

Aus der Klinik für Allgemeine-, Viszeral-,
Transplantations-, Gefäß- und Thoraxchirurgie
der Ludwig-Maximilians-Universität München

(Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h. c. K.-W. Jauch)

Einflussfaktoren auf Transplantatüberleben und Transplantatfunktion

nach Nierenlebendspende in Abhängigkeit der Sequenz:

Lebendspende-Kadaverspende versus Kadaverspende-Lebendspende

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Benito-Jonas Baldauf

München

2013

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: PD Dr. med. Markus Rentsch

Mitberichterstatter:
PD Dr. Lutz T. Weber
PD Dr. Maciej Lech
Prof. Dr. Jürgen Behr

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: PD Dr. med. A. Kleespies

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 18.04.2013

Für meine Mutter

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	4
1 Einleitung und Zielsetzung	6
2 Fragestellung.....	12
3 Methodik.....	13
3.1 Patientenkollektiv.....	13
3.2 Grundvoraussetzungen für die Lebendnierentransplantation	14
3.3 Empfängervorbereitung	14
3.3.1 Checkliste für den Transplantatempfänger	15
3.3.2 Kontraindikationen für die Lebendnierentransplantation (Empfänger)	16
3.4 Spendenvorbereitung	17
3.4.1 Checkliste für den Nierenspender.....	18
3.4.2 Kontraindikationen für eine Nierenlebendspende (Spender)	19
4 Operationsverfahren.....	20
4.1 Techniken der Nephrektomie	20
4.2 Präparation des Spenderorgans ex situ	23
4.3 Techniken der Nierentransplantation.....	25
4.4 Immunsuppressive Therapie	28

4.4.1	Abstoßungstherapie.....	30
5	Statistik.....	31
6	Ergebnisse	33
6.1	Allgemeine Daten	33
6.1.1	Allgemeine Charakterisierung der Transplantatempfänger.....	35
6.1.2	Subgruppenvergleiche	37
7	Diskussion	49
7.1	Diskussion der Fragestellung	49
7.2	Diskussion der Methodik	52
7.3	Diskussion der Ergebnisse	55
8	Literaturverzeichnis	64

1 Einleitung und Zielsetzung

Die Grundlagen für nach unseren Maßstäben erfolgreiche Nierentransplantation wurden erst durch Entdeckungen in der neueren Medizingeschichte gelegt. Wesentliche Voraussetzungen waren Erkenntnisse der Transplantations-Immunologie, neue chirurgische Techniken sowie die Entwicklung effektiver Immunsuppressiva [1-8].

Mit diesen Erfahrungen wurde die erste erfolgreiche Nierentransplantation im Jahre 1954 in Boston ermöglicht - es handelte sich um die Lebendnierentransplantation zwischen eineiigen Zwillingen [9-12].

In Deutschland wurde 1963 erstmals eine Kadaverniere transplantiert, ein Jahr später folgte die erste erfolgreiche Lebendnierentransplantation durch Borsig und Nagel in Berlin.

Die Tradition der Lebendspendenierentransplantation der Chirurgischen Klinik und Poliklinik des Klinikums Großhadern der Ludwig-Maximilians-Universität hat ihre Wurzeln im Jahre 1979, als der erste derartige Eingriff von Mutter auf Tochter durchgeführt wurde.

Seitdem erfolgten bis einschließlich Dezember 2010 über dreihundert solcher Lebendspendenierentransplantationen.

Das derzeit größte Problem im Bereich der Organtransplantation ist, dass seit Jahren ein abnehmendes Angebot an Spenderorganen einem immer weiter wachsenden Bedarf gegenübersteht. Im Jahr 2010 wurden in Deutschland 2.277 Nieren nach postmortaler Nierenspende transplantiert (www.eurotransplant.org). Auf der Warteliste hingegen standen 7.515 Patienten. Damit konnte wiederum nur ein Drittel der notwendigen Nierentransplantationen durchgeführt werden.

Aus diesem Grund wurden im Jahre 2003 die sogenannte „Extended Donor Criteria“ festgelegt, um ein grösseres Angebot an verfügbaren Nieren zu schaffen. Hierbei wurden Kriterien für ein erhöhtes Organverlustrisiko nach Transplantation ermittelt. Zu den Kriterien zählen Personen im Alter von sechzig und älter, welche organisch gesund sind oder waren [13, 14], sowie Personen, welche im Alter von fünfzig bis neunundfünfzig an den Folgen des Bluthochdrucks verstarben oder zum Todeszeitpunkt einen Kreatininwert oberhalb von 1,5 hatten. Trotz der Einführung der „EDC“ besteht weiterhin eine deutliche Diskrepanz zwischen Angebot und Nachfrage (Abb.1).

