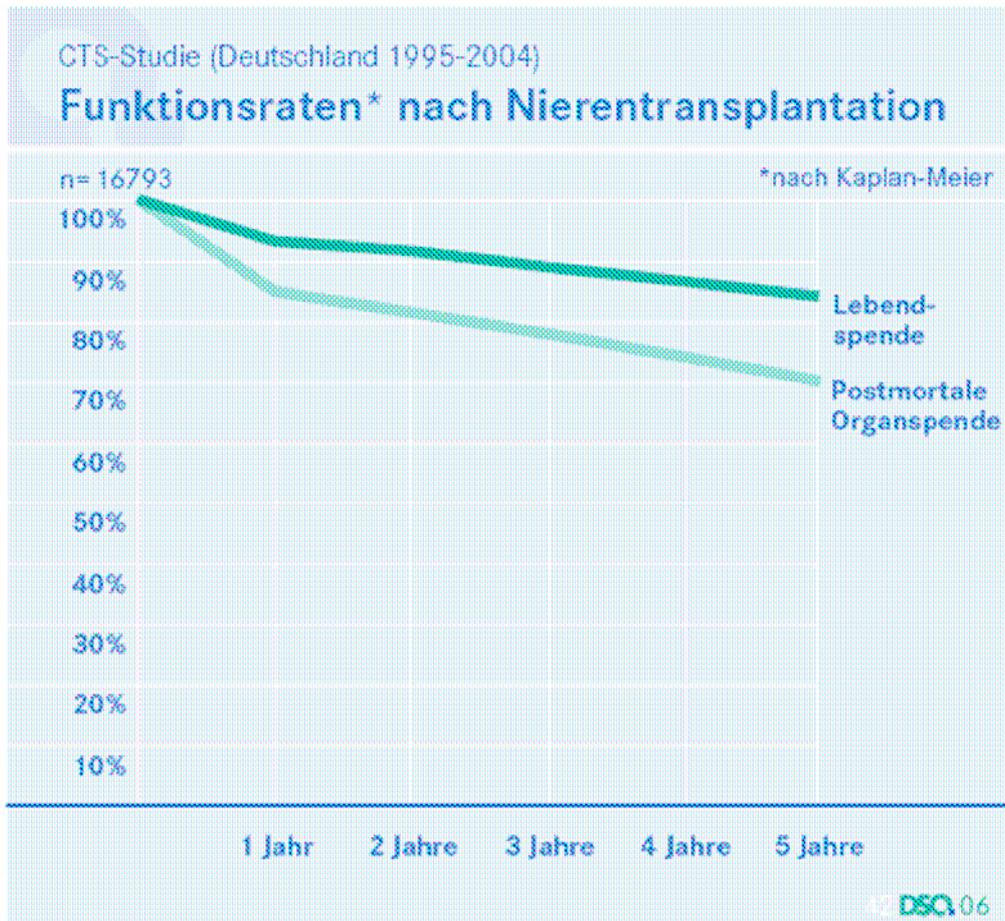


Abb.2: Transplantatüberlebensraten nach Lebendspende und postmortaler Organspende (www.dso.de)

Arzt und Patient können zusammen mit dem Spender den günstigsten Zeitpunkt für die Transplantation auswählen. Eine frühzeitige Nierentransplantation durch eine Lebendspende kann zudem eine dauerhafte Invalidität abwenden²¹. Von nicht unerheblicher Bedeutung sind außerdem die sozioökonomischen Vorteile⁵⁰.

Insgesamt hat sich gezeigt, dass die Nierentransplantation nach einer Lebendspende sowohl bei Blutsverwandten als auch bei Nichtverwandten in der Regel erfolgreicher ist als die einer Leichenniere. Transplantationsschäden oder Verluste durch Abstoßungen sowie chirurgische und infektiologische Komplikationen sind geringer, auch die Langzeitergebnisse bezüglich der Transplantatfunktion (Abb. 2), des Transplantatüberlebens und der Morbidität sind besser^{5,6,20,26,33,38,48,49}.

Jedoch kann es auch bei der Lebendnierentransplantation zu Funktionseinschränkung, Abstoßung und Organverlust kommen. Ein Organverlust stellt dabei nicht nur ein Unglück für den Empfänger dar, sondern in der Regel auch den Spender vor große psychische Belastungen.

Ziel der im Folgenden dargestellten Studie war es, Faktoren zu definieren, die den Verlauf nach einer Lebendnierentransplantation beeinflussen. Zusätzlich wurde untersucht, ob dabei Unterschiede zwischen einer Verwandtenspende und einer Nichtverwandtenspende bestehen.

Untersucht wurden hierzu, welche Spender- und Empfängerfaktoren einen Einfluss auf:

- das Transplantatüberleben
- das Auftreten von Abstoßungsreaktionen
- die Nierentransplantatfunktion

bei verwandter versus nicht-verwandter Lebendnierentransplantation haben.

2 Methodik

2.1 Patientenkollektiv

Im Zeitraum von 10/2000 bis 12/2004 wurden insgesamt 81 Lebendnierentransplantationen bei Erwachsenen am Klinikum rechts der Isar durchgeführt.

Bei dieser retrospektiv durchgeführten Studie wurden folgende Faktoren bezüglich ihrer Auswirkung auf das Transplantatüberleben und die Transplantatfunktion ein Jahr post transplantationem untersucht:

- Alter
- Geschlecht
- Gewicht von Spender und Empfänger
- Blutgruppenidentität
- Mismatches
- Retransplantation
- Verwandten- (Gruppe 1) und Nichtverwandtenspende (Gruppe 2)
- Rejektion
- CMV Status
- Dialysepflichtigkeit des Empfängers prä transplantationem

2.2 Grundvoraussetzungen für eine Transplantation

Medizinische Grundvoraussetzungen für die Lebendnierentransplantation sind eine identische oder kompatible Blutgruppe sowie ein negatives Crossmatch zwischen Spender und Empfänger. Zudem muss der Organempfänger auf der Warteliste zur Nierentransplantation aufgenommen und bei Eurotransplant registriert sein. Zum Zeitpunkt der Lebendspende darf kein passendes postmortales Organ verfügbar sein. Nach Ausschluss medizinischer Kontraindikationen bei Spender und Empfänger erfolgt gemäß § 8 Abs. 3 TPG die Vorstellung des Organempfängers und –spenders bei einer Ethikkommission. Die Ethikkommission besteht aus einer Ärztin/ einem Arzt, einer Juristin/ einem Juristen „mit der Befähigung zum Richteramt“ und „einer in psychologischen Fragen erfahrenen Person“ zur Prüfung der Freiwilligkeit und Unentgeltlichkeit der Organspende. Der Arzt darf weder an der Entnahme noch an der Übertragung von Organen beteiligt sein noch Weisungen eines Arztes unterstehen, der an solchen Maßnahmen beteiligt ist. Nach positivem Gutachten der Kommission erfolgt die Festlegung des Transplantationstermines.

2.3 Empfängerauswahl

Im Rahmen der Transplantationsvorbereitung wurden die Organempfänger zunächst klinisch gründlich untersucht, um Kontraindikationen und prämorbid Zustände, die den Transplantationserfolg gefährden könnten, zu erkennen und ggf. durch vorbereitende Behandlungsmaßnahmen zu beseitigen. Hierzu wurde eine festgelegte Reihe von Untersuchungen durchgeführt (s. 2.3.1.)

2.3.1 Checkliste für Transplantatempfänger

Folgende Untersuchungen wurden als Screening der Transplantatempfänger zur Listung bei Eurotransplant durchgeführt:

- Großes Blutbild, Serumwerte
- Virologie: CMV, EBV, HSV, HIV-, Hepatitisserologie
- Tumormarker ab 50 Jahren (Frauen : CEA, CA 19-9, CA 125 ; Männer : CEA, CA 19-9, PSA)
- Schilddrüsenwerte
- Lipidstatus
- Candida-, Aspergillusserologie
- Urin: Bakteriologie, Status
- Abdomensonographie
- EKG, Belastungs-EKG und Herzechographie, ggf. Myokardszintigraphie und Koronarangiographie
- Carotisdoppler
- Lungenfunktion
- Röntgen Thorax in 2 Ebenen
- Haemocult-Test
- ÖGD
- Bei Lebensalter über 50 Jahre eine Koloskopie
- Bei Frauen eine gynäkologische Untersuchung und Mammographie
- urologische Abklärung
- HNO-Status
- augenärztliche Abklärung
- Zahnstatus incl. Röntgenuntersuchung

2.3.2 Kontraindikationen für Lebendnierentransplantationen

Besondere Beachtung fanden im Rahmen der Abklärung für eine Lebendnierentransplantation allgemeine Kontraindikationen für die Durchführung einer Nierentransplantation:

- Bestehen von Krankheiten, die auch ohne terminale Niereninsuffizienz mit großer Wahrscheinlichkeit innerhalb kurzer Zeit zum Tode führen wie bösartige Tumore mit Metastasen
- Patienten, deren Niereninsuffizienz Folge einer Systemerkrankung ist wie Amyloidose, Oxalose, Plasmozytom, Kollagenosen mit schweren Systemveränderungen auch außerhalb der Niere
- Chronisch aktive oder reaktivierbare Infektionen (bei behandelter Tuberkulose ist nach mehrjährigem rezidivfreien Intervall eine Nierentransplantation möglich, eine Hepatitis B schließt eine Nierentransplantation ebenfalls nicht aus), ausgeprägte, unkorrigierbare Missbildung der unteren Harnwege (Harnleiter, Harnblase, Harnröhre)
- Unverträglichkeit von immunsuppressiven Medikamenten, insbesondere Steroidpsychose in der Anamnese
- Antibasalmembranglomerulonephritis, solange Antikörper im Blut nachweisbar sind
- Vorhandensein präformierter HLA-Antikörper mit positivem Crossmatch
- Schwere Arteriosklerose insbesondere des kleinen Beckens, die die Anastomose des Transplantats unmöglich machen können, sowie unkorrigierbare Gefäßveränderungen am Herz (koronare Herzkrankheit) und am zentralen Nervensystem (zerebrovaskuläre Insuffizienz) bei langjährig bestehender, schlecht kontrollierter Hypertonie
- Patienten mit massivem Übergewicht werden üblicherweise erst nach drastischer Gewichtsreduktion zur Transplantationsanmeldung akzeptiert
- Psychische Erkrankungen
- Abhängigkeitskrankheiten

2.4 Spenderauswahl

Höchste Priorität im Rahmen einer Lebendnierentransplantation hat die Gesundheit und Unversehrtheit des Spenders. Hauptziel der Spenderevaluation ist daher die Sicherstellung, dass dem Spender durch die Nierenspende kein mittelbarer oder unmittelbarer, kurzfristiger oder langfristiger Schaden entsteht. Zur Evaluation der Spender war eine Anzahl von Untersuchungen, welche das Risiko des Spenders abklären sollten, obligat. Neben der genauen Abklärung von Funktion und Anatomie der zu transplantierenden Niere (MR-Angiographie und seitengetrennte MAC-3-Klearance) bestanden die Untersuchungen im wesentlichen aus den von den Krankenkassen empfohlenen Vorsorgeuntersuchungen bei Männern und Frauen (s. 2.4.1). Vor der Durchführung invasiver Maßnahmen wurden mittels

- Blutgruppe
- Crossmatch
- HLA-Typisierung

die Grundvoraussetzungen für eine Transplantation abgeklärt.

Nur wenn Blutgruppenkompatibilität gegeben und das Crossmatch negativ waren, folgten die weiteren klinischen, laborchemischen und radiologischen Untersuchungen.

2.4.1 Checkliste für Nierenspender

Folgende Untersuchungen wurden zur Spenderevaluation durchgeführt:

- Großes Blutbild, Serumwerte
- Virologie: CMV, EBV, HSV, HIV-, Hepatitisserologie
- Tumormarker ab 50 Jahren (Frauen : CEA, CA 19-9, CA 125 ; Männer : CEA, CA 19-9, PSA)
- Schilddrüsenwerte
- Lipidstatus
- Candida-, Aspergillusserologie
- Urin: Bakteriologie, Status
- Kreatininclearance
- Abdomensonographie
- Seitengetrennte Nierenzintigraphie
- Arterielle Aortographie mit selektiver Einzelnierendarstellung, incl. venösem Abstrom und Spätaufnahme oder MR-Angiographie
- EKG und Herzechographie
- Carotisdoppler
- Lungenfunktion
- Röntgen Thorax in 2 Ebenen
- ÖGD
- Bei Lebensalter über 50 Jahre eine Koloskopie
- Bei Frauen eine gynäkologische Untersuchung

2.4.2 Kontraindikationen für eine Nierenlebendspende

Kontraindikationen für eine Lebendnierenspende waren:

- ABO-Inkompatibilität
- positives Crossmatch
- maligne Erkrankungen
- Infektionen
- Lebererkrankungen
- inoperable koronare Herzerkrankung
- Alkohol- und Drogenabusus
- psychische Erkrankungen
- Hypertension (>140/90 mmHg)
- eine eingeschränkte Nierenfunktion gemessen an der seitengetrenten Nierenfunktionsszintigraphie

2.5 Operationsverfahren

2.5.1 Technik der Nephrektomie der Spenderniere

Als Zugangsweg wurde der extraperitoneale Zugang über einen Flankenschnitt in Seitenlage gewählt. (*Abb. 3*) Waren beide Nieren gleichwertig bezüglich Funktion und Gefäßversorgung, so wurde in der Regel die linke Niere zur Transplantation entnommen, da sie sich aufgrund der längeren Vene und des einfacheren Zugangs zur Arterie besser eignet. Hierzu wurde der Patient in Seitenlage aufgeklappt, so dass der Raum zwischen Beckenschaufel und Rippenbogen größer wird. Eine Inzision im 10. oder 11. Interkostalraum ergab eine gute Exposition (*Abb. 4a*). Nachdem das Peritoneum nach ventral/medial abgedrängt wurde, ließ sich die V. renalis von schräg lateral darstellen. Nach Präparation der A. testicularis bzw. ovarica und des Ureters wurde dieser so tief wie möglich im Becken durchtrennt. Die ventrale

Seite der Nierengefäße wurde dargestellt (*Abb.4 b*). Nach vollständiger Mobilisation der Niere aus dem sie umgebenden Fettgewebe wurden die Gefäße abgesetzt und die Niere zur ex situ Perfusion an ein zweites Team abgegeben und bei 4°C konserviert. Der Wundverschluss erfolgte schichtweise nach Einlage einer Drainage ins Retroperitoneum.



Abb.3: Lagerung des Organspenders in Seitenlage

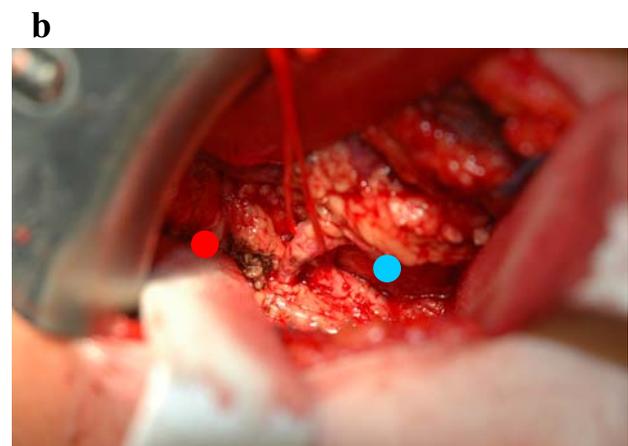
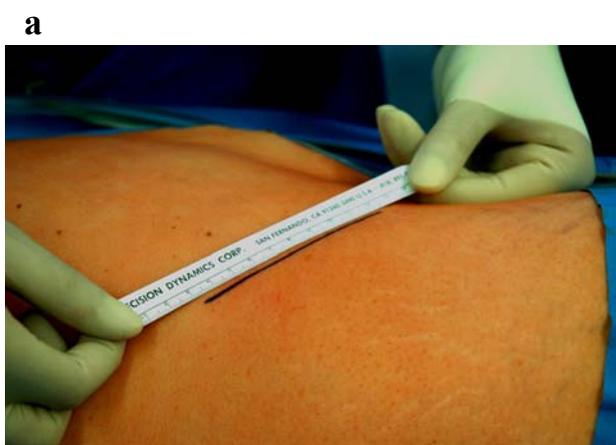


Abb.4: a) Schnittführung im Interkostalraum (11.-12. Rippe, ca. 10 cm)

b) Präparation von A. renalis (●) und V. renalis (●) der Spenderniere

2.5.2 Ex situ Präparation

Nach Lagerung in 4°C kalter Kochsalzlösung erfolgte zunächst die Kanülierung der A. renalis (Abb. 5a). Anschließend wurde die Niere mit 400 ml HTK-Lösung (plus 10000 I.E. Heparin) gespült. Im Anschluss an die Perfusion erfolgte die Präparation der A. und V. renalis im Nierenhilus. Bindegewebe und Lymphbahnen wurden entfernt bzw. ligiert und die Gefäße auf kleinere Seitenabgänge überprüft (Abb. 5b).

a



b

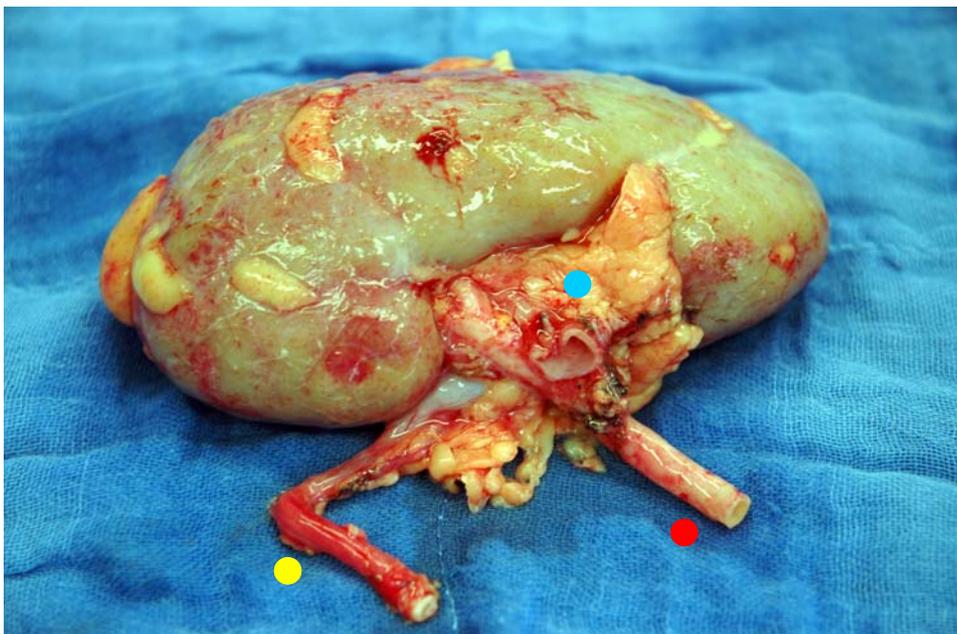


Abb.5: a) Kanülierung der A. renalis (●) im Wasserbad (4°C)

b) Niere nach Präparation A. renalis (●); V. renalis (●); Ureter (●)

2.5.3 Technik der Nierentransplantation

Die Spenderniere wurde zusätzlich zu den eigenen Nieren in das kleine Becken des Empfängers, der Fossa iliaca, übertragen. Eine rechte Spenderniere wurde in der Regel in die linke Fossa iliaca, eine linke Spenderniere in die rechte Fossa iliaca transplantiert. In Einzelfällen wurde bei Zweit-, Dritt- oder Vierttransplantation der Zugang seitengleich gewählt. Der Hautschnitt erfolgte bogenförmig über 15 bis 20 cm Länge von der Symphyse mitte nach craniolateral (*Abb. 6*). Nach Eröffnung des Retroperitoneums, Freipräparation der Empfängergefäße und Vorbereitung des Transplantatbettes wurde die Spenderniere aus der Konservierungsflüssigkeit entnommen und unter weiterer Kühlung in die Fossa iliaca eingebracht. Es wurde dann als erstes die venöse Anastomose (End-zu-Seit zwischen Vena renalis und Vena iliaca externa) ausgeführt, dann die arterielle Anastomose (End-zu-Seit zwischen Arteria renalis und Arteria iliaca externa) (*Abb. 7*). Vor endgültiger Fertigstellung der arteriellen Naht wurden die Spender- und die Empfängerarterie gespült, um eventuell vorhandene Luft zu entfernen. Dabei waren die Arterie und Vene noch abgeklemmt. Nach Beendigung der Gefäßanastomosen wurde zunächst die venöse Klemme, dann die arterielle Klemme abgenommen, wonach die Niere rasch normale Farbe, Temperatur und Beschaffenheit annimmt (*Abb. 8a, b*). Gefäßundichtigkeiten wurden versorgt. Die Neuimplantation des mit einem Doppel-J-Katheter geschienten Spenderureters wurde als intravesikale Ureteroneozystostomie mit Anlage einer Antirefluxplastik ausgeführt (*Abb. 9*). Beim Erwachsenen liegt das Transplantat extraperitoneal. Nach nochmaliger genauer Inspektion des Operationsfeldes, insbesondere Prüfung auf Bluttrockenheit der Gefäße, knick- und spannungsfreien Verlauf von Gefäßen und Ureter, wurde harnblasennah noch eine Drainage eingelegt, dann wurde die Bauchdecke schichtweise verschlossen. In der Regel wurde der vor der Operation eingelegte Harnblasenkatheter nach 3-5 Tagen, die Wunddrainage nach 2-4 Tagen und der Doppel-J-Katheter nach 6-8 Wochen wieder entfernt.