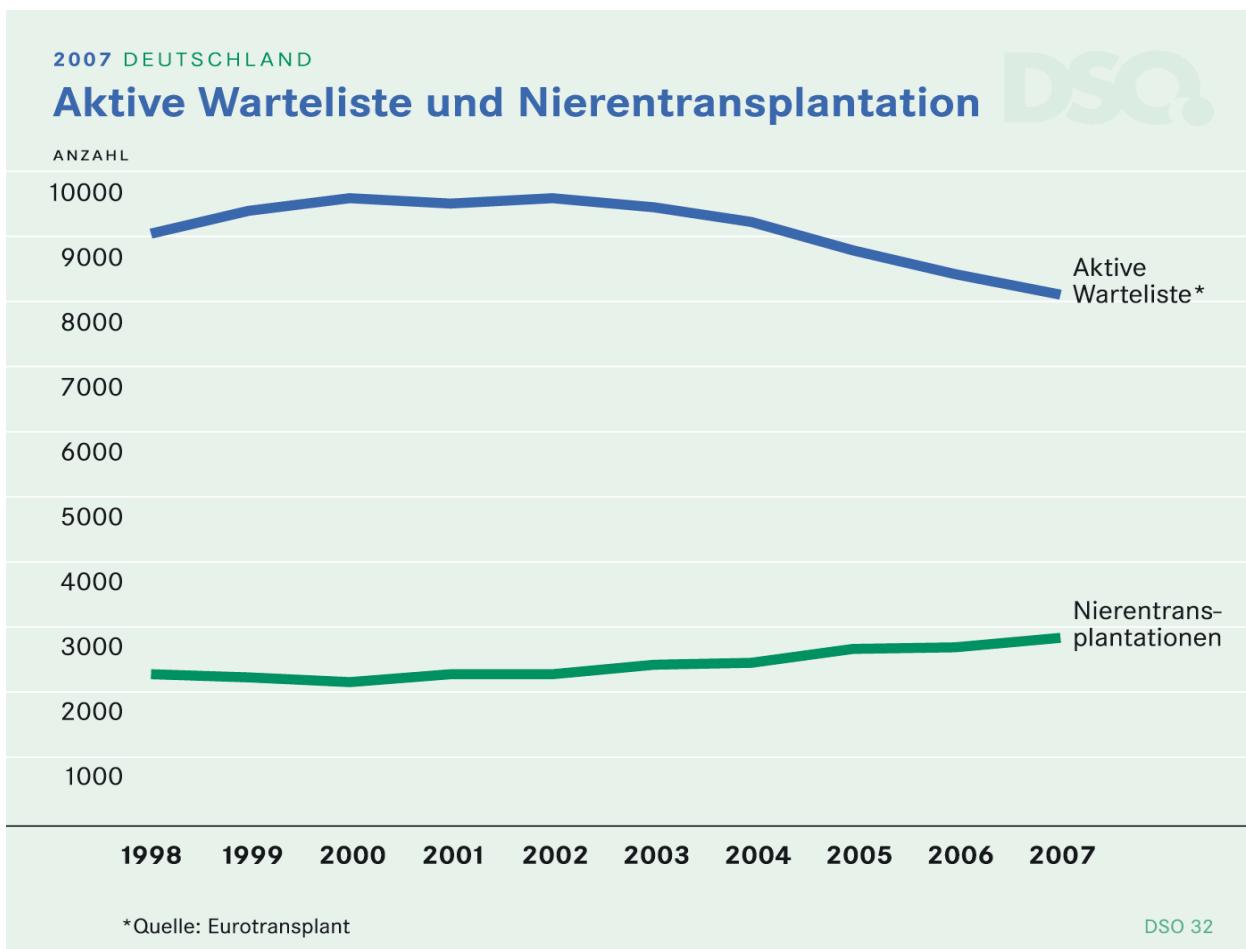


Abb.1: Diskrepanz Angebot-Nachfrage (www.dso.de)

Dies bedeutet, dass für Patienten, die prinzipiell einer Transplantation zugeführt werden könnten, eine fortwährende Dialysebehandlung notwendig ist. Der volkswirtschaftliche Schaden ist erheblich. So liegen die Kosten für eine Nierentransplantation im ersten Jahr, wie auch für die Dialyse, bei ca. 50-80 Tausend Euro, die Kosten sinken in der

Nachsorge nach Nierentransplantation jedoch auf 7- 10 Tausend Euro im Jahr, während die Dialyse weiterhin mit ca. 50 Tausend Euro pro Jahr zu Buche schlägt [15-19]. Auch der Vergleich des Überlebens spricht deutlich für die Transplantation, so ist die Mortalität im Verlauf bei Dialysepflichtigkeit um 15% höher als die der Transplantation[16, 18, 20-31].

Trotz dieser eindeutigen Zahlen blieben bisherige Versuche zur Verbesserung der Spendebereitschaft zum größten Teil erfolglos. Die Wartezeit bis zur Nierentransplantation war bereits im Jahr 2008 auf 5-7 Jahre im Mittel angestiegen.

Eine Möglichkeit, die Wartezeit bis zur Nierentransplantation zu verkürzen, stellt die Lebendspendenierentransplantation dar [16]. Das deutsche Transplantationsgesetz in seiner Fassung von 1997 gestattet in diesem Zusammenhang die Spende einer Niere eines nierengesunden Spenders auf einen emotional nahestehenden, terminal nierenerkrankten Empfänger [16]. Im internationalen Vergleich ist die Lebendnierentransplantation in Deutschland dennoch deutlich ausbaufähig (Abb. 2) Eine Lebendspende ist gemäß §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. Nicht gestattet sind jedoch bislang altruistische Organspenden oder die Crossover-Spende (bei der Crossover Spende tauschen zwei Spender-Empfänger-Paare, bei denen jeweils eine Blutgruppenunverträglichkeit vorliegt, untereinander die passende Niere).

Hierbei muss der Beachtung von Kontraindikationen ein großer Stellenwert eingeräumt werden, um den Nierenspender nicht hinsichtlich der Kompensation des Ausfalls einer Niere zu gefährden und den Spender selbst zum Dialysepatienten zu machen [32]. Abgesehen von physiologischen Abwägungen sollte eine stringente psychologische Betreuung der Patienten gewährleistet sein, um etwaiges Verlustempfinden und inadäquate Erwartungshaltung im Vorfeld bereits zu identifizieren und auszuräumen [32]. (<http://www.uptodate.com/patients/content/topic.do?topicKey=~dLLMcfsn43qsA40>)