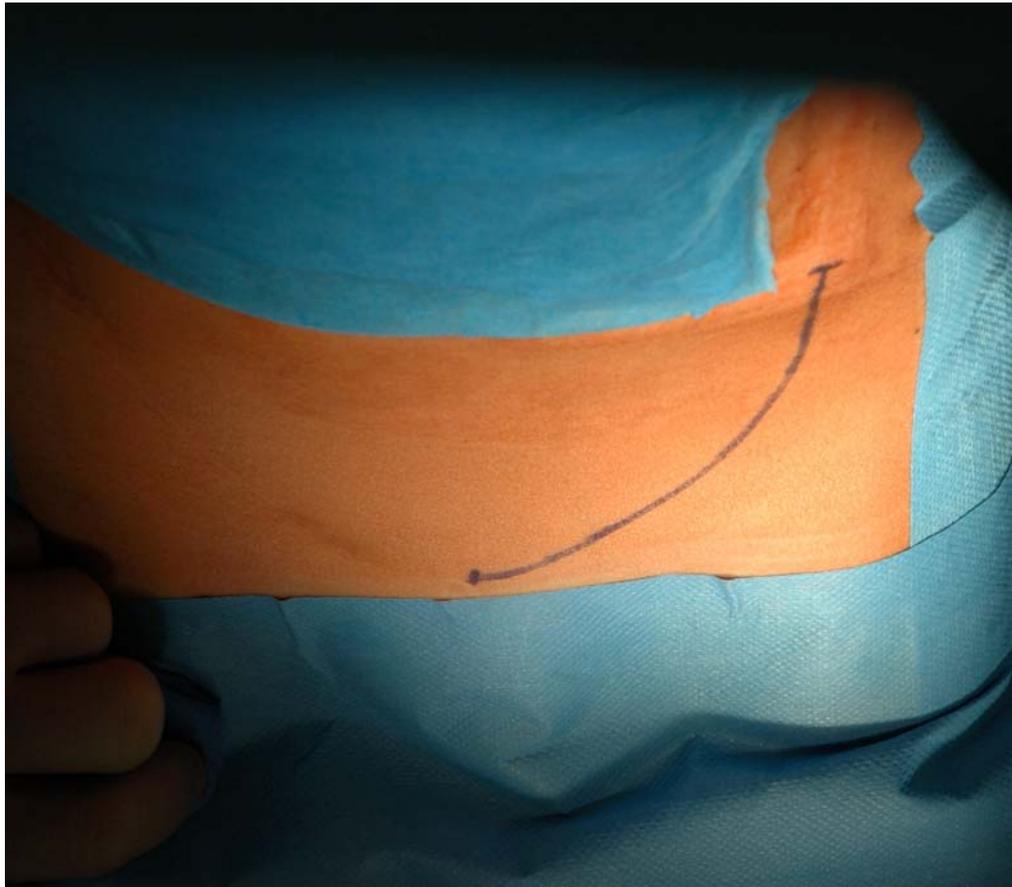


Abb.6: Schnittführung von Symphyse mitte nach craniolateral

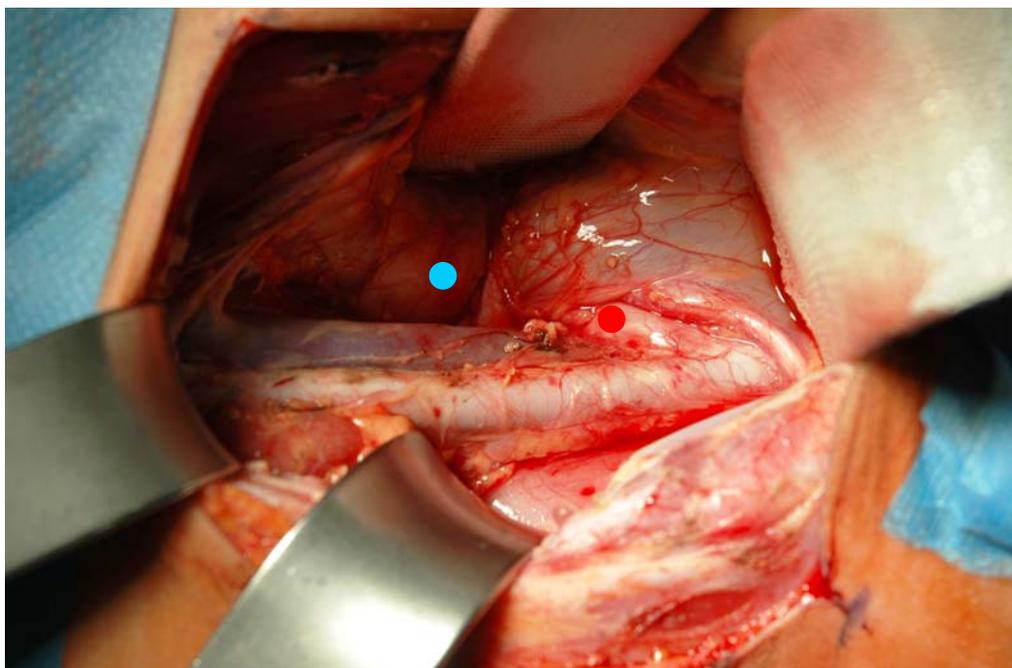
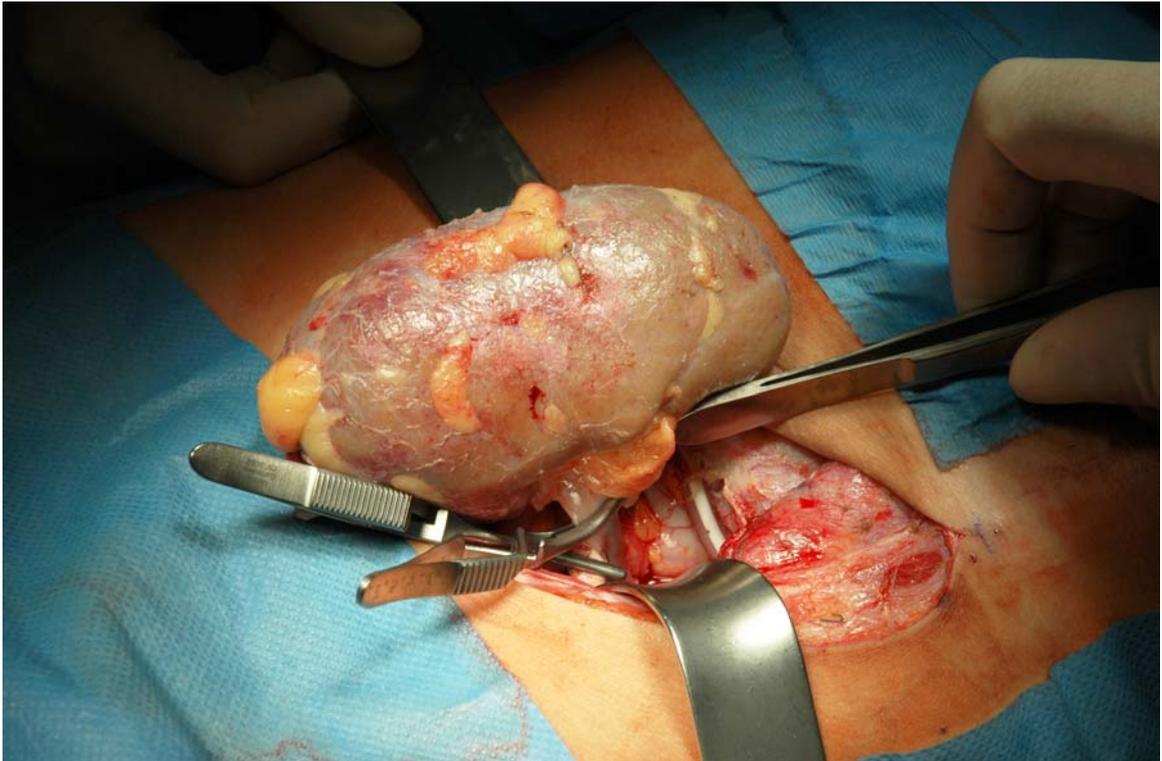


Abb.7: Darstellung von A. iliaca (●) und V. iliaca (●) in der Fossa iliaca links

a



b

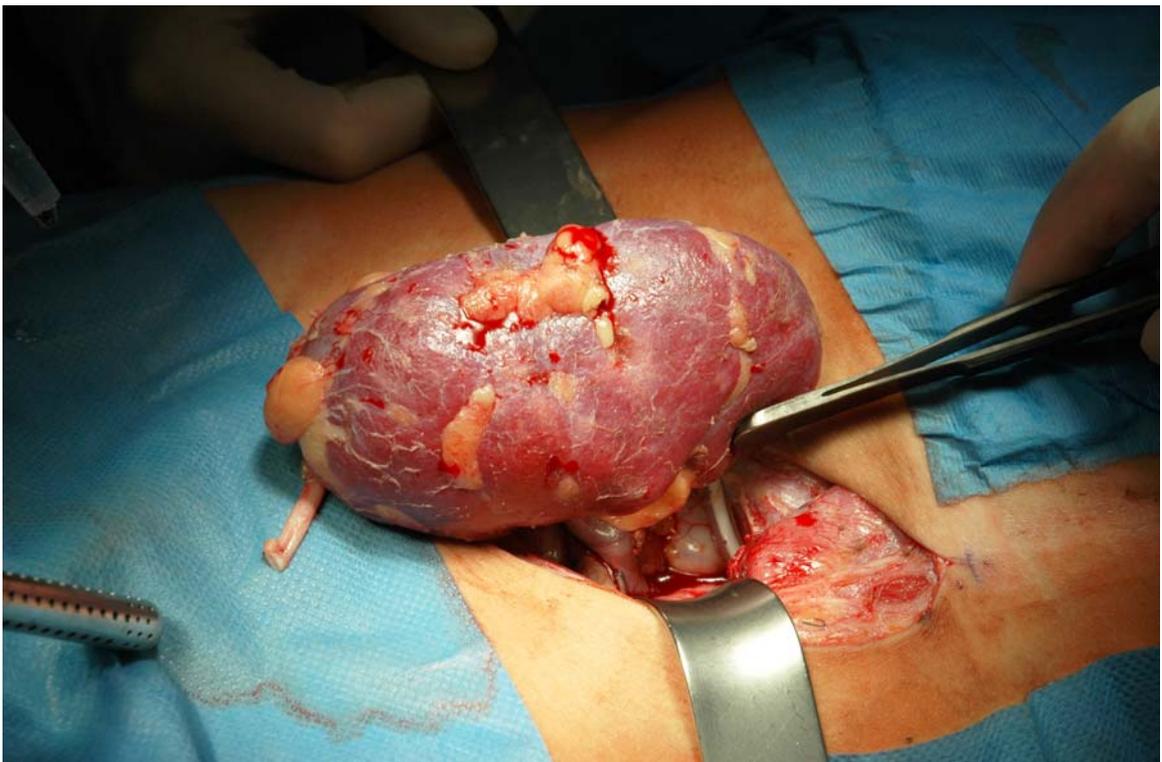


Abb.8: Transplantatniere nach Gefäßanastomosen: a) vor Reperfusion, b) nach Reperfusion

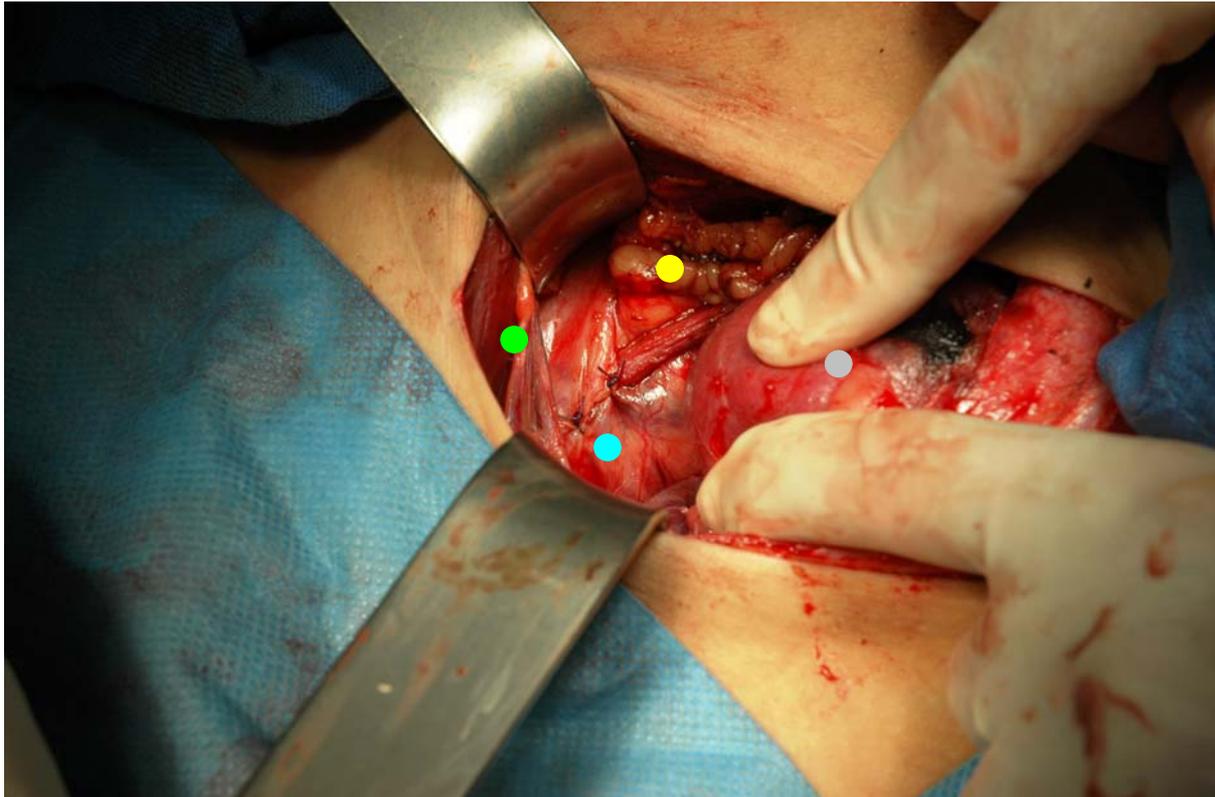


Abb.9: Darstellung der Antirefluxplastik nach Ureteroneozystostomie (● Transplantatniere, ● Ureter, ● Harnblase, ● Antirefluxplastik)

2.6 Immunsuppressive Therapie

Alle Transplantatempfänger erhielten eine standardisierte Tripletherapie, bestehend aus Tacrolimus, Mycophenolatmofetil (MMF) und Kortikosteroid nach folgendem Schema:

- am Tag vor OP um 18 Uhr: MMF 1g p.o.
- am Tag der OP um 6 Uhr: MMF 1g p.o.
- intraoperativ: Kortikosteroid 250 mg i.v.
- 3-6 h postoperativ: Tacrolimus 0,1 mg/kg/KG p.o.

ab dem 1. postoperativen Tag :

- MMF 2 x 1 g/Tag p.o.

- Tacrolimus 0,1 mg/kg/KG p.o. in zwei Einzeldosen,
erste Talspiegelkontrolle am 2. postoperativen Tag mit sofortiger Anpassung der Dosis, um den Zielspiegel von 8-10 ng/ml innerhalb von 3 – 4 Tagen postoperativ zu erreichen,
nach 3 Monaten Reduktion der Dosis zur Erreichung eines Zielspiegels von 5 - 8 ng/ml

- Kortikosteroid 125 mg,
danach tägliche Reduktion über 80 mg, 60 mg, auf 40 mg am 4. postoperativen Tag,
7. – 14. Tag 30 mg,
15. – 21. Tag 20 mg,
22. – 42. Tag 10 mg,
dann schrittweise Reduktion mit dem Ziel der Kortikosteroidfreiheit nach 3 – 6 Monaten.

2.7 Abstoßungstherapie

Kam es zu einem Serumkreatininanstieg $\geq 25\%$ des Vorwertes oder zu einem deutlichen Rückgang der Diurese, musste eine akute Abstoßungsreaktion in Betracht gezogen werden. Diesbezüglich wurden zunächst mögliche alternative Ursachen evaluiert. Dazu erfolgte die nochmalige Serumkreatinin- und Tacrolimusspiegelbestimmung, Kontrolle der Bilanzierung von Flüssigkeitsein- und -ausfuhr, Ultraschalluntersuchung der Transplantatniere sowie Überprüfung von kürzlich geänderten Medikamenten. Wurde eine mögliche Ursache gefunden, wurde diese behandelt und die Serumkreatininbestimmung wiederholt sowie die Flüssigkeitsbilanz kontrolliert. Bei fehlendem Rückgang oder Anstieg des Serumkreatinins oder bei weiter rückläufiger Diurese wurden fünf der transplantierten Patienten ex juvantibus mit Methylprednisolon 250 mg/Tag an drei aufeinander folgenden Tagen behandelt. Bei 25 erfolgte die Abstoßungstherapie nach histologischer Sicherung durch eine Feinnadelpunktion des Transplantates. Eine Abstoßungsreaktion nach Banff Ia und Ib wurde mit Methylprednisolon 250 mg/Tag über drei Tage, eine Abstoßungsreaktion nach Banff IIa und IIb oder bei steroidresistenter Abstoßung mit Antithymozytenglobulin (ATG) 1,5 mg/kg/KG über drei bis fünf Tage therapiert.

3 Statistik

Die statistische Auswertung wurde vom Institut für medizinische Statistik und Epidemiologie des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München durchgeführt.

Die erhobenen Daten wurden zunächst deskriptiv analysiert und bzgl. Auffälligkeiten, Ausreißern und fehlerhaften Werten untersucht. Der Zusammenhang kategorialer Größen wurde mit Hilfe des χ^2 -Tests bzw. des exakten Tests nach Fisher überprüft. Als Korrelationsmaß wurde die nicht parametrische Methode von Spearman angewandt.

Untersuchungen hinsichtlich der Homogenität verschiedener Patientengruppen wurden mit dem Mann-Whitney-Test für unverbundene Stichproben vorgenommen.

Um den Einfluss möglicher prognostischer Faktoren zu untersuchen, wurden verschiedene Regressionsansätze benutzt:

für binäre Zielgrößen (Transplantatverlust, Rejektion) – logistische Regression,
für ordinale Zielgrößen (Transplantatfunktion) – ordinale Regression und
für metrische Zielgrößen (Kreatinin in mg/dl) – lineare Regression.

Alle Auswertungen wurden zu einem Signifikanzniveau von 5% durchgeführt.

4 Ergebnisse

Es standen insgesamt 81 Patienten für die Auswertung zur Verfügung. Die Untersuchungen wurden stratifiziert nach dem Verwandtschaftsstatus von Spender und Empfänger (Gruppe 1: Nierentransplantation aus einer verwandten Nierenspende; Gruppe 2: Nierentransplantation aus einer nicht-verwandte Nierenspende) vorgenommen, außerdem wurden alle Analysen jeweils inklusive und ohne retransplantierte Patienten gerechnet.

4.1 Deskriptive Analyse

4.1.1 Analyse von Empfänger und Spender incl. retransplantiertes Patienten

Das Alter der Empfänger lag bei einem Mittelwert von 44,9 Jahren, dasjenige der Spender bei einem Mittelwert von 55,3 Jahren. 45 Empfänger waren männlich, 36 weiblich. Bei den Spendern waren 35 männlich und 46 weiblich. Das Gewicht der Empfänger lag bei einem Mittelwert von 70,4 kg, das Gewicht der Spender bei einem Mittelwert von 74,2 kg (*Tab. 1*).

Hinsichtlich des Empfängergewichtes zeigte sich zwischen Gruppe 1 (Verwandtenspende) und Gruppe 2 (Nichtverwandtenspende) kein statistischer Unterschied (im Mittel 70,4 kg). Das Empfängeralter in Gruppe 1 lag im Mittel bei 38,8 Jahren, in Gruppe 2 bei 52,1 Jahren (*Tab. 1*). Der statistische Unterschied ($p < 0,0011$) ergab sich dadurch, dass in Gruppe 1 in der Regel eine Transplantation von Eltern auf Kinder vorgenommen wurde (*Tab 1*).

| | Verwandt | N | Min | Max | Mittelwert | Std.abw. |
|-------------------|----------------|----|-----|-----|------------|----------|
| Alter Empfänger | nicht-verwandt | 37 | 23 | 67 | 52,1 | 10,8 |
| | verwandt | 44 | 17 | 68 | 38,8 | 11,4 |
| | Insgesamt | 81 | 17 | 68 | 44,9 | 12,9 |
| Gewicht Empfänger | nicht-verwandt | 37 | 52 | 95 | 70,2 | 11,7 |
| | verwandt | 44 | 46 | 100 | 70,5 | 14,5 |
| | Insgesamt | 81 | 46 | 100 | 70,4 | 13,3 |

Tab.1: Alter und Gewicht der Empfänger – verwandt / nicht-verwandt

Hinsichtlich des Spenderalters (im Mittel 55,3 Jahre) und des Spendergewichtes (im Mittel 74,2 kg) zeigte sich zwischen Gruppe 1 und 2 kein statistischer Unterschied (Tab. 2).

| | Verwandt | N | Min | Max | Mittelwert | Std.abw. |
|-----------------|----------------|----|-----|-----|------------|----------|
| Alter Spender | nicht-verwandt | 37 | 35 | 69 | 52,9 | 8,9 |
| | verwandt | 44 | 33 | 76 | 57,3 | 12,4 |
| | Insgesamt | 81 | 33 | 76 | 55,3 | 11,1 |
| Gewicht Spender | nicht-verwandt | 37 | 50 | 103 | 72,7 | 13,6 |
| | verwandt | 44 | 50 | 134 | 75,5 | 15,8 |
| | Insgesamt | 81 | 50 | 134 | 74,2 | 14,9 |

Tab.2: Alter und Gewicht der Spender – verwandt / nicht-verwandt

Für 88,9% Empfänger war es die erste, für 8,6% Empfänger die zweite und für 2,5% Empfänger die vierte Transplantation. Unter den retransplantierten Empfängern erhielten fünf eine Verwandtenspende und vier eine Nichtverwandtenspende (Tab. 3).

| | Verwandt | | Gesamt | |
|-------------------|-----------------|--------------|--------------|-------------|
| | nicht verwandt | verwandt | | |
| Retransplantation | keine | 33 89,2% | 39 88,6% | 72 88,9% |
| | mindestens eine | 4 10,8% | 5 11,4% | 9 11,1% |
| Gesamt | 37 100,0% | 44 100,0% | 81 100,0% | |

Tab.3: Anteil retransplantierte Empfänger – verwandt / nicht-verwandt

Bezüglich der Grunderkrankungen der Empfänger zeigten sich in der Gruppe der Verwandten und der Nichtverwandten keine Unterschiede. Als häufigste Grunderkrankung zeigten sich hier mit einem Anteil von 32,1% die Glomerulonephritis und mit 17% die Zystennieren (Abb. 10, Tab. 4). Dies entspricht in der Häufigkeit und der Reihenfolge dem Indikationsspektrum für eine Nierentransplantation in der BRD.

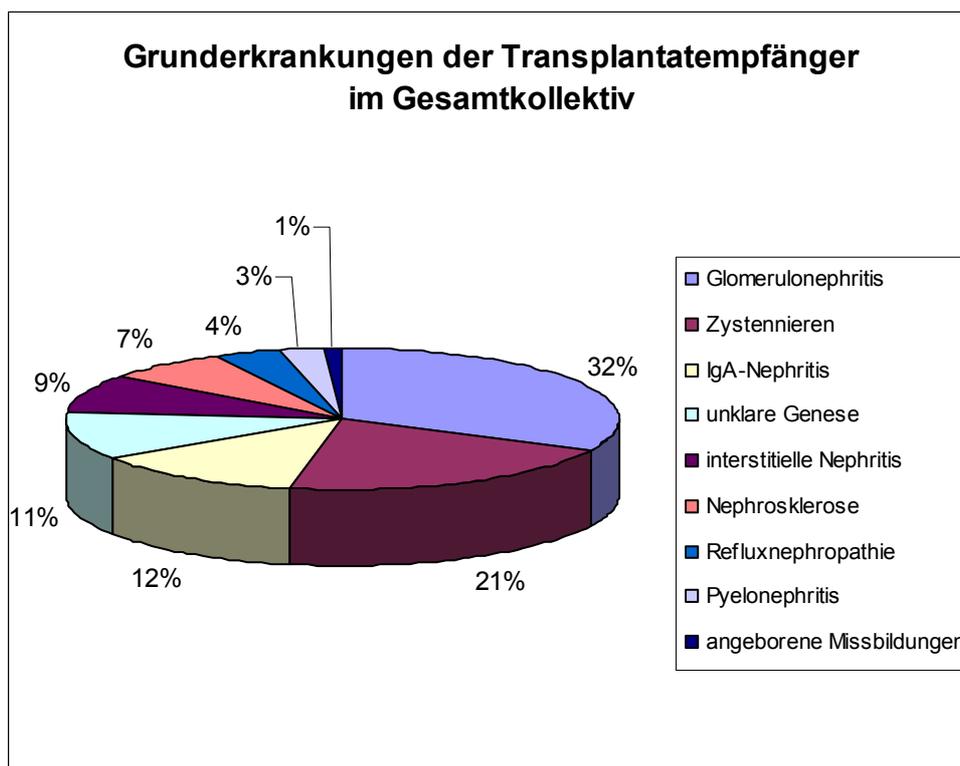


Abb.10: Grunderkrankungen der Transplantatempfänger

| Grunderkrankung | Verwandt | | Gesamt |
|--------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| | nicht-verwandt | verwandt | |
| Glomerulonephritis | 12 32,4% | 14 31,8% | 26 32,1% |
| Zystennieren | 11 29,7% | 6 13,6% | 17 21,0% |
| IgA-Nephritis | 2 5,4% | 8 18,2% | 10 12,3% |
| unklare Genese | 3 8,1% | 6 13,6% | 9 11,1% |
| interstitielle Nephritis | 4 10,8% | 3 6,8% | 7 8,6% |
| Nephrosklerose | 4 10,8% | 2 4,5% | 6 7,4% |
| Refluxnephropathie | 0 0% | 3 6,8% | 3 3,7% |
| Pyelonephritis | 1 2,7% | 1 2,3% | 2 2,5% |
| angeborene Missbildungen | 0 0% | 1 2,3% | 1 1,2% |
| Gesamt | 37 100,0% | 44 100,0% | 81 100,0% |

Tab.4: Grunderkrankungen der Empfänger – verwandt / nicht-verwandt

Hinsichtlich der Mismatches zeigte sich folgende Verteilung: bei 22,2% der Empfänger bestand ein Mismatch von 0-2, bei 54,3% von 3-4 und bei 23,5% von 5-6. Es zeigte sich eine schwache Korrelation zwischen der Anzahl der vorhandenen Mismatches und dem Verwandtschaftsstatus, der Korrelationskoeffizient nach Spearman beträgt -0.570 für das Gesamtkollektiv (Abb. 11, Tab. 5).

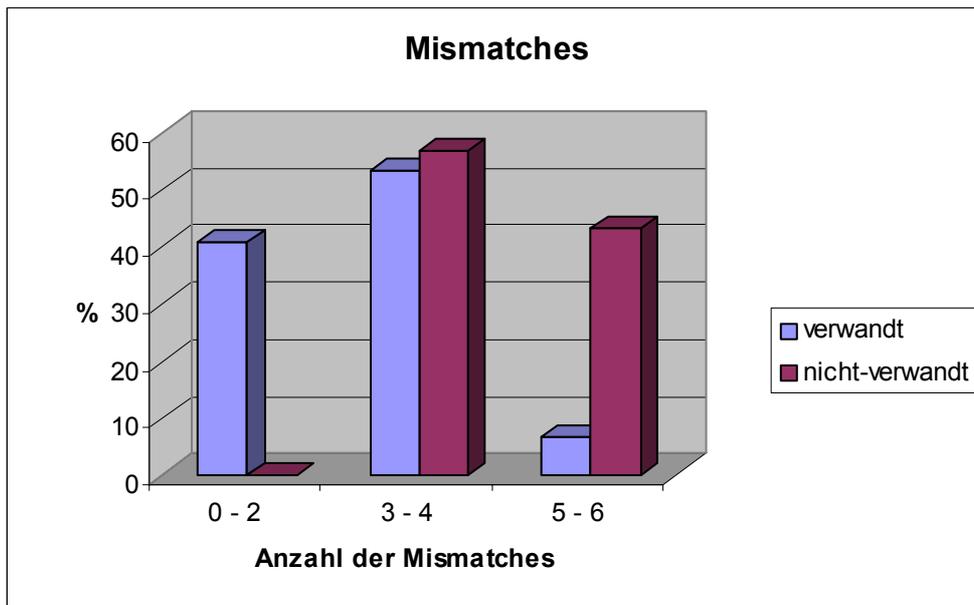


Abb.11: Mismatches – verwandt / nicht-verwandt

| | | Verwandtschaftsstatus | | Gesamt |
|------------|-----|-----------------------|----------|--------|
| | | nicht-verwandt | verwandt | |
| mismatches | 0-2 | 0 | 18 | 18 |
| | | 0% | 40,9% | 22,2% |
| | 3-4 | 21 | 23 | 44 |
| | | 56,8% | 52,3% | 54,3% |
| | 5-6 | 16 | 3 | 19 |
| | | 43,2% | 6,8% | 23,5% |
| Gesamt | | 37 | 44 | 81 |
| | | 100,0% | 100,0% | 100,0% |

Tab.5: Mismatches – verwandt / nicht-verwandt

Die Transplantatfunktion ein Jahr post transplantationem wurde anhand des Parameters Kreatinin im Serum, gemessen in mg/dl, bestimmt. Der Mittelwert des Gesamtkollektivs lag bei 1,75 mg/dl; in Gruppe 1 bei 1,77 mg/dl und in Gruppe 2 bei 1,73 mg/dl. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Die Transplantatfunktion wurde eingeteilt in:

| | |
|-----------------|----------------|
| „sehr gut“: | <1,5 mg/dl, |
| „gut“: | 1,5-2,0 mg/dl, |
| „befriedigend“: | 2,1-2,5 mg/dl, |
| „schlecht“: | >2,5 mg/dl. |

Die Transplantatfunktion ein Jahr post transplantationem war bei 50,7% der Transplantierten „sehr gut“ (Gruppe 1: 51,1% vs. Gruppe 2: 50,0%), bei 31,5% „gut“ (Gruppe 1: 29,3% vs. Gruppe 2: 34,4%) und bei 17,8% war sie „befriedigend“ bis „schlecht“ (Gruppe 1: 19,6 % vs. Gruppe 2: 15,7%) (*Abb. 12, Tab 6*).

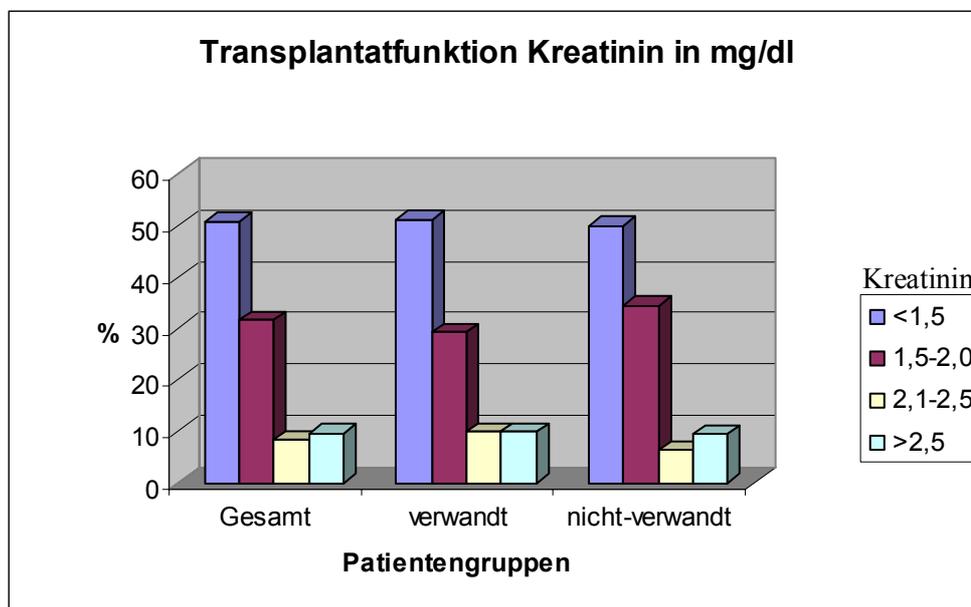


Abb.12: Transplantatfunktion gemessen am Serumkreatinin in mg/dl

| | | Verwandtschaftsstatus | | Gesamt |
|----------------------|--------------------------------|-----------------------|--------------|--------------|
| | | nicht-verwandt | verwandt | |
| Transplantatfunktion | “sehr gut” Krea <1,5 | 16 50,0% | 21 51,2% | 37 50,7% |
| | “gut” Krea 1,5-2,0 | 11 34,4% | 12 29,3% | 23 31,5% |
| | “befriedigend” Krea 2,1-2,5 | 2 6,3% | 4 9,8% | 6 8,2% |
| | “schlecht” Krea >2,5 | 3 9,4% | 4 9,8% | 7 9,6% |
| Gesamt | | 32 100,0% | 41 100,0% | 73 100,0% |

Tab.6: Transplantatfunktion – verwandt / nicht-verwandt

Ein Transplantatverlust trat bei 9,9% (n=8) Patienten auf (Gruppe 1: 6,8% vs. Gruppe 2: 13,5%), (Abb. 13, Tab. 7). Zwei Patienten haben das Transplantat im ersten Monat nach der Transplantation verloren. Bei einem Patienten kam es zu einer Thrombose der Arteria renalis. Trotz Thrombektomie und Lyse konnte das Transplantat nicht gerettet werden. Bei dem zweiten Patienten handelte es sich um eine Viert-Nierentransplantation bei einem 64-jährigen Mann. Vier Wochen nach Transplantation wurde bei dem Patienten ein Mammakarzinom diagnostiziert. Daraufhin wurde nach Rücksprache mit dem Patienten die Immunsuppression abgesetzt und es kam zu einer Transplantatabstoßung. Zwei weitere Patienten verloren ihr Transplantat bereits im zweiten Monat. Trotz Antikörpertherapie kam es in beiden Fällen zu nicht beherrschbaren Rejektionen. Bei einem weiteren Patienten wurde drei Monate post transplantationem wegen eines Kreatininanstieges eine Nierenpunktion durchgeführt, woraufhin es zu einer Einblutung in das Transplantat mit anschließendem Perfusionsverlust des Transplantates kam. Ein Patient verstarb vier Monate nach der Transplantation bei guter Nierenfunktion an einem akuten Herzinfarkt. Bei einem Patienten trat 9 Monate nach der Transplantation eine schwere, zunächst therapieresistente Infektion (Pneumonie) auf, in dessen Verlauf – infolge der Reduktion der Immunsuppression – es zu einer Rejektion und Transplantatverlust kam. Ein weiterer Patient verlor seine Transplantatniere nach 12 Monaten im Rahmen einer vaskulären Abstoßungsreaktion.

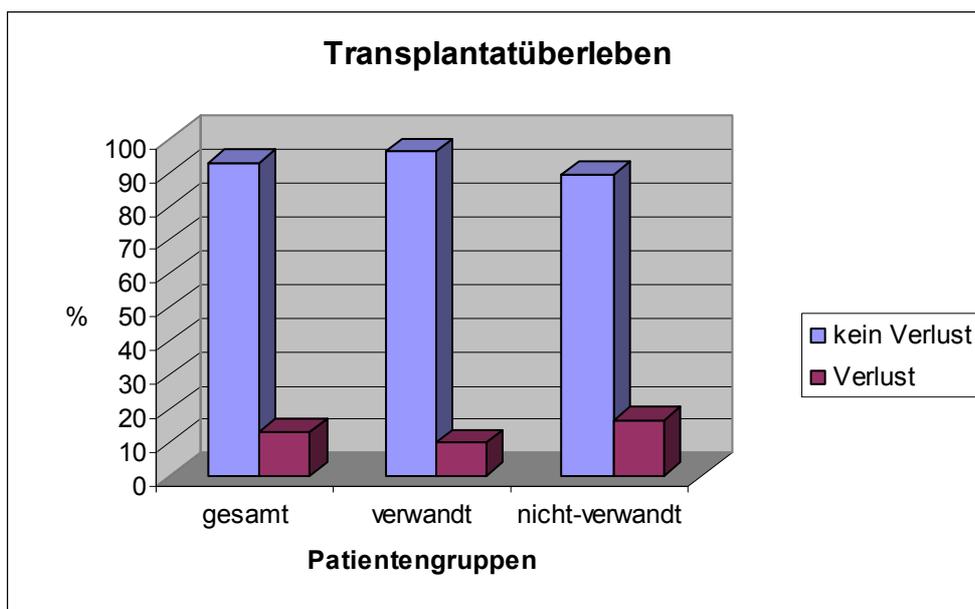


Abb. 13: Transplantatüberleben – verwandt / nicht-verwandt

| | | Verwandt | | Gesamt |
|---------------------|--------------|----------------|--------------|--------------|
| | | nicht verwandt | verwandt | |
| Transplantatverlust | kein Verlust | 32 86,5% | 41 93,2% | 73 90,1% |
| | verlust | 5 13,5% | 3 6,8% | 8 9,9% |
| Gesamt | | 37 100,0% | 44 100,0% | 81 100,0% |

Tab. 7: Transplantatüberleben – verwandt / nicht-verwandt

Hinsichtlich des Auftretens von Rejektionen zeigte sich, dass 59,3% der transplantierten Patienten keine Rejektion (Gruppe 1: 60,9% vs. Gruppe 2: 57,1%) und 40,7% der Transplantierten (Gruppe 1: 42,8% vs. Gruppe 2: 39,1%) eine oder mehrere Abstoßungsereignisse aufwiesen. Zwischen der verwandten- und nicht-verwandten Nierentransplantation zeigte sich somit kein Unterschied (Abb. 14, Tab. 8).

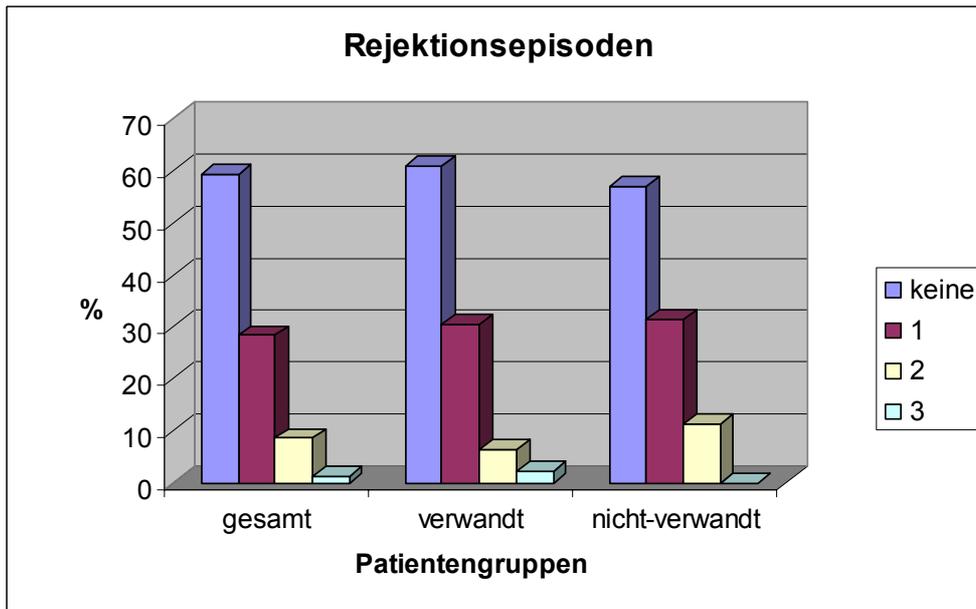


Abb.14: Rejektionsepisoden – verwandt / nicht-verwandt

| | Verwandschaftstatus | | Gesamt |
|------------------------|---------------------|----------|--------|
| | nicht-verwandt | verwandt | |
| Anzahl von Rejektionen | 20 | 28 | 48 |
| | 57,1% | 60,9% | 59,3% |
| | 11 | 14 | 25 |
| | 31,4% | 30,4% | 28,4% |
| | 4 | 3 | 7 |
| | 11,4% | 6,5% | 8,6% |
| | 0 | 1 | 1 |
| | 0% | 2,2% | 1,2% |
| Gesamt | 35 | 46 | 81 |
| | 100,0% | 100,0% | 100,0% |

Tab.8: Rejektionsepisoden – verwandt / nicht-verwandt

4.1.2 Analyse von Empfänger und Spender ohne retransplantierte Patienten

Da die Gruppe der retransplantierten Patienten mit 11,1 % (n=9) des Gesamtkollektivs nur einen kleinen Teil ausmachte und sowohl die Anzahl der Retransplantationen (Zweit- bis Viert-Retransplantation) als auch die Gründe für eine Retransplantation (früher immunologischer Verlust des Ersttransplantates, Wiederauftreten der Grunderkrankung im Transplantat, Retransplantation nach langjähriger Funktion des Ersttransplantates und chronischem Transplantatverlust) sehr heterogen waren, wurde zusätzlich eine Analyse unter ausschließlicher Berücksichtigung der Patienten mit einer Erstnierentransplantation durchgeführt.