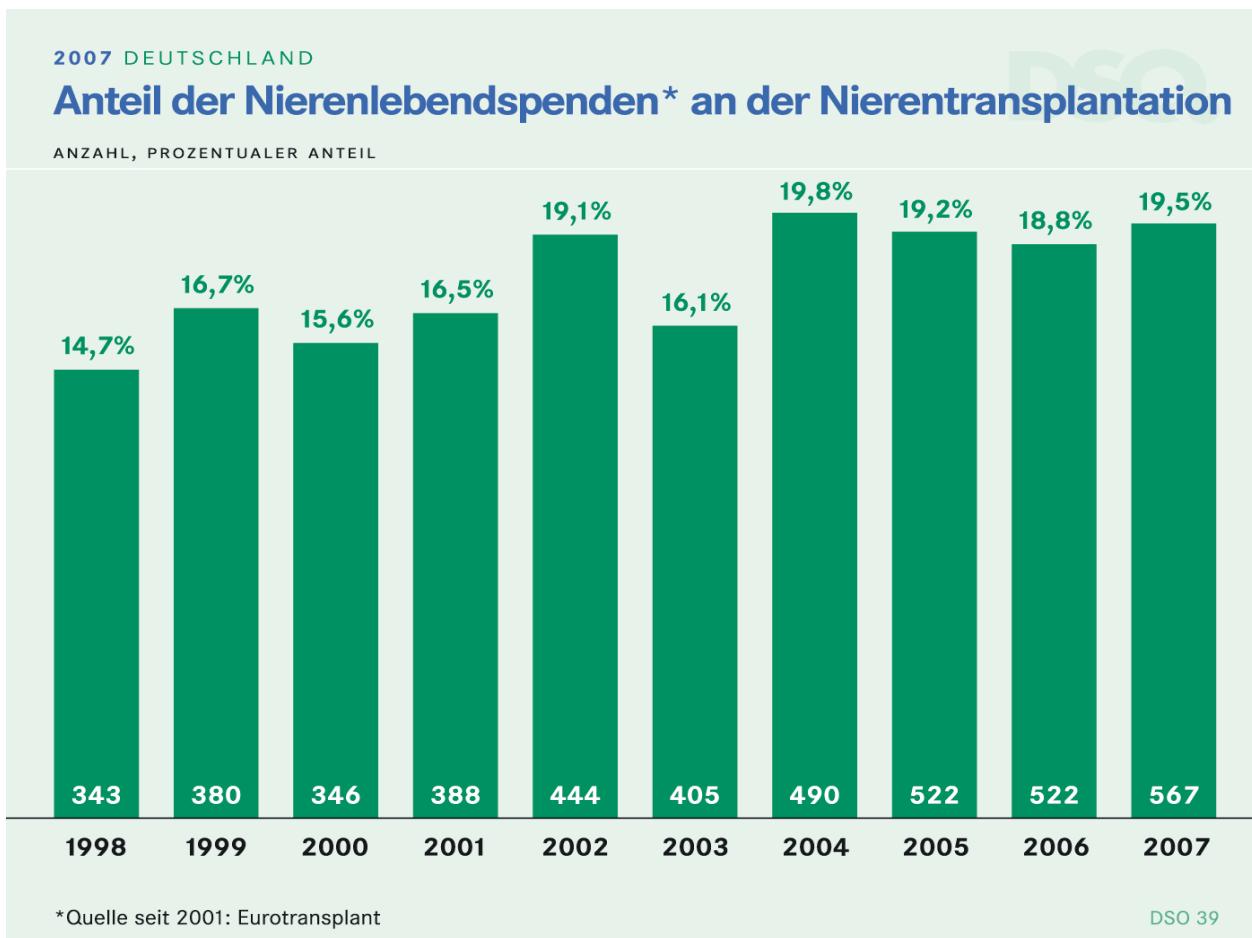


Abb.2: Anteil der Lebendnierentransplantationen (www.dso.de)

Ein wesentlicher Vorteil der Lebendspendenierentransplantation ist die deutlich bessere Langzeit-Prognose und Transplantatfunktion gegenüber Transplantation postmortal gespendeter Organe [33, 34].

Weitere 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 damit verbundenen gesundheitlichen Beeinträchtigungen, zum anderen die kurze kalte Ischämiezeit und das gegenüber einer postmortal transplantierten Niere bessere Ergebnis (Abb.3). Der Vorteil zeigt sich auch noch, wenn der Vergleich lediglich gegenüber Transplantaten mit initialer Urinproduktion erfolgt [35, 36].