Es zeigte sich eine schwache Korrelation zwischen der Anzahl der vorhandenen Mismatches und dem Verwandtschaftsstatus, der Korrelationskoeffizient nach Spearman beträgt -0.561 , ohne die Gruppe der retransplantierten Patienten (*Abb. 15, Tab. 9*).

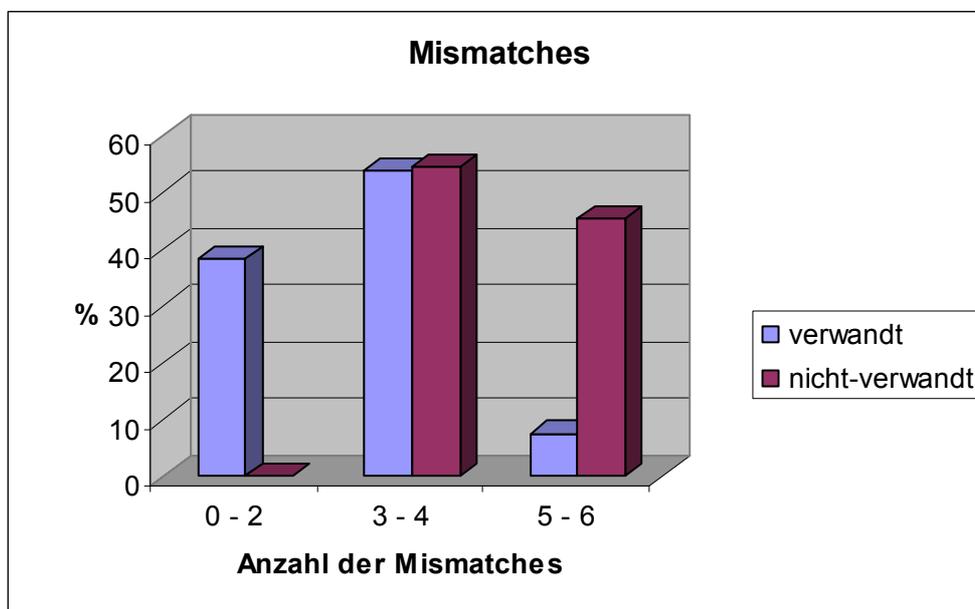


Abb.15: Mismatches – verwandt / nicht-verwandt – ohne retransplantierte Patienten

| | | Verwandtschaftsstatus | | Gesamt |
|------------|-----|-----------------------|--------------|--------------|
| | | nicht-verwandt | verwandt | |
| mismatches | 0-2 | 0 0% | 15 38,5% | 15 20,8% |
| | 3-4 | 18 54,5% | 21 53,8% | 39 54,2% |
| | 5-6 | 15 45,5% | 3 7,7% | 18 25,0% |
| Gesamt | | 33 100,0% | 39 100,0% | 72 100,0% |

Tab. 9.: Mismatches – verwandt / nicht-verwandt – ohne retransplantierte Patienten

Die Transplantatfunktion ein Jahr post transplantationem im Kollektiv der ersttransplantierten Patienten lag im Mittel bei 1,65 mg/dl, sowohl in Gruppe 1 als auch in Gruppe 2. Dies bedeutet gegenüber dem Gesamtkollektiv eine bessere, jedoch nicht signifikant verbesserte Organfunktion. Bei 50,8% der Transplantierten war die Transplantatfunktion „sehr gut“ (Gruppe 1: 51,5% vs. Gruppe 2: 50,0%), bei 33,3% „gut“ (Gruppe 1: 30,3%, Gruppe 2: 36,7%) und bei 15,9% war sie „befriedigend“ bis „schlecht“ (Gruppe 1: 18,2%, Gruppe 2: 13,4%) (Abb.16, Tab. 6).

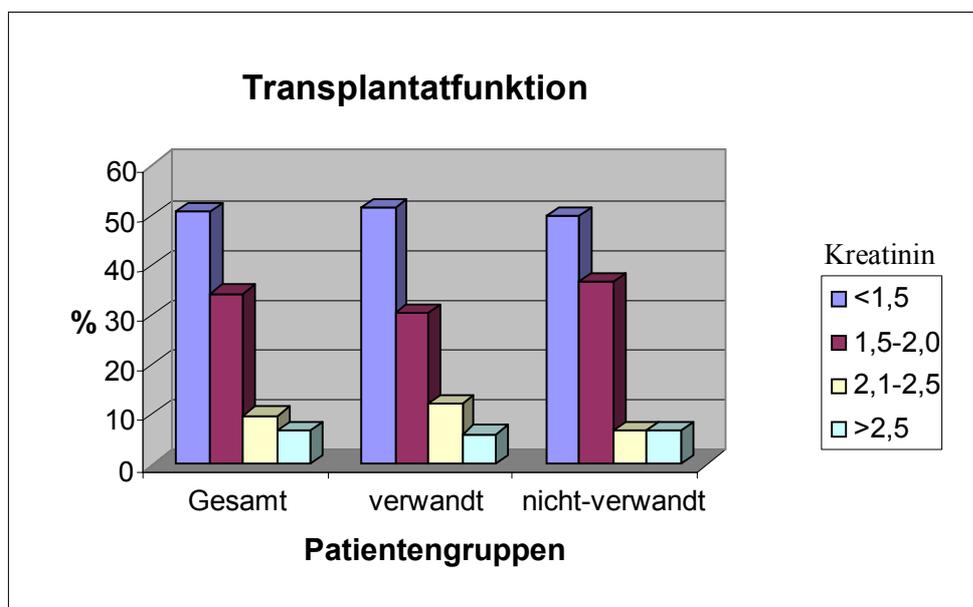


Abb. 16: Transplantatfunktion gemessen am Serumkreatinin mg/dl – verwandt / nicht-verwandt – ohne retransplantierte Patienten

| | | Verwandt | | Gesamt |
|----------------------|--------------------------------|----------------|--------------|--------------|
| | | nicht-verwandt | verwandt | |
| Transplantatfunktion | “sehr gut” Krea <1,5 | 15 50,0% | 17 51,5% | 32 50,8% |
| | “gut” Krea 1,5-2,0 | 11 36,7% | 10 30,3% | 21 33,3% |
| | “befriedigend” Krea 2,1-2,5 | 2 6,7% | 4 12,1% | 6 9,5% |
| | “schlecht” Krea >2,5 | 2 6,7% | 2 6,1% | 4 6,4% |
| Gesamt | | 30 100,0% | 33 100,0% | 63 100,0% |

Tab.10: Transplantatfunktion – verwandt / nicht-verwandt – ohne retransplantierte Patienten

In der Gruppe der Erstransplantierten kam es bei 6,9% (n=5) Patienten zum Transplantatverlust. Hier zeigte sich kein Unterschied zwischen Gruppe 1 und Gruppe 2 (Abb. 17, Tab. 11).

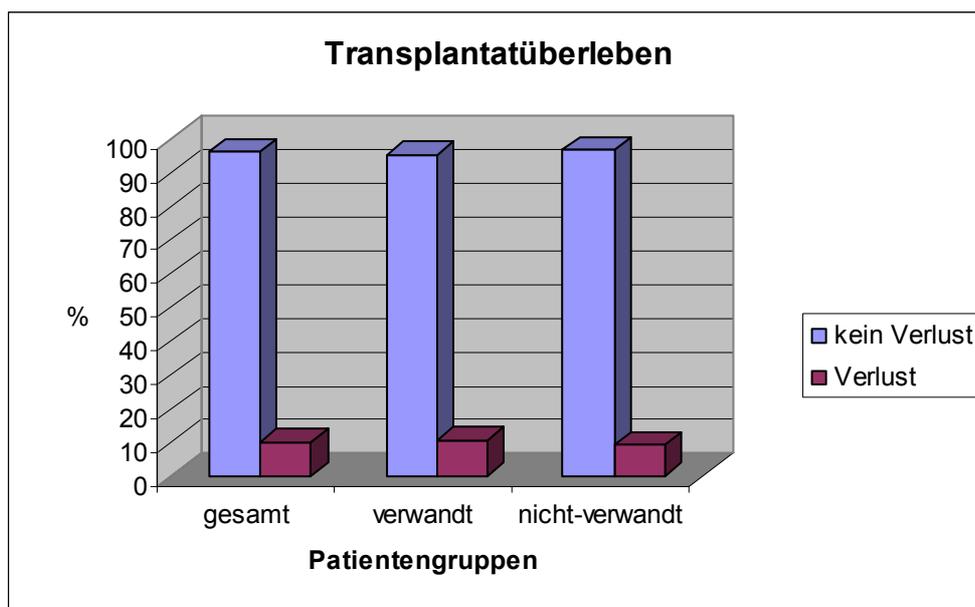


Abb.17: Transplantatüberleben – verwandt / nicht-verwandt – ohne retransplantierte Patienten

| | | Verwandt | | Gesamt |
|---------------------|--------------|----------------|--------------|--------------|
| | | nicht verwandt | verwandt | |
| Transplantatverlust | kein Verlust | 31 93,9% | 36 92,3% | 67 93,1% |
| | verlust | 2 6,1% | 3 7,7% | 5 6,9% |
| Gesamt | | 33 100,0% | 39 100,0% | 72 100,0% |

Tab.11: Transplantatüberleben – verwandt / nicht-verwandt – ohne retransplantierte Patienten

Das rein numerische Auftreten von Rejektionen war zwischen Ersttransplantationen und dem Gesamtkollektiv nicht unterschiedlich, jedoch kam es insbesondere bei nicht-verwandten Transplantationen häufiger zu nicht beherrschbaren Abstoßungsreaktionen *Abb. 18, Tab. 12*).

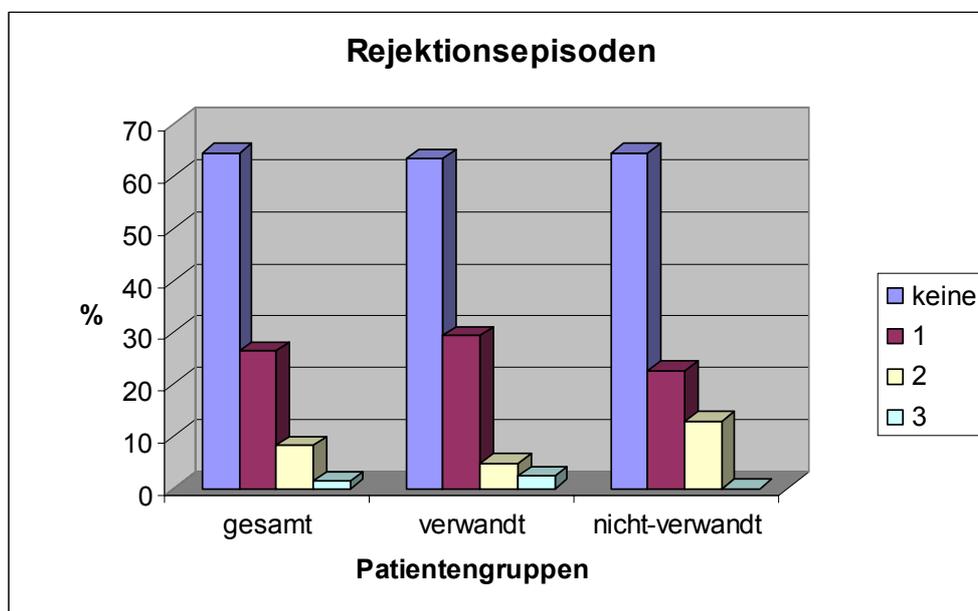


Abb.18: Rejektionsepisoden – verwandt / nicht-verwandt – ohne retransplantierte Patienten

| | | Verwandtschaftsstatus | | Gesamt |
|---------------------------|---|-----------------------|--------------|--------------|
| | | nicht-verwandt | verwandt | |
| Anzahl von Rejektionen | 0 | 20 64,5% | 24 63,4% | 46 63,9% |
| | 1 | 7 22,6% | 12 29,3% | 19 26,4% |
| | 2 | 4 12,9% | 2 4,9% | 6 8,3% |
| | 3 | 0 ,0% | 1 2,4% | 1 1,4% |
| Gesamt | | 31 100,0% | 41 100,0% | 72 100,0% |

Tab.12: Rejektionsepisoden – verwandt / nicht-verwandt – ohne retransplantierte Patienten

4.2 Explorative Analyse

4.2.1 Unterschiede zwischen verwandter und nicht-verwandter Transplantation

Alle interessierenden Merkmale wurden auf Homogenität hinsichtlich des Verwandtschaftsstatus untersucht, es stellten sich signifikante Unterschiede zwischen Empfänger einer verwandten und einer nicht-verwandten Spende bezüglich des Empfängeralters, Spenderalters und Geschlechtsverhältnisses heraus. Es konnten keine Differenzen festgestellt werden, welche die Transplantatfunktion, Transplantatverlust und das Auftreten von Rejektionen betreffen.

In *Tab. 13* sind die Ergebnisse der Homogenitätsuntersuchungen unter Angabe der sich ergebenden p-Werte zusammengefasst (χ^2 - Test bei kategorialen Merkmalen, Mann-Whitney Test für metrische Merkmale):

| Homogenitätstest | p –Werte | |
|---------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|
| | incl. retransplantierte Pat. | ohne retransplantierte Pat. |
| Alter Empfänger | <0,001 | <0,001 |
| Alter Spender | 0,046 | 0,163 |
| Gewicht Empfänger | 0,900 | 0,826 |
| Gewicht Spender | 0,505 | 0,948 |
| Geschlecht Empfänger | 0,842 | 0,751 |
| Grunderkrankung | 0,231 | 0,200 |
| Retransplantation | 0,908 | - |
| Geschlecht Spender | 0,649 | 0,705 |
| Geschlechtsverhältnis | 0,006 | 0,014 |
| Transplantatfunktion | 0,895 | 0,874 |
| Transplantatverlust | 0,314 | 0,786 |
| Rejektionen bis 3. Woche | 0,666 | 0,711 |
| Rejektionen nach 3. Woche - 6. Monat | 0,233 | 0,215 |
| Rejektionen nach 6. Monat - 12. Monat | 0,554 | 0,573 |
| Rejektion Anzahl | 0,583 | 0,314 |
| Kreatinin 12 Monate nach OP | 0,995 | 0,885 |

Tab.13: Ergebnisse Homogenitätsuntersuchung verwandter / nicht-verwandter Transplantatempfänger

4.2.2 Patientenüberleben

Von den 81 Transplantatempfängern verstarb während des Beobachtungszeitraumes ein Patient (1,2%) vier Monate nach der Transplantation mit einem funktionsfähigen Transplantat an einem akuten Herzinfarkt.

4.2.3 Transplantatüberleben

Es ergab sich ein signifikanter Unterschied in der Anzahl der Transplantatverluste zwischen Patienten mit - und ohne Retransplantation. Der exakte Test nach Fisher ergab einen p-Wert von 0,041. Demnach haben Patienten mit mindestens einer Retransplantation ein höheres Risiko einen weiteren Transplantatverlust zu erfahren (*Tab. 14*).

| | | Retransplantation | | Gesamt |
|---------------------|--------------|-------------------|-----------------|--------------|
| | | keine | mindestens eine | |
| Transplantatverlust | kein Verlust | 67 93,1% | 6 66,7% | 73 90,1% |
| | Verlust | 5 6,9% | 3 33,3% | 8 9,9% |
| Gesamt | | 72 100,0% | 9 100,0% | 81 100,0% |

Tab.14: *Transplantatverlust bei retransplantierten Patienten*

Untersucht man die Assoziationen zwischen Retransplantation und Transplantatverlust getrennt nach dem Verwandtschaftsstatus, so bestätigt sich nur bei nicht-verwandten Patienten ein Einfluss von Retransplantationen auf den Transplantatverlust (*Tab. 15*). Der exakte Test nach Fisher ergab bei den nicht-Verwandten einen p-Wert von 0,005, bei den Verwandten von 1,0. Es zeigt sich somit ein signifikanter Unterschied im Transplantatverlust zwischen verwandten und nicht-verwandten Nierenspenden. Aufgrund der geringen Fallzahl retransplantierte Patienten (n=9) können jedoch keine sicheren Schlüsse bzgl. der Interaktion von Verwandtschaftsgrad und Retransplantationsstatus gezogen werden.

| Verwandt | | | Retransplantation | | Gesamt |
|----------------|---------------------|--------------|-------------------|-----------------|--------|
| | | | keine | mindestens eine | |
| nicht-verwandt | Transplantatverlust | kein Verlust | 31 | 1 | 32 |
| | | | 93,9% | 25,0% | 86,5% |
| | Verlust | | 2 | 3 | 5 |
| | | | 6,1% | 75,0% | 13,5% |
| Gesamt | | | 33 | 4 | 37 |
| | | | 100,0% | 100,0% | 100,0% |
| verwandt | Transplantatverlust | kein Verlust | 36 | 5 | 41 |
| | | | 92,3% | 100,0% | 93,2% |
| | Verlust | | 3 | 0 | 3 |
| | | | 7,7% | 0% | 6,8% |
| Gesamt | | | 39 | 5 | 44 |
| | | | 100,0% | 100,0% | 100,0% |

Tab.15: Transplantatverlust bei retransplantierten Patienten – verwandt / nicht-verwandt

Um das Auftreten von Transplantatverlusten in ihrer zeitlichen Abfolge darzustellen, wurden für verschiedene Patientenuntergruppen Kaplan-Meier-Kurven angefertigt. Für den Vergleich der Häufigkeit von Transplantatverlusten zwischen einzelnen Patientengruppen wurde der „log-rank- Test“ verwendet.

Es besteht ein signifikanter Unterschied im Transplantatverlust zwischen retransplantierten und nicht-retransplantierten Patienten ($p=0,005$). Nach Ersttransplantation war nach 12 Monaten noch in 94,4 % der Fälle das Transplantat funktionsfähig. In der Gruppe der Retransplantationen hatten jedoch nur 66,7 % der Patienten ein funktionsfähiges Organ (*Abb. 19, Tab. 16*).

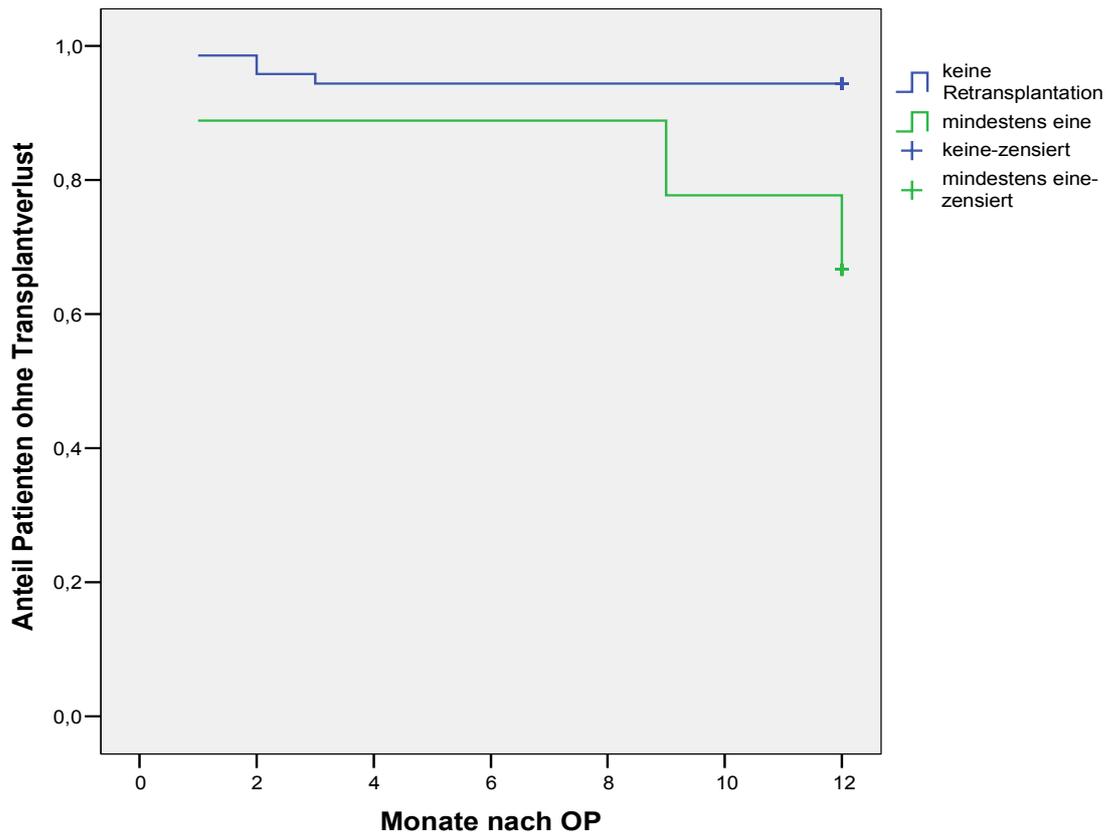


Abb.19: Kaplan-Meier Kurve: Transplantatverlust – Retransplantation

| Retransplantation | Gesamtzahl | Anzahl der Ereignisse | Prozent |
|-------------------|------------|-----------------------|---------|
| keine | 72 | 4 | 94,4% |
| mindestens eine | 9 | 3 | 66,7% |
| gesamt | 81 | 7 | 91,4% |

Tab.16: Transplantatverlust – Retransplantation

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p=0,847$) im Transplantatverlust hinsichtlich des Verwandtschaftsstatus bei Patienten ohne Retransplantation (Abb. 20, Tab. 17). Bei nicht-

verwandten Nierenspenden ergab sich jedoch eine signifikante Assoziation ($p=0,005$) zwischen Retransplantationsstatus und Transplantatverlust.

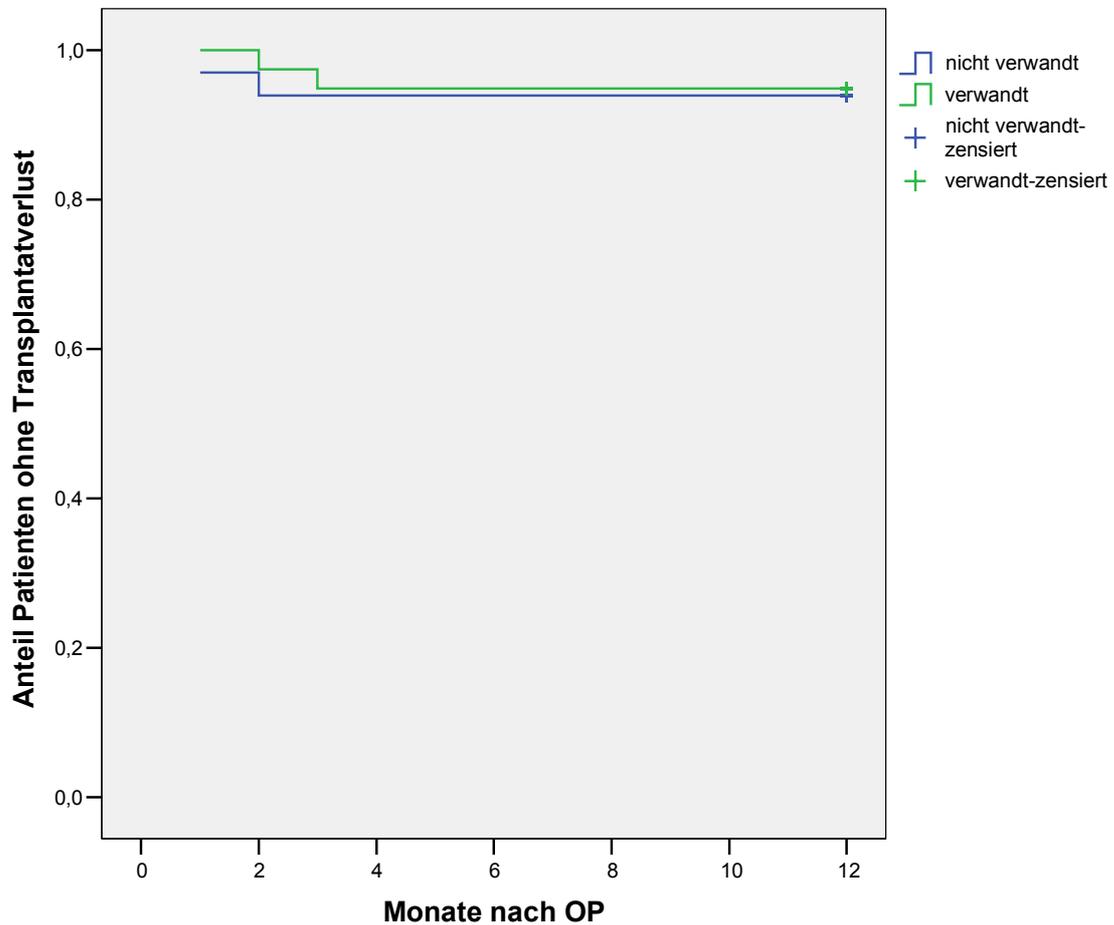


Abb.20: Kaplan-Meier Kurve: Transplantatverlust – verwandt / nicht-verwandt – ohne retransplantierte Patienten

| | Gesamtzahl | Anzahl der Ereignisse | Prozent |
|----------------|------------|-----------------------|---------|
| verwandt | 33 | 2 | 93,9% |
| nicht-verwandt | 39 | 2 | 94,9% |
| gesamt | 72 | 4 | 94,4% |

Tab.17: Transplantatverlust – verwandt/ nicht-verwandt – ohne retransplantierte Patienten

4.2.4 Abstoßungsreaktionen (Rejektionen)

Die Ergebnisse der Untersuchungen auf einen Zusammenhang zwischen Rejektion (mindestens eine Rejektion / keine Rejektion) und verschiedenen Merkmalen der Empfänger sind in *Tab. 18* wiedergegeben. Es ergaben sich bei den exakten Tests auf Unabhängigkeit signifikante Assoziationen bzgl. des Auftretens von Rejektionen für die Merkmale Alter und Geschlechtsverhältnis unter Berücksichtigung des Verwandtschaftsgrades. Bei den Homogenitätsuntersuchungen stellten sich jedoch unter anderem gerade diese Merkmale als heterogen heraus (s 4.2.1). Damit müssen die hier festgestellten unterschiedlichen Assoziationsgrade zwischen verwandten und nicht-verwandten Empfängern auf die ungleiche Verteilung der Merkmale Alter und Geschlechtsverhältnis in den Untersuchungsgruppen zurückgeführt werden.

Zusammenfassend kann also kein Einfluss der untersuchten Faktoren auf das Eintreten einer Rejektion festgestellt werden.

| | incl. Retransplantierte Pat. | | ohne retransplantierte Pat. | |
|--------------------------|------------------------------|----------------|-----------------------------|----------------|
| | verwandt | nicht-verwandt | verwandt | nicht-verwandt |
| Alter gruppiert (cut 45) | 0,027 | 1,000 | 0,027 | 1,000 |
| Mismatches | 0,335 | 0,495 | 0,150 | 0,707 |
| Geschlechtsverhältnis | 0,516 | 0,049 | 0,790 | 0,098 |
| Blutgruppe Empfänger | 0,590 | 0,296 | 0,898 | 0,707 |
| Dialysepflichtigkeit | 0,913 | 0,949 | 0,890 | 0,484 |
| Dialyseform prä OP | 1,000 | 0,853 | 1,000 | 0,536 |
| CMV-Status (IgG) | 0,522 | 0,728 | 0,481 | 0,458 |
| Transplantatfunktion | 0,220 | 0,078 | 0,550 | 0,124 |
| Transplantatverlust | 1,000 | 0,061 | 1,000 | 0,355 |
| Retransplantation | 0,373 | 0,061 | - | - |
| Blutgruppenidentität | 1,000 | 0,202 | 1,000 | 0,317 |

Tab.18: Test auf Assoziationen (χ^2 -Test) verschiedener Merkmale bzgl. Rejektion

4.2.5 Transplantatfunktion

Die Ergebnisse der Untersuchungen auf einen Zusammenhang zwischen Transplantatfunktion und verschiedenen Merkmalen der Transplantatempfänger sind in *Tab. 19* wiedergegeben. Es ergaben sich bei den Analysen keine signifikanten Assoziationen.

| | incl. retransplantierte Pat. | | ohne retransplantierte Pat. | |
|--------------------------|------------------------------|----------------|-----------------------------|----------------|
| | verwandt | nicht-verwandt | verwandt | nicht-verwandt |
| Alter gruppiert (cut 45) | 0,154 | 0,618 | 0,284 | 0,348 |
| Mismatches | 0,740 | 0,740 | 0,425 | 0,308 |
| Geschlechtsverhältnis | 0,818 | 0,902 | 0,996 | 0,839 |
| Blutgruppe Empfänger | 0,622 | 0,265 | 0,586 | 0,129 |
| Dialysepflichtigkeit | 0,996 | 0,720 | 0,912 | 0,687 |
| Dialyseform prä OP | 0,910 | 0,823 | 0,909 | 0,746 |
| CMV-Status (IgG) | 0,303 | 0,776 | 0,749 | 0,489 |
| Retransplantation | 0,212 | 0,292 | - | - |
| Infektion - ja /nein | 0,604 | 0,618 | 0,328 | 0,927 |
| Blutgruppenidentität | 0,746 | 0,748 | 0,288 | 1,000 |

Tab.19: Test auf Assoziationen (χ^2 -Test) verschiedener Merkmale bzgl. Transplantatfunktion

4.3 Prognostische Faktoren - Regressionsrechnung

Um den Einfluss möglicher prognostischer Faktoren für den Erfolg der Transplantation herauszufinden, wurden verschiedene Regressionsmodelle gerechnet:

- logistische Regression mit Zielgröße Transplantatverlust ja / nein
- logistische Regression mit Zielgröße Rejektion ja / nein (mind. eine Rejektion)
- lineare Regression mit Zielgröße Kreatinin mg/dl –12 Monate nach OP

4.3.1 Logistische Regression – Zielgröße Transplantatverlust

Insgesamt gab es 8 Patienten mit einem Transplantatverlust. Ein Patient verstarb mit funktionsfähigem Transplantat und wurde deshalb in der Analyse nicht als Transplantatverlust gewertet.

| | incl. retransplantierte Pat. Sig. | ohne retransplantierte Pat. Sig. |
|--------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|
| Gewicht Empfänger | 0,105 | 0,021 |
| Alter Empfänger | 0,817 | 0,674 |
| Geschlechtsverhältnis | 0,532 | 0,351 |
| Geschlechtsverhältnis(1) | 0,450 | 0,691 |
| Geschlechtsverhältnis(2) | 0,174 | 0,340 |
| Geschlechtsverhältnis(3) | 0,929 | 0,234 |
| Verwandt | 0,250 | 0,759 |
| Dialysepflichtigkeit | 0,284 | 0,612 |
| CMV-Status IgG | 0,608 | 0,275 |
| Gewicht Spender | 0,122 | 0,118 |
| Blutgruppenidentität | 0,075 | 0,058 |
| Blutgruppe Spender | 0,122 | 0,863 |
| BlutgruppeSp(1) | 0,415 | 0,481 |
| BlutgruppeSp(2) | 0,381 | 0,561 |
| BlutgruppeSp(3) | 0,730 | 0,801 |
| mismatch_gruppiert | 0,254 | 0,515 |
| mismatch_gruppiert(1) | 0,207 | 0,362 |
| mismatch_gruppiert(2) | 0,926 | 1,000 |
| Blutgruppe Empfänger | 0,175 | 0,052 |
| BlutgruppeEmpf(1) | 0,409 | 0,855 |
| BlutgruppeEmpf(2) | 0,341 | 0,521 |
| BlutgruppeEmpf(3) | 0,065 | 0,007 |
| Retransplantation | 0,014 | – |

Tab.20: Ergebnisse logistische Regression – Zielgröße Transplantatverlust – incl. retransplantiertes und ohne retransplantiertes Patienten

Als signifikante Einflussgrößen ergaben sich gemäß den Resultaten der logistischen Regression (*Tab. 20*) folgende Merkmale:

| | | |
|---------------------------------|----------------------------------------------------------|--------------------|
| im univariaten Modell: | Retransplantation | (p = 0,014) |
| im multivariaten Modell: | Gewicht Empfänger | (p = 0,021) |
| | Retransplantation - ja/nein | (p = 0,018) |
| | Interaktion Gewicht Empfänger x Retransplantation | (p = 0,044) |

Demnach haben Patienten mit mindestens einer Retransplantation sowie Patienten mit hohem Gewicht ein erhöhtes Risiko einen Transplantatverlust zu erleiden.

Die Höhe des Risikobeitrages des Merkmals Retransplantation lässt sich aufgrund der geringen Anzahl von Retransplantationspatienten und Patienten mit einem Transplantatverlust nur unzureichend quantifizieren. Es ergab sich in diesem Fall ein breites Konfidenzintervall für den Regressionskoeffizienten (*Tab. 21 und 22*).

| | Regressions koeffizientB | Standard fehler | Wald | df | Sig. | Exp(B) | 95,0% Konfidenzintervall für EXP(B) | |
|-----------------------|-----------------------------|--------------------|--------|----|------|--------|----------------------------------------|-------------|
| | | | | | | | Unterer Wert | Oberer Wert |
| Retransplantation_bin | 2,140 | ,874 | 5,989 | 1 | ,014 | 8,500 | 1,531 | 47,182 |
| Konstante | -2,833 | ,514 | 30,325 | 1 | ,000 | ,059 | | |

Tab.21: Ergebnisse logistische Regression – Gesamtkollektiv – univariate Einflussgrößen

| | Regressions koeffizientB | Standard fehler | Wald | df | Sig. | Exp(B) | 95,0% Konfidenzintervall für EXP(B) | |
|---------------------------------------|-----------------------------|--------------------|-------|----|------|--------|----------------------------------------|-------------|
| | | | | | | | Unterer Wert | Oberer Wert |
| Gewicht Empfänger | ,171 | ,074 | 5,363 | 1 | ,021 | 1,186 | 1,027 | 1,370 |
| Retransplantation | 27,558 | 11,670 | 5,576 | 1 | ,018 | 9E+011 | 108,277 | 7,98E+021 |
| Gewicht Empf. u. Retransplantation | -,357 | ,177 | 4,054 | 1 | ,044 | ,700 | ,494 | ,991 |
| Konstante | -16,701 | 6,504 | 6,593 | 1 | ,010 | ,000 | | |

Tab.22: Ergebnisse logistische Regression – Gesamtkollektiv – multivariate Einflussgrößen

Da von den neun Patienten mit mindestens einer Retransplantation drei Patienten einen Transplantatverlust erfahren haben, und sich diesbezüglich ein signifikanter Zusammenhang bestätigte, wurde, um die Ergebnisse der logistischen Regression zu überprüfen, ein Modell mit den gleichen Einflussgrößen, jedoch ohne retransplantierte Patienten gerechnet.

Die Resultate der logistischen Regression des Gesamtkollektivs konnten dabei bestätigt werden. Es ergab sich ein signifikanter Einfluss für das Risiko eines Transplantatverlusts für das Merkmal (Tab. 23):

Gewicht Empfänger (p = 0,021)

Demnach haben Erst-Transplantatempfänger mit hohem Körpergewicht ein erhöhtes Risiko einen Transplantatverlust zu erleiden.

| | Regressionskoeffizient B | Standardfehler | Wald | df | Sig. | Exp(B) | 95,0% Konfidenzintervall für EXP(B) | |
|-------------------|--------------------------|----------------|-------|----|------|--------|-------------------------------------|-------------|
| | | | | | | | Unterer Wert | Oberer Wert |
| Gewicht Empfänger | ,171 | ,074 | 5,363 | 1 | ,021 | 1,186 | 1,027 | 1,370 |
| Konstante | -16,701 | 6,504 | 6,593 | 1 | ,010 | ,000 | | |

Tab.23: Ergebnisse logistische Regression – ohne retransplantierte Patienten

4.3.2 Einfluss des Gewichtsverhältnisses zwischen Empfänger und Spender auf den Transplantatverlust

Nachdem sich bei der logistischen Regression mit der Zielgröße Transplantatverlust ein signifikanter Einfluss des Empfänger-Gewichtes ergab, sollten weiterführend Untersuchungen hinsichtlich des Gewichtsverhältnisses Spender – Empfänger vorgenommen werden.

Zunächst wurde die Korrelation der Merkmale Empfänger-Gewicht und Spender-Gewicht überprüft, hierbei ergab sich kein Zusammenhang zwischen beiden Größen – d.h. schwere

Empfänger haben sowohl von gleichgewichtigen als auch von wesentlich leichteren Spendern Transplantate erhalten - und umgekehrt (Abb. 21, Tab. 24).

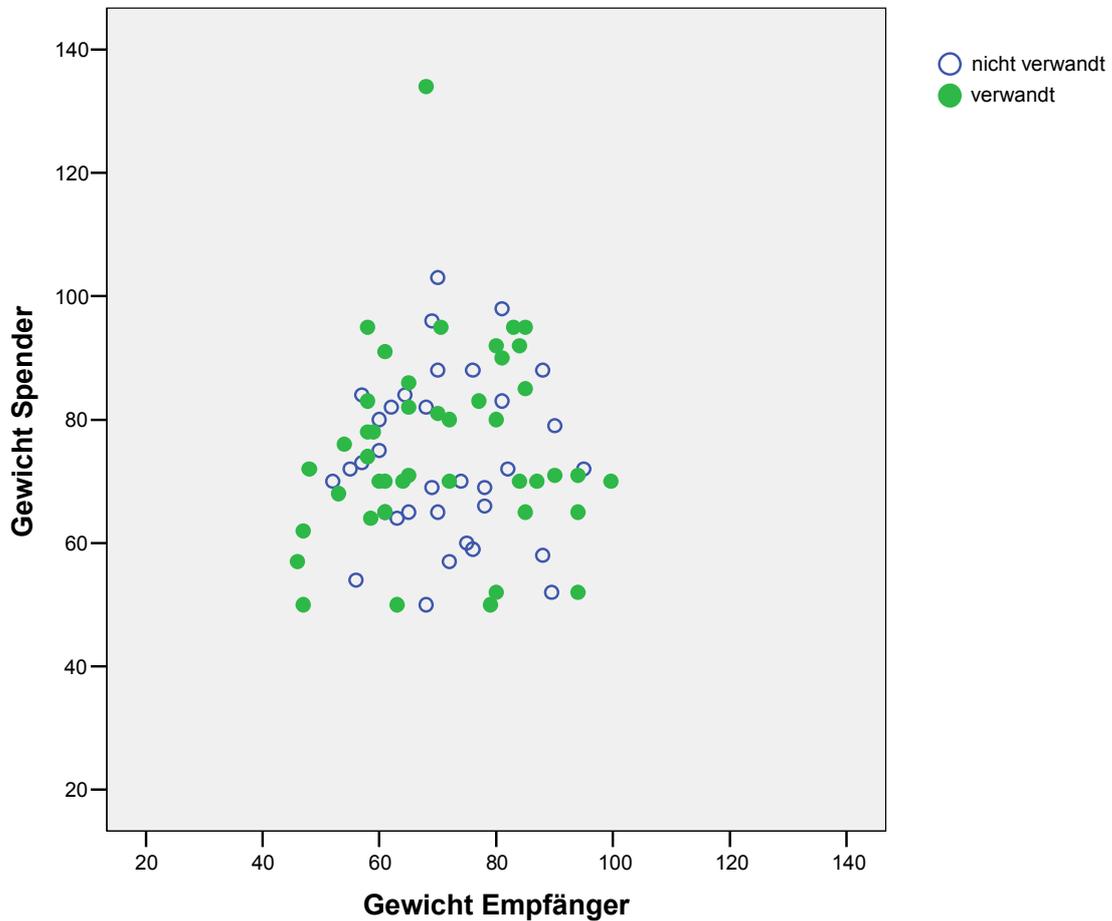


Abb.21: Streudiagramm – Empfänger-Gewicht / Spender-Gewicht – verwandt / nicht-verwandt – Gesamtkollektiv

| | | | Gewicht Spender |
|--------------|-------------------|-------------------------|-----------------|
| Spearman-Rho | Gewicht Empfänger | Korrelationskoeffizient | ,072 |
| | | Sig. (2-seitig) | ,529 |
| | | N | 81 |

Tab.24: Korrelation des Empfänger-Gewicht / Spender-Gewicht

Um den Einfluss des Gewichtsverhältnisses von Empfänger und Spender auf einen Transplantatverlust zu überprüfen, wurde erneut die logistische Regression mit unterschiedlichen gewichtsspezifischen Einflussgrößen und Interaktionen gerechnet:

- Gewichtsquotient (Gewicht Empfänger / Gewicht Spender)
- absolute Gewichts Differenz ($|\text{Gewicht Empfänger} - \text{Gewicht Spender}|$)
- relative Gewichts Differenz ($(|\text{Gewicht Empfänger} - \text{Gewicht Spender}|) / \text{Gewicht Empfänger}$)
- Gewicht Empfänger x Gewichtsquotient
- Gewicht Empfänger x absolute Gewichts Differenz
- Gewicht Empfänger x relative Gewichts Differenz

Unter allen gewichtsspezifischen Größen (einschließlich Empfänger- und Spendergewicht) ergab die logistische Regression für das Gesamtkollektiv die höchste Signifikanz ($p = 0,012$) für folgende Transformation:

Gewichtsquotient x Empfänger-Gewicht

Bei dieser Analyse ergab sich sowohl für retransplantierte Patienten ($p=0.007$) als auch für Patienten mit einem hohen „Gewichtsquotienten x Gewicht Empfänger“ - Score ($p=0.012$) ein signifikant höheres Risiko für das Eintreten eines Transplantatverlustes (*Tab. 25*). Demnach haben Patienten mit hohem Gewicht, welche ein Transplantat eines leichteren Spenders erhalten haben, ein erhöhtes Risiko einen Transplantatverlust zu erleiden. Die Analysen wurden an dieser Stelle nochmals für nicht retransplantierte Patienten vorgenommen, da aufgrund der vorangegangenen Ergebnisse von einem erhöhten Risiko retransplantierten Patienten bezüglich eines Transplantatverlustes ausgegangen werden muss. Auch hier ergab sich ein signifikant erhöhtes Risiko ($p= 0,008$) für das Eintreten eines Transplantatverlustes für Patienten mit einem hohen „Gewichtsquotienten x Gewicht Empfänger“ – Score (*Tab. 26*).