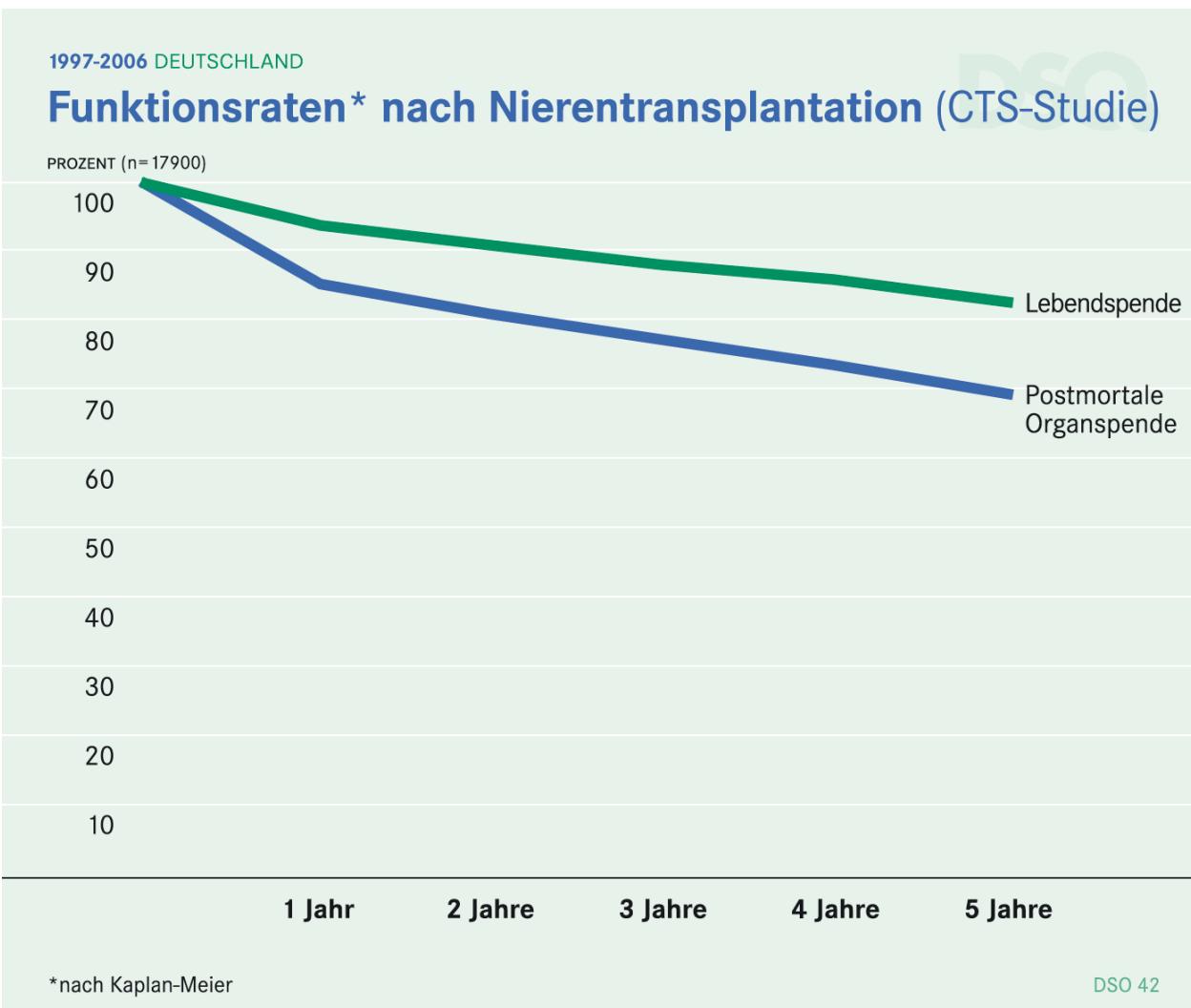


Abb.3: Transplantatüberlebensraten nach Lebendspende und postmortaler Organspende (www.dso.de)

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 abwenden [37]. Von nicht unerheblicher Bedeutung sind außerdem die oben genannten sozioökonomischen Vorteile.

Insgesamt hat sich gezeigt, dass die Nierentransplantation nach einer Lebendspende sowohl bei Blutsverwandten als auch bei Nicht-Verwandten für gewöhnlich erfolgreicher ist als die einer Kadaverniere [30, 37-41]. Transplantatschäden oder Verluste durch Abstoßungen sowie operative und infektiologische Komplikationen sind scheinbar

geringer. Auch die Langzeitergebnisse bezüglich der Transplantatfunktion des Transplantatüberlebens (Abb. 3) und der Morbidität scheinen besser [42]. Aufgrund des genannten Organmangels und der weiterhin steigenden Wartezeiten, aber auch der guten Erfolgsaussichten erklären sich immer häufiger Angehörige oder nahe Verwandte oder Bekannte bereit, eine Niere zu spenden.

Trotz der Vielzahl der Vorteile kann es auch bei der Lebendnierentransplantation zu Funktionseinschränkung, Abstoßung und zum Verlust des Organs kommen. Ein Organverlust stellt nicht nur für den Empfänger den schlechtesten anzunehmenden Fall dar, sondern führt in der Regel auch beim Spender zu großer psychischer Belastung, eine als sicher angenommene Heilung wurde nicht erreicht [40]. Bei erneuter Dialysepflichtigkeit im Verlauf wird der Patient wiederum auf die Warteliste gesetzt.

Wegen der deutschlandweit steigenden Tendenz zur Organtransplantation nimmt auch die Zahl der Organabstoßungen zu, so dass auch die Zahl der Retransplantationen stetig steigt. Aufgrund dieser Tatsache und dem Wissen um die oben genannten Vorteile einer Lebendspende im Verlauf wurde betroffenen Patienten in der Vergangenheit, welche ein Organ nach postmortaler Spende erhalten sollten, zusätzlich aber eine Lebendspende in Aussicht hatten, zunächst die Durchführung der Lebendspendenierentransplantation empfohlen.

Hintergrund bildete die Überlegung, dass aufgrund der besseren Planbarkeit des Eingriffs sowie der besseren Kompatibilität und kürzeren Ischämiezeit ein besseres Langzeitergebnis zu erwarten wäre [30, 39-41]. Mit der Zunahme der Anzahl der Patienten auf Wartelisten zur Retransplantation bei gleichzeitiger Verknappung der Spenderorganverfügbarkeit stellt sich für sehr viele Patienten mittlerweile die Frage nach einer Lebendspendenierentransplantation als Zweit-Nierentransplantation. Ungeklärt ist bislang in dieser Situation jedoch das Risiko für die Empfänger aus immunologischer und perioperativer Sicht [30]. In der speziellen Situation der Kindertransplantation stehen vor allem das Immunsuppressionsschema und die kurze kalte Ischämiezeit im Fokus [43].