Die orange Kurve gibt die auf Grundlage des logistischen Regressionsmodelles (*Tab. 25*) berechneten vorhergesagten Wahrscheinlichkeiten für das Eintreten eines Transplantatverlustes in Abhängigkeit vom „Gewichtsquotient x Gewicht Empfänger“ an (*Abb. 22*). Der Effekt dieses Scores ist der Abbildung nach hauptsächlich auf die nicht-

retransplantierten Patienten zurückzuführen, so dass dieser Gewichtsscore insbesondere für nicht-retransplantierte Patienten als prognostischer Faktor gesehen werden kann.

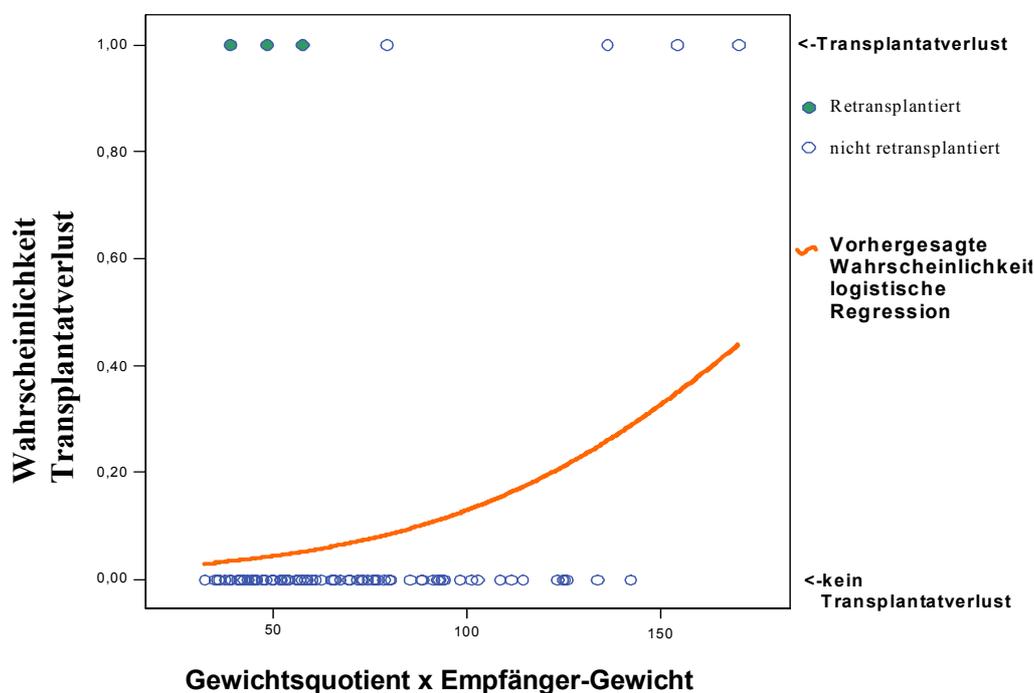


Abb.22: Risiko des Transplantatverlustes in Abhängigkeit vom Gewichtsquotienten x Empfänger-Gewicht – Gesamtkollektiv

| | RegressionskoeffizientB | Standardfehler | Wald | df | Sig. | Exp(B) | 95,0% Konfidenzintervall für EXP(B) | |
|--------------------------------------|-------------------------|----------------|--------|----|------|--------|-------------------------------------|-------------|
| | | | | | | | Unterer Wert | Oberer Wert |
| Gewichtsquotient x Empfänger-Gewicht | ,034 | ,014 | 6,312 | 1 | ,012 | 1,035 | 1,008 | 1,062 |
| Retransplantation | 3,000 | 1,107 | 7,347 | 1 | ,007 | 20,077 | 2,295 | 175,645 |
| Konstante | -5,871 | 1,555 | 14,258 | 1 | ,000 | ,003 | | |

Tab.25: Ergebnisse der logistischen Regression mit der Zielgröße Transplantatverlust – Gesamtkollektiv

| | RegressionskoeffizientB | Standardfehler | Wald | df | Sig. | Exp(B) | 95,0% Konfidenzintervall für EXP(B) | |
|--------------------------------------|-------------------------|----------------|-------|----|------|--------|-------------------------------------|-------------|
| | | | | | | | Unterer Wert | Oberer Wert |
| Gewichtsquotient x Empfänger-Gewicht | ,062 | ,023 | 6,957 | 1 | ,008 | 1,064 | 1,016 | 1,114 |
| Konstante | -9,111 | 2,957 | 9,495 | 1 | ,002 | ,000 | | |

Tab.26: Ergebnisse der logistischen Regression mit der Zielgröße Transplantatverlust – ohne retransplantierte Patienten

4.3.3 logistische Regression – Zielgröße Rejektion

Es ergaben sich keine signifikanten Einflussgrößen hinsichtlich des Merkmals Rejektion. In *Tab. 27* stehen die p-Werte für die Koeffizienten der Merkmale, welche sich jeweils bei der univariaten logistischen Regression ergaben.

| | incl. retransplantierte Pat. Sig. | ohne retransplantierte Pat. Sig. |
|--------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|
| Gewicht Empfänger | 0,585 | 0,672 |
| Alter Empfänger | 0,331 | 0,327 |
| Geschlechtsverhältnis | 0,702 | 0,547 |
| Geschlechtsverhältnis(1) | 0,921 | 0,892 |
| Geschlechtsverhältnis(2) | 0,810 | 0,777 |
| Geschlechtsverhältnis(3) | 0,245 | 0,256 |
| Verwandt | 0,572 | 0,862 |
| Dialysepflichtigkeit | 0,366 | 0,309 |
| CMV-Status IgG | 0,396 | 0,182 |
| Gewicht Spender | 0,097 | 0,062 |
| Blutgruppenidentität | 0,552 | 0,672 |
| Blutgruppe Spender | 0,572 | 0,841 |
| BlutgruppeSp(1) | 0,405 | 0,582 |
| BlutgruppeSp(2) | 0,656 | 0,927 |
| mismatch_gruppiert | 0,127 | 0,117 |
| mismatch_gruppiert(1) | 0,060 | 0,056 |
| mismatch_gruppiert(2) | 0,555 | 0,514 |
| Blutgruppe Empfänger | 0,312 | 0,596 |
| BlutgruppeEmpf(1) | 0,157 | 0,310 |
| BlutgruppeEmpf(2) | 0,936 | 0,801 |
| Retransplantation | 0,089 | – |

Tab.27: Ergebnisse logistische Regression – Zielgröße Rejektion

4.3.4 lineare Regression – Transplantatfunktion

Als Parameter für die Transplantatfunktion ein Jahr post transplantationem diene das Kreatinin im Serum [mg/dl]. Die lineare Regression wurde mit der Zielgröße „Kreatinin in mg/dl“ (1 Jahr post transplantationem) gerechnet. Als signifikante Einflussgrößen ergaben sich die Retransplantation sowie das Gewicht der Transplantatempfänger (Tab. 28). Schwere sowie retransplantierte Empfänger haben 12 Monate post transplantationem höhere Kreatininwerte im Serum als leichte bzw. ersttransplantierte Patienten und weisen damit eine schlechtere Transplantatfunktion auf (Abb. 23, Tab. 29). Da auch in diesem Fall ein gewichtsspezifischer Zusammenhang aufgrund unproportionaler Gewichtsverhältnisse der Empfänger zu den Spendern vermutet werden musste, wurden weitere lineare Regressionsmodelle mit der neuen Variable „Gewichtsquotient x Empfänger-Gewicht“ durchgeführt. Hierbei erwies sich diese Variable ebenfalls in Bezug auf das Gesamtkollektiv sowie auch auf das Kollektiv der Ersttransplantierten als hochsignifikant (Abb. 24, Tab. 30).

| | incl. retransplantierte Pat. Sig. | ohne retransplantierte Pat. Sig. |
|----------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|
| Gewicht Empfänger | 0,001 | 0,000 |
| Gewichtsquotient x GewEmpf | 0,005 | 0,001 |
| Alter Empfänger | 0,958 | 0,740 |
| Geschlechtsverhältnis(1) | 0,959 | 0,580 |
| Geschlechtsverhältnis(2) | 0,693 | 0,623 |
| Geschlechtsverhältnis(3) | 0,511 | 0,406 |
| Verwandt | 0,693 | 0,793 |
| Dialysepflichtigkeit | 0,749 | 0,590 |
| CMV-Status IgG | 0,176 | 0,267 |
| Gewicht Spender | 0,727 | 0,901 |
| Blutgruppenidentität | 0,813 | 0,434 |
| BlutgruppeSp(1) | 0,404 | 0,280 |
| BlutgruppeSp(2) | 0,362 | 0,708 |
| mismatch_gruppiert(1) | 0,352 | 0,243 |
| mismatch_gruppiert(2) | 0,183 | 0,202 |
| BlutgruppeEmpf(1) | 0,829 | 0,613 |
| BlutgruppeEmpf(2) | 0,803 | 0,708 |
| BlutgruppeEmpf(3) | 0,972 | – |
| Retransplantation | 0,000 | – |

Tab.28.: Ergebnisse lineare Regression univariat – Zielgröße Kreatinin 12 Monate post transplantationem

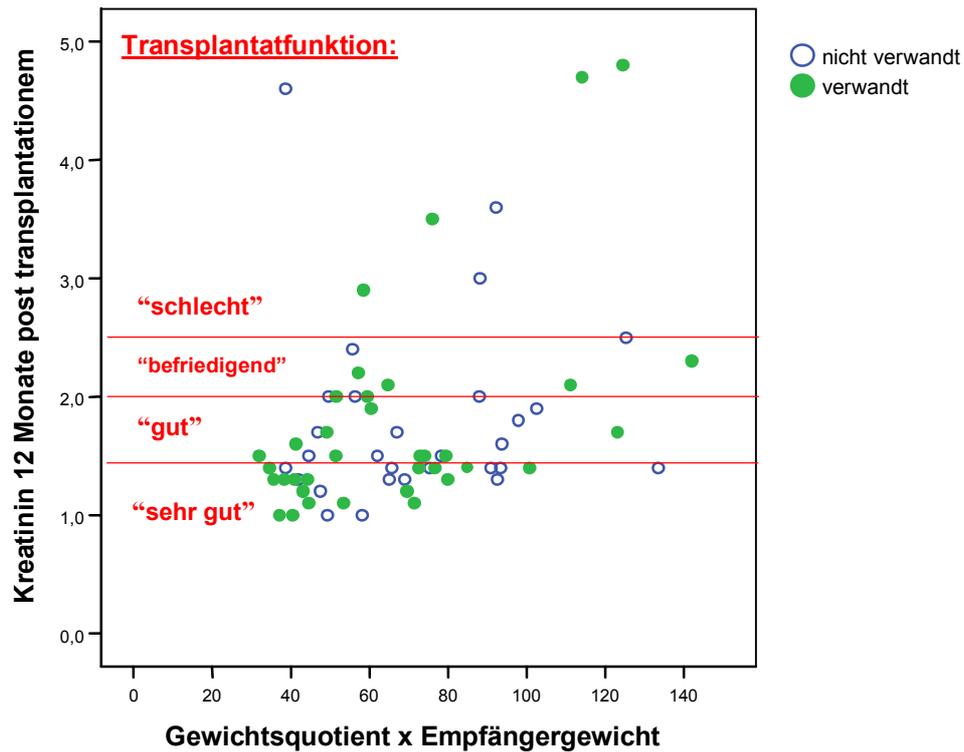


Abb.23: Streudiagramm – Einfluss der Variablen „Gewichtsquotient x Gewicht Empfänger“ auf die Transplantatfunktion gemessen am Kreatinin 12 Monate post transplantationem in mg/dl — verwandt vs. nicht-verwandt – Gesamtkollektiv

| | nicht standardisierte Koeffizienten | | standardisierte Koeffizienten | T | Signifikanz | 95%-Konfidenzintervall für B | |
|-----------------------------|-------------------------------------|----------------|-------------------------------|-------|-------------|------------------------------|------------|
| | B | Standardfehler | Beta | | | Untergrenze | Obergrenze |
| (Konstante) | 1,038 | ,275 | | 3,769 | ,000 | ,488 | 1,589 |
| Gewichtsquot x Empf-Gewicht | ,011 | ,004 | ,345 | 2,921 | ,005 | ,003 | ,018 |

Tab.29: Ergebnisse der lineare Regression mit der Zielgröße Kreatinin in mg/dl 12 Monate post transplantationem – Gesamtkollektiv

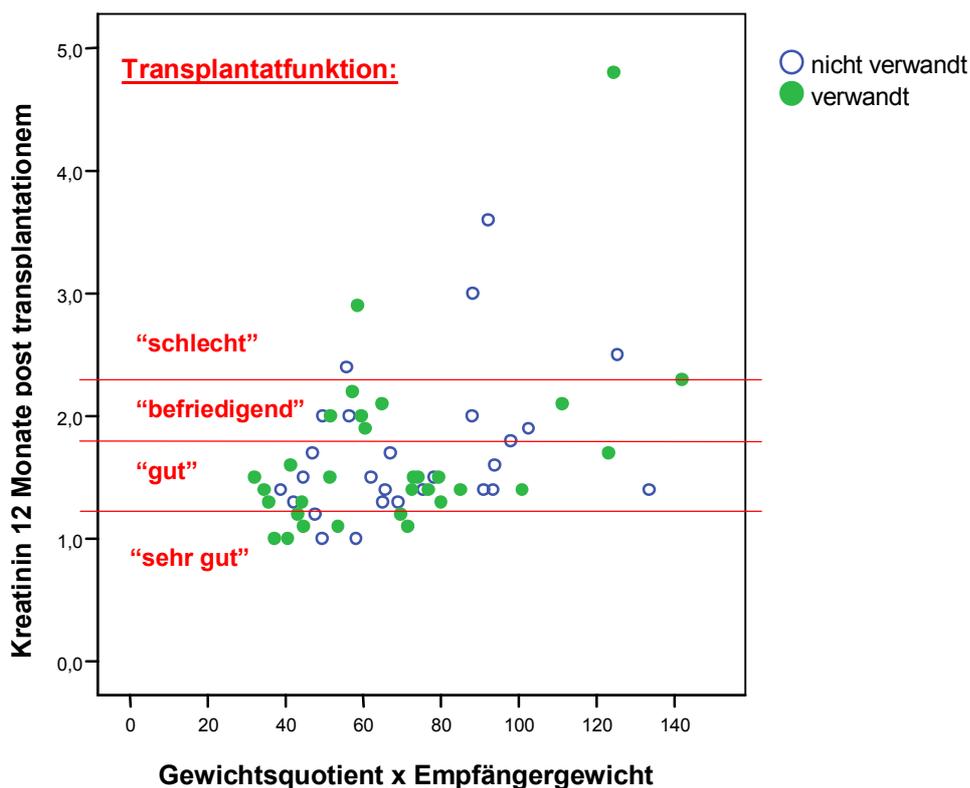


Abb.24: Streudiagramm – Einfluss der Variablen „Gewichtsquotient x Gewicht Empfänger“ auf die Transplantatfunktion gemessen am Kreatinin 12 Monate post transplantationem in mg/dl — verwandt vs. nicht-verwandt – ohne retransplantierte Patienten

| | nicht standardisierte Koeffizienten | | standardisierte Koeffizienten | T | Signifikanz | 95%-Konfidenzintervall für B | |
|-----------------------------|-------------------------------------|----------------|-------------------------------|-------|-------------|------------------------------|------------|
| | B | Standardfehler | Beta | | | Untergrenze | Obergrenze |
| (Konstante) | ,944 | ,224 | | 4,216 | ,000 | ,496 | 1,393 |
| Gewichtsquot x Empf-Gewicht | ,011 | ,003 | ,429 | 3,552 | ,001 | ,005 | ,017 |

Tab.30: Ergebnisse der lineare Regression – Zielgröße Kreatinin in mg/dl 12 Monate post transplantationem – ohne retransplantierte Patienten

5 Diskussion

Die Ergebnisse von Nierentransplantationen haben sich in den letzten Jahrzehnten deutlich verbessert. Hierfür existieren mehrere Gründe. So haben sich die immunsuppressiven Protokolle hinsichtlich des sinnvollen Einsatzes der Immunsuppressiva verbessert, da nicht nur neue Medikamente zur Verfügung stehen, sondern auch neue Erkenntnisse in der Immunologie und bezüglich der Wirkmechanismen der Mittel gewonnen werden konnten. Auch wurde die Bedeutung von Infektionen, insbesondere der CMV-Infektion erkannt, deren Inzidenz durch effektivere Behandlungsmethoden deutlich verringert werden konnte. Zudem befinden sich die Transplantatempfänger vor der Transplantation in einem besseren Gesundheitszustand. Dies ist eine Folge der über die Jahre verbesserten Dialysetechnik sowie eines verbesserten prae Transplantationsscreenings.

Die Erfolge beziehen sich nicht nur auf den Bereich der Leichennierentransplantation, sondern auch auf den Bereich der Lebendnierentransplantation. Empfänger von Lebendnierenspenden haben eine längere Lebenserwartung sowie bessere Ergebnisse hinsichtlich der Transplantatfunktion und des Transplantatlangzeitüberlebens gegenüber einer Nierentransplantation aus einer Leichenspende^{5,6,20,26,29,33,38,47-49}. Dies wurde zunächst dem HLA-Matching zugeschrieben, da ursprünglich beinahe alle Lebendnierenspenden von Verwandten stammten. Aufgrund des Organmangels hat in den letzten Jahren die Zahl der Nierenlebenspenden mit nicht-verwandten Spendern deutlich zugenommen.

Die Intension der vorliegenden Arbeit war es in einer retrospektiven Analyse Spender- und Empfängerfaktoren zu identifizieren, die Einfluss auf das Transplantatergebnis nach verwandter- oder nicht-verwandter Lebendspende haben.

Es ergab sich eine schwache Korrelation in Bezug auf die Anzahl der HLA-Mismatches zwischen verwandten (Gruppe 1) und nicht-verwandten (Gruppe 2) Spender-Empfängerpaaren; der Korrelationskoeffizient nach Spearman betrug -0,561. 0-2 Mismatches hatten in Gruppe 1 40,9%, in Gruppe 2 0%, 3-4 Mismatches in Gruppe 1 52,3%, in Gruppe 2 56,8%, 5-6 Mismatches in Gruppe 1 6,8% und in Gruppe 2 43,2%. Dies zeigt, dass zwischen verwandten Spender-Empfänger-Paaren in der Regel weniger Mismatches bestehen als bei nicht-verwandten Spender-Empfängerpaaren (Tab. 5). Allerdings zeigten sich keine

signifikanten Unterschiede bezüglich der Anzahl der Mismatches auf Transplantatüberleben und -funktion sowie auf das Auftreten von Rejektionen. In mehreren anderen Studien zeigte sich, dass Empfänger einer nicht-verwandten Spende ähnliche Ergebnisse haben wie solche von nicht HLA-identischen Empfängern einer verwandten Lebendspende^{8,14,29,42,48}. Auch Suzuki et al. und Madson et al. zeigten, dass bei Spender-Empfänger-Paaren, die keine oder nur wenige Übereinstimmung im HLA-Matching hatten, sehr gute Transplantatüberlebenszeiten erzielt wurden^{27,47}.

Somit sind die Ursachen für die besseren Ergebnisse bei Lebendnierentransplantationen wohl im Prozedere selbst zu suchen. Es erfolgt eine gründliche Evaluation der Spender. Es besteht die Möglichkeit der elektiven Transplantation zum optimalen Zeitpunkt (Gesundheitszustand von Empfänger und Spender). Die Ischämiezeit ist im Vergleich zur Leichennierentransplantation sehr kurz, so dass Ischämie-Reperfusionsschäden minimiert werden. Schließlich ist eine verzögerte Aufnahme der Transplantatfunktion, welche für das 1-Jahres-Transplantat-Überleben, so Matas et al.^{24,29}, ein Risikofaktor zu sein scheint, relativ selten.

Probleme ergeben sich aufgrund der Erfolge im Hinblick auf verbessertes Transplantat- und Patientenüberleben jedoch zunehmend für den Langzeitbereich. Denn durch verlängerte Einnahmezeiten von Immunsuppressiva erhöhen sich die damit verbundenen Risiken.

Die Gabe von T-Zell-depletierenden Antikörpern ist mit einer erhöhten Rate von opportunistischen Infekten und malignen Tumoren^{3,30,34,40} verbunden; die Gabe von IL-2R-Antikörpern zeigte bislang lediglich in einer Studie von Wiland et al.⁵³ einen signifikanten Vorteil bezüglich der Abstoßungsinzidenz bei nicht-verwandter Lebendspende. Um die Belastung der Patienten mit Immunsuppressiva niedrig zu halten, wurde im untersuchten Patientenkollektiv auf eine Antikörpertherapie verzichtet. In der vorliegenden Arbeit konnte dennoch zwischen Verwandten und nicht-Verwandten kein Unterschied gezeigt werden⁵¹. In der Arbeit von Wiland et al. bezog sich die erhöhte Abstoßungsrate zudem auf den hohen Anteil von Empfängern mit afroamerikanischem Hintergrund, welche generell eine höhere Inzidenz an Abstoßungsreaktionen und ein schlechteres Transplantatüberleben zeigen⁷.

Der Verzicht auf eine Induktionstherapie erfolgte im Gegensatz zu vielen anderen Transplantationszentren, die bei Empfängern einer nicht-verwandten Spende eine zusätzliche

Antikörpertherapie durchführen. Bei allen Empfängern – unabhängig davon, ob der jeweilige Spender mit dem Empfänger verwandt war oder nicht – wurde ausschließlich eine Tripletherapie bestehend aus Tacrolimus, MMF und Kortikosteroid eingesetzt. Damit galt für beide Empfängergruppen das gleiche immunsuppressive Protokoll⁵¹.

Die Homogenitätsuntersuchung der beiden Patientenkollektive (verwandte versus nicht-verwandte Lebendnierentransplantation) zeigte mit Ausnahme des Empfängeralters keinen signifikanten Unterschied. In Gruppe 1 waren die Empfänger jünger als in Gruppe 2 ($p < 0,001$), da in 81,1% ($n=30$) eine Transplantation von Eltern auf Kinder erfolgte. In der Auswertung wurden Jugendliche unter 18 Jahre nicht berücksichtigt, dennoch war das Empfängeralter in der Subgruppe Eltern auf Kind selbstverständlich niedriger als in der Gruppe der nicht-verwandten Spender-Empfängerpaare.

Im Hinblick auf die Zielgröße Transplantatverlust bzw. Transplantatüberleben ergab die Untersuchung keine signifikanten Unterschiede zwischen Gruppe 1 und 2 für einen Zusammenhang zwischen Transplantatverlust und den Merkmalen Empfängeralter, HLA-Mismatches, Dialysepflichtigkeit prae transplantationem, Blutgruppenidentität und dem Auftreten von Infektionen. Auch die Resultate der logistischen Regression ergaben keine signifikanten Einflussgrößen. Hiermit bestätigt sich das Ergebnis, dass auch bei keiner oder nur wenig Übereinstimmung im HLA-System sehr gute Transplantatüberlebensraten erzielt werden können. Dies zeigt auch eine Studie von Humar et al.¹⁹, welche 711 erwachsene Empfänger von nicht-HLA identischen Lebendspendernieren untersuchten. Sie fanden keinen Einfluss des HLA-Matching auf das Transplantatüberleben. Alle Empfänger einer lebend gespendeten Niere hatten eine bessere Langzeitfunktion als Empfänger einer postmortal gespendeten Niere. Andere Studien berichten bezüglich des Transplantatüberlebens von besseren Langzeitergebnissen bei präemptiver Transplantation^{30,41}. In dieser Studie zeigte sich jedoch für das Merkmal der präemptiven Transplantation hinsichtlich der Zielgröße Transplantatfunktion 12 Monate post transplantationem keine Signifikanz. Dies ist zum einen darauf zurückzuführen, dass nur 20,8% der Patienten ($n=15$) präemptiv transplantiert wurden, zum anderen realisiert sich der Vorteil, wie in Studien belegt, erst ab 10 Jahre post transplantationem^{30,41}.

Kerr et al.²¹ haben bei insgesamt 1026 Nierentransplantatempfängern den Einfluss des Spenderalters auf das Transplantatüberleben untersucht. Als cut-off-Wert wurde ein

Spenderalter von 55 Jahren angenommen. Dabei zeigte sich, dass in der Gruppe der Leichennierenempfänger das Spenderalter einen signifikanten Einfluss auf das 10-Jahres-Transplantatüberleben hatte. In der Gruppe der Lebendnierenempfänger bestand nur dann ein Einfluss auf das Transplantatüberleben, wenn es im postoperativen Verlauf zu einer oder mehrerer Abstoßungsepisoden kam. Traten keine Abstoßungsreaktionen auf, war das 10-Jahres-Transplantatüberleben unabhängig vom Spenderalter identisch. Dieses Ergebnis lässt sich damit erklären, dass bei Spendern mit höherem Alter eine geringere Nephronenmasse vorliegt, so dass mit jeder Abstoßungskrise Glomerula zugrunde gehen und deshalb am Ende die funktionelle Masse nicht mehr ausreicht. In jedem Fall (Spenderalter >55 Jahre oder <55 Jahre) jedoch war das Ergebnis nach Lebendtransplantation dem Ergebnis nach Leichennierentransplantation signifikant überlegen. Diese Resultate bezüglich des Einflusses von Spenderalter auf die Transplantatfunktion wurden auch in einer Arbeit von Roels et al.⁴⁵ bei 808 Nierentransplantierten Patienten gezeigt.

Die Nierenlebenspende wird in zunehmendem Maße eine Option auch für Patienten, die bereits einmal oder mehrmals nierentransplantiert wurden. In der Literatur gibt es nur wenige Arbeiten über die Risikofaktoren für das Transplantatüberleben bei einer Lebenspende nach vorausgegangener postmortaler Transplantation. Allgemein sind als Risikofaktoren für das Transplantatüberleben die immunologische Übereinstimmung zwischen Spender und Empfänger sowie das Auftreten von akuten Abstoßungsreaktionen anerkannt^{2,12,17}. Im untersuchten Patientengut konnte ein Einfluss der HLA-Kompatibilität auf das Transplantatüberleben bei retransplantierten Patienten gezeigt werden. Patienten, die als Zweittransplantation ein nicht-verwandtes Lebendspendenorgan erhielten, zeigten ein hochsignifikant schlechteres Transplantatüberleben. Somit scheint bei einer Lebendnierenretransplantation die HLA-Inkompatibilität doch einen wesentlichen Einfluss zu haben. Das Vorliegen von präformierten Antikörpern gegen HLA-Antigene des nicht-verwandten Spenders konnte nur in 5,4% (n=2) Fällen nachgewiesen werden. In allen anderen Fällen lag vermutlich eine Reaktion durch nicht-HLA Antikörper vor.

Als Ergebnis der vorliegenden Arbeit wurde das immunsuppressive Protokoll in der Gruppe der nicht-verwandten Lebendretransplantationen geändert. Alle Patienten mit dem nun erkannten erhöhten immunologischen Risiko erhalten zusätzlich zur Standardimmunsuppression eine Induktionstherapie mit ATG über vier Tage.

El-Agroudy et al.¹¹ berichten über 1406 Lebendnierentransplantationen, davon 54 Lebendnierenretransplantationen (3,8%). Als Risikofaktoren konnten in einer Multivarianzanalyse der Verwandtschaftsgrad zwischen Spender und Empfänger, die primäre Immunsuppression und die Überlebenszeit des Ersttransplantates identifiziert werden. Im Gegensatz zu den vorliegenden Daten war das Patienten- und Transplantatüberleben jedoch bei den Retransplantationen identisch mit der Ersttransplantation (1-Jahres-Überleben 96% vs.94%).

Giertsen¹⁸ publizierte im Jahr 2003 die Ergebnisse der OPTH/UNOS Datenbank mit 28.860 verwandten Lebendspenden (LRD) und 8.444 nicht-verwandten Lebendspenden (LUD). Dabei zeigten die Lebendspenden eine Transplantathalbwertszeit von 15 Jahren (LRD und LUD) gegenüber 10 Jahren bei postmortaler Transplantation. Es wurden 15 Faktoren, die das Transplantatüberleben beeinflussen, untersucht. In allen Kategorien waren Lebendspenden den postmortal entnommenen Organen überlegen. Lebendspenden bei präsensibilisierten Empfängern (hohe präformierte Antikörper oder Retransplantation) ergaben in Zusammenhang mit einem schlechten HLA-Match schlechte Langzeitergebnisse. Dies deckt sich mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit – mit einem Transplantatverlust von 75% nach einem Jahr bei nicht-verwandter Retransplantation gegenüber 0% bei verwandten Spendern (*Tab. 31*).

| | Transplantatverlust | Transplantatfunktion | Gesamt |
|----------------|---------------------|----------------------|----------|
| verwandt | 0 (0%) | 5 (100%) | 5 (100%) |
| nicht-verwandt | 3 (75%) | 1 (25%) | 4 (100%) |
| Insgesamt | 3 (3,33%) | 6 (66,67) | 9 (100%) |

Tab.31: *Transplantatverlust/-funktion nach 1 Jahr bei retransplantierten Patienten*

Bei Retransplantationen mit einem postmortal entnommenen Organ sind die Ergebnisse nach den Daten des CTS Registers³⁹ in Abhängigkeit von der Transplantationszahl schlechter als bei einer Ersttransplantation (*Abb. 25*).

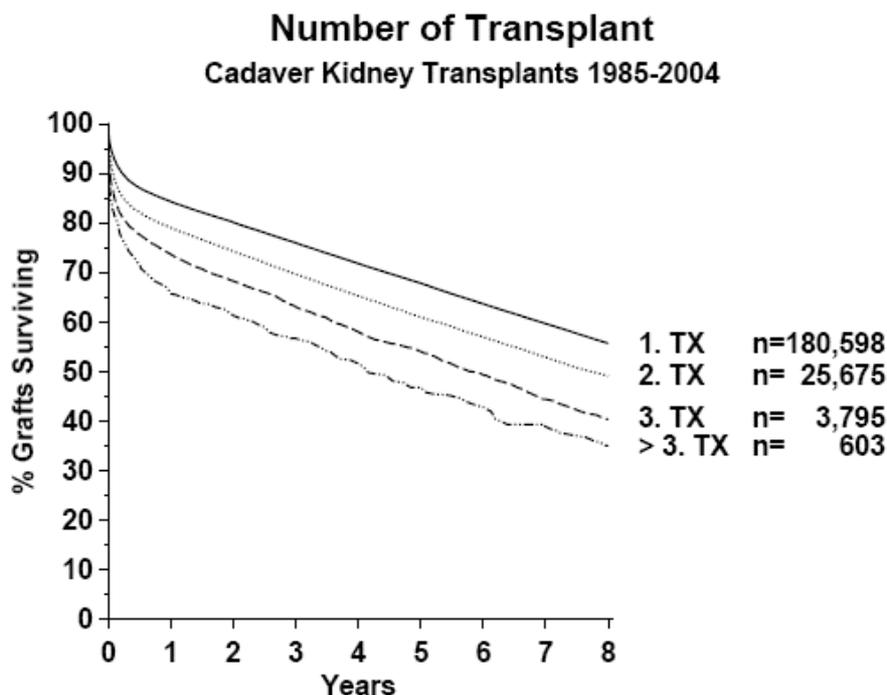


Abb.25: Transplantatüberleben nach postmortaler Spende in Abhängigkeit von der Zahl der vorausgegangenen Transplantationen (www.ctstransplant.org)

Das schlechtere Transplantatüberleben bei wiederholter Transplantation ist auf die Sensibilisierung der Empfänger zurückzuführen. Dies kann offenbar auch durch ein gutes HLA-Match nicht kompensiert werden. Anders verhält sich die Situation bei einer Retransplantation durch eine Lebendspende bei Kindern. Hier spenden in der Regel Eltern für ihre Kinder, so dass sowohl ein gutes HLA-Match (Haploidentität) als auch eine ausreichende renale Masse (Spender sehr viel größer als Empfänger) vorhanden ist. In einer Arbeit von De Meester et al.⁹ konnte bei 217 Retransplantationen bei Kindern gezeigt werden, dass die Lebendnierenretransplantation nach vorausgegangener Leichennierenretransplantation keine Nachteile bezüglich des Auftretens von Abstoßungsreaktionen oder des Transplantatüberlebens hat. Die Autoren verglichen in ihrer Arbeit diese Ergebnisse mit sowohl Leichennierenretransplantationen nach vorausgegangener Lebendspende als auch Leichennierenretransplantationen nach vorausgegangener Leichenspende. Sie führten als Grund für das gute Ergebnis bei Lebendnierenretransplantationen ebenfalls die HLA-Übereinstimmung zwischen Spender und Empfänger, die kurze Ischämiezeit und das in der Regel jüngere Spenderalter auf.

Bei der Zielgröße Rejektion ergab sich in der Arbeit eine signifikante Assoziation zwischen Gruppe 1 und 2 bezüglich des Auftretens von Rejektionen für das Merkmal Empfängeralter der Gruppe 1. Da dieses Merkmal sich jedoch bei der Homogenitätsuntersuchung als heterogen herausgestellt hatte, muss der hier festgestellte Assoziationsgrad auf die ungleiche Verteilung des Merkmals Empfängeralter in den Untersuchungsgruppen zurückgeführt werden. Im Übrigen bestehen gemäß dem Untersuchungsergebnis keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen bzgl. eines Zusammenhangs zwischen Rejektion und den einzelnen Untersuchungsmerkmalen. Auch zeigte die logistische Regression keine signifikanten Einflussgrößen. Somit besteht nach den Ergebnissen – im Gegensatz zu anderen Studien – kein Zusammenhang zwischen HLA-Mismatch und der Häufigkeit des Auftretens akuter Rejektionsepisoden^{13,44}. In multiplen Studien konnte gezeigt werden, dass signifikante Unterschiede im Transplantatüberleben erst nach 5-7 Jahren auftreten. Der Nachbeobachtungszeitraum in der vorliegenden Arbeit betrug jedoch nur ein Jahr. Fuller et al.¹⁵ fanden in einer retrospektiven Analyse bei 428 Lebendspenden eine signifikant höhere Rate an Abstoßungsreaktionen in der Gruppe der nicht-verwandten Transplantationen. Sowohl das Transplantatüberleben als auch die Transplantatfunktion nach fünf Jahren war in beiden Gruppen ohne signifikanten Unterschied.

Im untersuchten Patientenkollektiv fand sich ebenfalls kein Unterschied in Anzahl oder Schwere akuter Abstoßungsepisoden zwischen verwandten und nicht-verwandten Lebendspenden. Dieses Ergebnis steht im Gegensatz zu Foss et al.¹³. In einer Untersuchung an 141 Empfänger einer nicht-verwandten Lebendspende kam es innerhalb der ersten 3 Monate bei 84% der Empfänger zu einer Abstoßungsreaktion. Im Gegensatz dazu wurde bei verwandten Lebendspenden nur in 70% der Fälle eine Abstoßungsreaktion beobachtet. Die Untersuchung von Foss stammt aus den Jahren 1984-1996. Als immunsuppressives Protokoll wurde eine Dreifach-Immunsuppression bestehend aus Cyclosporin A, Azathioprin und Cortison eingesetzt. Die vorliegende Untersuchung zeigte zum einen keinen signifikanten Unterschied im Auftreten von Abstoßungsepisoden zwischen verwandten und nicht-verwandten Transplantatempfänger, zum anderen war die Inzidenz mit 40,5% Rejektionen deutlich niedriger. Dies ist vermutlich auf eine modernere Kombination der Immunsuppression zurückzuführen. Alle Transplantatempfänger erhielten eine Kombination aus Tacrolimus, MMF und Cortison. Für die beiden Immunsuppressiva Tacrolimus und MMF liegen kontrollierte Studien vor, die gegenüber Azathioprin und Cyclosporin A einen Vorteil bezüglich des Auftretens von Rejektionen zeigen. Satoh et al.⁴⁶ verabreichten bei 66

konsekutiven Lebendnierenspenden in 44 Fällen MMF 2g/d und in 22 Fällen Azathioprin 2mg/kg/d. In der Azathiopringruppe kam es in 18% der Fälle zu einer Abstoßungsreaktion, in der MMF-Gruppe nur in 13%. In einer Metaanalyse untersuchten Webster et al.⁵² den Einfluss von Cyclosporin A versus Tacrolimus als Teil eines immunsuppressiven Protokolls auf die Inzidenz von Rejektionen nach Nierentransplantation. In 21 von 23 zitierten Studien war das relative Risiko, innerhalb des ersten Jahres eine Rejektion zu erleiden, für die Patienten mit einer Tacrolimus basierten Immunsuppression deutlich geringer als bei Patienten mit einer Cyclosporin A-basierten Immunsuppression (Abb. 26).

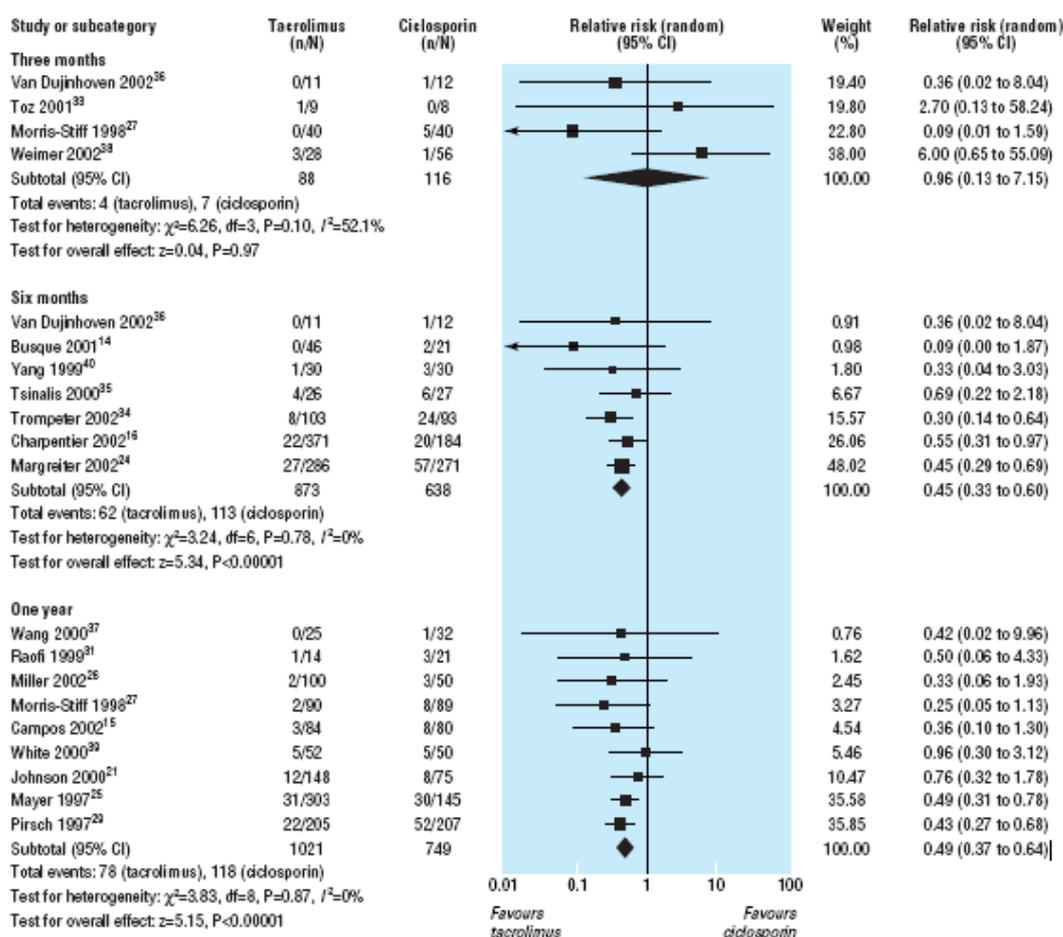


Abb.26: Steroidresistente Abstoßungsreaktionen (Webster et al., BMJ 2005)

Zusammenfassend über alle Studien hatten 31% der Patienten der Tacrolimusgruppen weniger akute Abstoßungsreaktionen und 51% hatten weniger steroidresistente Rejektionen. Dieses Ergebnis war dabei unabhängig von der Art des verwendeten Cyclosporin A, der

Cyclosporin A-Konzentration oder des gleichzeitigen Einsatzes von Antikörpern. Bei aller Schwäche von Schlussfolgerungen, welche aus Metaanalysen gezogen werden, folgern die Autoren dennoch, dass die Anwendung von Tacrolimus bezüglich der Abstoßungsreaktionen nach Nierentransplantation der Gabe von Cyclosporin A überlegen ist.

Die insgesamt niedrige Inzidenz von Rejektionen in der vorgelegten Untersuchung kann somit in der Medikation mit Tacrolimus und MMF begründet sein.

In der vorliegenden Arbeit hatte die Differenz des Körpergewichtes zwischen Spender und Empfänger einen signifikanten Einfluss auf das Transplantatüberleben. Im Gegensatz zu bisher publizierten Daten war nicht nur die Differenz im Körpergewicht von Spender und Empfänger, sondern alleine das Körpergewicht des Empfängers ein selbstständiger Risikofaktor. Matas et al.²⁸ und Merion et al.³¹, konnten in ihren Arbeiten an 1199 (Matas) bzw. 263 (Merion) Patienten keinen Einfluss des Körpergewichts auf die Ergebnisse nach Nierentransplantation sehen. In beiden Arbeiten handelt es sich jedoch um Analysen nach postmortaler Nierentransplantation, so dass hier unter Umständen doch die in der vorliegenden Arbeit festgestellte Differenz zwischen Spender- und Empfängergewicht der entscheidende Faktor sein könnte. Bei postmortaler Transplantation unterliegt das Spendergewicht immer einer reinen Schätzung; es liegen keine objektiven Gewichtsangaben vor. Zusätzlich muss bei einem Vergleich von Arbeiten aus Europa und den USA berücksichtigt werden, dass das Körpergewicht der amerikanischen Patienten in der Regel deutlich über dem der europäischen Patienten liegt.

Die benötigte Nephronenmasse eines Transplantatempfängers hängt vom Gewicht des Patienten ab. Im untersuchten Patientengut hatten Empfänger, deren KG deutlich über dem KG des Spenders lag, ein signifikant höheres Risiko, das Transplantat innerhalb eines Jahres zu verlieren. Oh et al.³⁷ konnten in einer Arbeit über den Zusammenhang von Nierenmasse und Transplantatfunktion nach Nierenlebendspende eine hochsignifikante Korrelation zwischen KG und Nierenmasse herstellen (*Abb. 27*).

| Independent variables | Correlations ^a | | Coefficients ^b | | | |
|-----------------------|---------------------------|---------|---------------------------|-------|-------|---------|
| | Pearson's | P value | B | β | t | P value |
| Donor age | .213 | 0.002 | .67 | .17 | 2.51 | 0.013 |
| Donor body weight | .313 | <0.001 | -1.31 | -.34 | -.22 | 0.823 |
| Donor height | .135 | 0.031 | -2.50 | -.51 | -.37 | 0.712 |
| Donor BSA | .273 | <0.001 | 412.36 | 1.71 | .65 | 0.515 |
| Donor LBW | .233 | 0.001 | -2.82 | -.56 | -1.70 | 0.090 |
| Donor BMI | .317 | <0.001 | -1.78 | -1.12 | -.16 | 0.877 |
| Recipient Upr | -.312 | <0.001 | -.07 | -.40 | -4.98 | <0.001 |
| (constant) | | | 168.26 | | -.28 | 0.782 |

$R = .506, F = 9.06, P < 0.001.$

^a Determined by Pearson's bivariate analysis.

^b Determined by linear regression multivariate analysis.

Abb.27: Spender, Empfänger und Transplantatcharakteristika korrelieren mit bzw. sind unabhängige Parameter für die Eiweißsekretion nach Transplantation (Oh et al., *Kidney Int.* 2005)

Beim untersuchten Patientenkollektiv wurde deshalb auf die Bestimmung des Gewichtes der Transplantatnieren verzichtet. Es wurde zur Auswertung lediglich das KG des Spenders und des Empfängers zum Tag der Transplantation herangezogen. Die Auswertung ergab einen hochsignifikanten Einfluss des Quotienten $(\text{KG Empfänger})^2/\text{KG Spender}$. Bei Empfängern mit einem hohen KG, welche eine Niere eines leichten Spenders erhielten, zeigten sich ein signifikant schlechteres 1-Jahres-Transplantatüberleben und eine schlechtere Transplantatfunktion. In der Arbeit von Oh et al. konnte neben der Korrelation von steigendem KG des Spenders und steigendem Gewicht des Transplantates auch eine Korrelation zwischen Transplantatgewicht und Gewicht des Empfängers bezüglich der Transplantatfunktion hergestellt werden. Dies deckt sich mit den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung. Darüber hinaus ergab auch die Auswertung des 1-Jahres-Transplantatüberlebens einen Einfluss des Verhältnisses Körpergewicht des Spenders zum Körpergewicht des Empfängers und somit einen Einfluss des Transplantatgewichtes auf das Transplantatüberleben. Nicholson et al.³⁶ konnten in einer Studie an 104 postmortalen Nierentransplantationen zeigen, dass das Verhältnis von Nierengröße zum Körpergewicht des Empfängers auch fünf Jahre nach Transplantation noch einen Einfluss auf die Transplantatfunktion hat. Zum gleichen Ergebnis kamen Giral et al.¹⁶ bei einer Analyse von

964 Patienten, bei denen das Verhältnis zwischen dem Gewicht der transplantierten Niere und dem Körpergewicht des Empfängers in Bezug zur Funktion des Transplantates gesetzt wurde. Andres et al. ⁴ untersuchten 468 nierentransplantierte Patienten in drei verschiedenen Gewichtskategorien bezüglich des Auftretens von Bluthochdruck, Proteinurie und Serumkreatinin drei Monate nach Transplantation. In der Gruppe mit der größten Gewichtsdiﬀerenz zwischen Spender und Empfänger zeigte sich bereits nach drei Monaten eine signifikant schlechtere Transplantatfunktion. Dies führte in der Langzeitbeobachtung 10 Jahre nach Transplantation zu einem signifikanten geringerem Transplantatüberleben. Die Ergebnisse ein Jahr post transplantationem der vorliegenden Arbeit erscheinen somit repräsentativ für die Langzeitfunktion und es kommt offenbar nach dem ersten Jahr zu keiner weiteren Verbesserung der Transplantatfunktion.

Unter Berücksichtigung dieser Ergebnisse wird im Rahmen der Nierenlebenspende am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München, ein Gewichtsmatch zwischen Spender und Empfänger angestrebt. In den Fällen, in denen dies nicht möglich ist, wird der Empfänger auf das erhöhte Risiko hingewiesen.

6 Zusammenfassung

Der Anteil der Nierenlebendspenden an der Gesamtzahl der Nierentransplantation in der BRD hat in den letzten Jahren deutlich zugenommen und beträgt derzeit je nach Zentrum zwischen 20 und 35 %. Dabei werden in etwa zu gleichen Teilen Nieren von verwandten und nicht-verwandten Spendern transplantiert. Ziel der retrospektiven Analyse war es zu untersuchen inwieweit der Verwandtschaftsstatus einen Einfluss auf die Ergebnisse nach Nierentransplantation hat.

Überraschender Weise konnte in der vorliegenden Arbeit bzgl. der Transplantatfunktion, dem Auftreten von Abstoßungsreaktionen und dem Transplantatüberleben nach einem Jahr kein Unterschied bzgl. des Verwandtschaftsstatus gezeigt werden. In allen Fällen aber waren die Ergebnisse der Lebendnierentransplantation deutlich besser als die Ergebnisse nach postmortaler Nierentransplantation. Somit stellt die Nierenlebendspende heute eine exzellente Methode zur Therapie des terminalen Nierenversagens dar.

In der multivariaten Analyse der verschiedenen Spender- und Empfängerfaktoren konnten dann jedoch zwei hochsignifikante Faktoren charakterisiert werden, die das Transplantatüberleben nachhaltig beeinflussen. So kam es in der Gruppe der nicht-verwandten Lebendspende bei retransplantierten Patienten in 75% der Fälle zu einem Transplantatverlust innerhalb des ersten Jahres. Dieses Ergebnis hat in der Folge zu einer Veränderung der Indikation zur Lebendspende bei nicht-verwandten Paaren geführt. Eine Lebendspende zur Retransplantation wird bei nicht-verwandten Paaren am Klinikum rechts der Isar nur noch dann durchgeführt, wenn kein immunologischer Transplantatverlust des Ersttransplantates vorliegt, keine präformierten Antikörper vorliegen und von Seiten der Begleiterkrankungen des Empfängers eine verstärkte Immunsuppression mit Gabe von monoklonalen und polyklonalen Antikörpern möglich ist.

Ebenfalls einen negativen Einfluss auf Transplantatfunktion und Transplantatüberleben hatte das Gewichtsverhältnis zwischen Spender und Empfänger. Übergewichtige Empfänger und Empfänger bei denen eine große Differenz zwischen Empfänger- und Spendergewicht bestand hatten ein signifikant schlechteres Transplantatüberleben. Auch dieses Ergebnis hat

zu einer Veränderung in der Indikation zur Nierenlebenspende geführt. Übergewichtige Empfänger werden nur noch nach entsprechender Gewichtsreduktion für eine Nierenlebenspende akzeptiert. Bei einer hohen Gewichts Differenz zwischen Empfänger und Spender, wie es insbesondere in der Situation von weiblichen Spendern auf männliche Empfänger häufig vorkommt, wird eine intensive Aufklärung über das erhöhte Risiko durchgeführt.

Unter Berücksichtigung der gefunden Risikokonstellationen stellt die Nierenlebenspende mit einer 1-Jahres-Transplantatfunktion von über 90% insgesamt die Therapie der Wahl für Patienten mit einem terminalen Nierenversagen dar.

7 Literaturverzeichnis

1. Transplantationsgesetz. 1997.
2. Abouljoud, M., Deierhoi, M., Hudson, S., Diethelm, A. Risk factors affecting second renal transplant outcome, with special reference to primary allograft nephrectomy. *Transplantation* 60 (1995) 138-44.
3. Abramowicz, D., Wissing, M. Induction protocols: yesterday, today, and tomorrow. *Transplant Proc* 31 (1999) 1100-1.
4. Andres, A., Mazuecos, A., Garcia-Doncel, A. A disproportionately greater body weight of the recipient in regards to the donor causes chronic graft nephropathy. A study of paired kidneys. *Nephrol Dial Transplant* 19 (2004) 21-25.
5. Cecka, J. In sickness and in healthy: high success rates of kidney transplants between spouses. *Transpl Rev* 10 (1996) 216-224.
6. Cecka, J.M. Outcome statistics of renal transplants with an emphasis on long-term survival. *Clin Transplant* 8 (1994) 324-7.
7. Chakkera, H., O'Hare, A., Johansen, K., Hynes, D., Stroupe, K., Colin, P., Chertow, G. Influence of race on kidney transplant outcomes within and outside the Department of Veterans Affairs. *J Am Soc Nephrol* 16 (2005) 269-77.
8. D'Alessandro, A., Pirsch, J., Knechtle, S., Odorico, J., Van der Werf, W., Collins, B., Becker, Y., Kalayoglu, M., Armbrust, M., Sollinger, H. Living unrelated renal donation: the University of Wisconsin experience. *Surgery* 124 (1998) 604-10.
9. De Meester, J., Smits, J., Offner, G., Persijn, G. Renal retransplantation of children: is a policy 'first cadaver donor, then live donor' an acceptable option? *Pediatr Transplant* 5 (2001) 179-86.
10. DSO, (2005), Report 2004, <http://www.dso.de>, 2006

11. El-Agroudy, A., Wafa, E., Bakr, M., Donia, A., Ismail, A., Shokeir, A., Shehab, E.-D.A., Ghoneim, M. Living-donor kidney retransplantation: risk factors and outcome. *BJU Int* 94 (2004) 369-73.
12. Etienne, T., Ruedin, P., Goumaz, C., Spiliopoulos, A., Leski, M., Megevand, R. Kidney retransplantation: results and prognostic factors. *Helv Chir Acta* 58 (1992) 899-904.
13. Foss, A., Leivestad, T., Brekke, I., Fauchald, P., Bentdal, O., Lien, B., Pfeffer, P., Sodal, G., Albrechtsen, D., Soreide, O., Flatmark, A. Unrelated living donors in 141 kidney transplantations: a one-center study. *Transplantation* 66 (1998) 49-52.
14. Frohn, C., Fricke, L., Puchta, J., Kirchner, H. The effect of HLA-C matching on acute renal transplant rejection. *Nephrol Dial Transplant* 16 (2001) 355-60.
15. Fuller, T., Feng, S., Brennan, T., Tomlanovich, S., Bostrom, A., Freise, C. Increased rejection in living unrelated versus living related kidney transplants does not affect short-term function and survival. *Transplantation* 78 (2004) 1030-5.
16. Giral, M., Nguyen, J., Karam, G., Kessler, M., Hurault de Ligny, B., Buchler, M., Bayle, F., Meyer, C., Foucher, Y., Martin, M., Daguin, P., Souillou, J. Impact of graft mass on the clinical outcome of kidney transplants. *J Am Soc Nephrol* 16 (2005) 261-8.
17. Gjertson, D. A multi-factor analysis of kidney regraft outcomes. *Clin Transpl* (2002) 335-49.
18. Gjertson, D. Look-up survival tables for living-donor renal transplants: OPTN/UNOS data 1995-2002. *Clin Transpl* (2003) 337-86.
19. Humar, A., Durand, B., Gillingham, K., Payne, W., Sutherland, D., Matas, A. Living unrelated donors in kidney transplants: better long-term results than with non-HLA-identical living related donors? *Transplantation* 69 (2000) 1942-5.

20. Jones, J., Gillingham, K., Sutherland, D., Payne, W., Dunn, D., Gores, P., Gruessner, R., Najarian, J., Matas, A. Successful long-term outcome with 0-haplotype-matched living-related kidney donors. *Transplantation* 57 (1994) 512-5.
21. Kerr, S., Gillingham, K., Johnson, E., Matas, A. Living donors >55 years: to use or not to use? *Transplantation* 67 (1999) 999-1004.
22. Kirste, G. Nierenlebenspende unter Nichtverwandten. *Dtsch Ärztebl* 93 (1996) 2756-2758.
23. Kirste, G. Living-donor kidney transplantation. *Langenbecks Arch Surg* 384 (1999) 523-7.
24. Koo, D., Welsh, K., Roake, J., Morris, P., Fuggle, S. Ischemia/reperfusion injury in human kidney transplantation: an immunohistochemical analysis of changes after reperfusion. *Am J Pathol* 153 (1998) 557-66.
25. Lair, D., Coupel, S., Giral, M., Hourmant, M., Karam, G., Usal, C., Bignon, J., Brouard, S., Souillou, J. The effect of a first kidney transplant on a subsequent transplant outcome: an experimental and clinical study. *Kidney Int* 67 (2005) 2368-75.
26. Lowell, J., Brennan, D., Shenoy, S., Hagerty, D., Miller, S., Ceriotti, C., Cole, B., Howard, T. Living-unrelated renal transplantation provides comparable results to living-related renal transplantation: a 12-year single-center experience. *Surgery* 119 (1996) 538-43.
27. Madsen, M., Asmundsson, P., Brekke, I., Grunnet, H., Persson, H., Salmela, K., Tufveson, G. Scandiatransplant: thirty years of cooperation in organ transplantation in the Nordic countries. *Clin Transpl* (1998) 121-31.
28. Matas, A., Gillingham, K., Humar, A., Dunn, D., Sutherland, D., Najarian, J. Immunologic and nonimmunologic factors: different risks for cadaver and living donor transplantation. *Transplantation* 69 (2000) 54-8.

29. Matas, A., Payne, W., Sutherland, D., Humar, A., Gruessner, R., Kandaswamy, R., Dunn, D., Gillingham, K., Najarian, J. 2,500 living donor kidney transplants: a single-center experience. *Ann Surg* 234 (2001) 149-64.
30. Meier-Kriesche, H., Port, F., Ojo, A., Rudich, S., Hanson, J., Cibrik, D., Leichtman, A., Kaplan, B. Effect of waiting time on renal transplant outcome. *Kidney Int* 58 (2000) 1311-7.
31. Merion, R., Twork, A., Rosenberg, L., Ham, J., Burtch, G., Turcotte, J., Rocher, L., Campbell, D. Obesity and renal transplantation. *Surg Gynecol Obstet* 172 (1991) 367-76.
32. Merrill, J., Murray, J., Harrison, J. Successful homotransplantation of the human kidney between identical twins. *JAMA* 160 (1956) 277-282.
33. Morris, P. Results of renal transplantation. In: "Kidney Transplantation: Principles and Practice", Saunders, Philadelphia, 1994, 4. Auflage, 504-523.
34. Mourad, G., Garrigue, V., Squifflet, J., Besse, T., Berthoux, F., Alamartine, E., Durand, D., Rostaing, L., Lang, P., Baron, C., Glotz, D., Antoine, C., Vialtel, P., Romanet, T., Lebranchu, Y., Al, N.A., Hiesse, C., Potaux, L., Merville, P., Touraine, J., Lefrancois, N., Kessler, M., Renoult, E., Pouteil-Noble, C., Cahen, R., Legendre, C., Bedrossian, J., Le, P.P., Rivalan, J., Olmer, M., Purgus, R., Mignon, F., Viron, B., Charpentier, B. Induction versus noninduction in renal transplant recipients with tacrolimus-based immunosuppression. *Transplantation* 72 (2001) 1050-5.
35. Najarian, J., Chavers, B., McHugh, L., Matas, A. 20 years or more of follow-up of living kidney donors. *Lancet* 340 (1992) 1354-1355.
36. Nicholson, M., Windmill, D., Horsburgh, T., Harris, K. Influence of allograft size to recipient body-weight ratio on the long-term outcome of renal transplantation. *Br J Surg* 87 (2000) 314-9.

37. Oh, C., Jeon, K., Kim, H., Kim, S., Kim, Y., Pelletier, S. Metabolic demand and renal mass supply affecting the early graft function after living donor kidney transplantation. *Kidney Int* 67 (2005) 744-9.
38. Opelz, G. Impact of HLA compatibility on survival of kidney transplants from unrelated live donors. *Transplantation* 64 (1997) 1473-5.
39. Opelz, G., (2005), CTS Collaborative Transplant Study, <http://www.ctstransplant.org>,
40. Opelz, G., Henderson, R. Incidence of non-Hodgkin lymphoma in kidney and heart transplant recipients. *Lancet* 342 (1993) 1514-6.
41. Papalois, V., Moss, A., Gillingham, K., Sutherland, D., Matas, A., Humar, A. Pre-emptive transplants for patients with renal failure: an argument against waiting until dialysis. *Transplantation* 70 (2000) 625-31.
42. Park, K., Kim, Y., Lee, E., Lee, H., Han, D. Single-center experience of unrelated living-donor renal transplantation in the cyclosporine era. *Clin Transpl* (1992) 249-56.
43. Peters, T., Repper, S., Vincent, M., Schonberg, C., Jones, K., Cruz, I., Charlton, R., McCullough, C., Hunter, R. One hundred consecutive living kidney donors: modern issues and outcomes. *Clin Transplant* 16 (2002) 62-8.
44. Reisaeter, A., Leivestad, T., Vartdal, F., Spurkland, A., Fauchald, P., Brekke, I., Thorsby, E. A strong impact of matching for a limited number of HLA-DR antigens on graft survival and rejection episodes: a single-center study of first cadaveric kidneys to nonsensitized recipients. *Transplantation* 66 (1998) 523-8.
45. Roels, L., Waer, M., Coosemans, W., Christiaens, M., Vanrenterghem, Y. The influence of donor age on initial and long-term renal allograft outcome. Leuven Collaborative Group for Transplantation. *Transpl Int* 7 (1994) S303-5.

46. Satoh, S., Tada, H., Murakami, M., Tsuchiya, N., Inoue, T., Togashi, H., Matsuura, S., Hayase, Y., Suzuki, T., Habuchi, T. The influence of mycophenolate mofetil versus azathioprine and mycophenolic acid pharmacokinetics on the incidence of acute rejection and infectious complications after renal transplantation. *Transplant Proc* 37 (2005) 1751-3.
47. Suzuki, M., Cecka, J., Terasaki, P. Unrelated donor kidney transplants. *Brit Med Bull* 53 (1997) 854-859.
48. Terasaki, P., Cecka, J., Gjertson, D., Takemoto, S. High survival rates of kidney transplants from spousal and living unrelated donors. *N Engl J Med* 333 (1995) 333-6.
49. Thiel, G. Living-unrelated kidney transplantation. In: "Procurement Preservation and Allocation of Vascularized Organs", Kluwer Academics, Dordrecht, 1997, 367-373.
50. Thiel, G. Living kidney donor transplantation - new dimensions. *Transpl Int* 11 (1998) 50-56.
51. Thorban, S., Schwarznau, A., Huser, N., Stangl, M. Efficacy of conventional immunosuppressive therapy in related and unrelated living renal transplantation. *Clin Transplant* 20 (2006) 284-8.
52. Webster, A.C., Woodroffe, R.C., Taylor, R.S., Chapman, J.R., J.C., C. Tacrolimus versus Ciclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients: meta-analysis and meta-regression of randomised trial data. *BMJ* 331 (2005) 810-821.
53. Wiland, A., Fink, J., Weir, M., Philosophe, B., Blahut, S., Copenhaver, B., Bartlett, S. Should living-unrelated renal transplant recipients receive antibody induction? Results of a clinical experience trial. *Transplantation* 77 (2004) 422-5.