2 Fragestellung

Ziel der im folgenden dargestellten Studie ist es, den Verlauf nach Nieren-Transplantation in der Sequenz der Lebendspende mit folgender Kadaverspende bzw. der Lebendspende als Zweitspende im Vergleich zur Erst-Lebendspendenierentransplantation darzustellen.

Im einzelnen wurden folgende Fragestellungen verfolgt:

Ist die perioperative chirurgische Komplikationswahrscheinlichkeit bei der Retransplantation erhöht und unterscheidet sich diese Wahrscheinlichkeit zwischen den beiden Gruppen mit unterschiedlicher Sequenz der Lebendspendetransplantation?

Existieren Anhaltspunkte für unterschiedliches immunologisches Risiko?

Welche Einflussfaktoren sind entscheidend?

Wie hoch ist der Unterschied im Langzeittransplantatüberleben?

Welche Unterschiede ergeben sich bezüglich der Transplantatfunktion?

3 Methodik

3.1 Patientenkollektiv

Im Zeitraum von 10/1979 bis 12/2008 wurden insgesamt 331 Lebendnierentransplantationen bei Erwachsenen und Kindern am Klinikum Großhadern durchgeführt.

Bei dieser retrospektiven Datenanalyse wurden folgende Faktoren bezüglich ihrer Auswirkung auf das Transplantatüberleben und die Transplantatfunktion untersucht:

- Alter
- Geschlecht
- Größe und Gewicht von Empfängern
- Blutgruppenidentität
- Mismatches
- Retransplantation
- BANFF-Klassifikation
- Rejektion
- Medikation nach Studienzugehörigkeit
- Kreatininclearance 3/6/12 Monate nach Transplantation
- Präformierte Antikörper prozentual
- Transplantatüberleben
- Patientenüberleben

3.2. Grundvoraussetzungen für die Lebendnierentransplantation

Medizinische Grundvoraussetzungen für die Lebendnierentransplantation sind eine identische oder kompatible Blutgruppe sowie optimalerweise ein negatives HLA-Mismatch zwischen Spender und Empfänger. Zudem muss der Organempfänger auf der Warteliste zur Nierentransplantation aufgenommen und bei Eurotransplant registriert sein. Postmortale Organentnahmen sind vorzuziehen, allerdings nicht zwingend. 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 bzw. einem Arzt, einer Juristin oder 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 Operationstermins.

3.3. Empfängervorbereitung

Zur Transplantationsvorbereitung werden die Organempfänger zunächst klinisch eingehend untersucht, um Kontraindikationen und die vorbestehende Komorbidität, die den Transplantationserfolg gefährden könnten, zu erkennen und ggf. durch entsprechende Behandlungsmaßnahmen zu beseitigen. Hierzu werden eine festgelegte Reihe von Untersuchungen durchgeführt (siehe unten).

3.3.1 Checkliste für den Transplantatempfänger

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

Großes Blutbild, Serumwerte

- Virologie: CMV, EBV, HSV, HIV, Hepatitisserologie
- Schilddrüse
- Tumormarker ab 50 Jahren (Frauen : CEA, CA 19-9, CA 125 ; Männer : CEA, CA 19-9, PSA)
- Lipidstatus
- Candida-, Aspergillusserologie
- Urin: Bakteriologie, Status, U-Stix
- Sonographie der Bauch- und Beckenorgane
- EKG, Belastungs-EKG und Herzechographie, ggf. Myokardszintigraphie und Koronarangiographie
- Carotisdoppler
- Angiographie der Becken- und Beinarterien
- Lungenfunktion
- Röntgen Thorax in 2 Ebenen
- Haemoccult-Test
- ÖGD
- Bei Lebensalter über 50 Jahre eine Koloskopie
- Bei Frauen eine gynäkologische Untersuchung und Mammographie
- Urologische Abklärung
- HNO-Status
- Augenärztliches Konsil
- Zahnstatus nebst Röntgenuntersuchung der Kieferknochen sowie der Sinus

3.3.2. Kontraindikationen für die Lebendnierentransplantation (Empfänger)

Besonderen Stellenwert finden die allgemeinen Kontraindikationen für die Durchführung einer Nierenlebendspendetransplantation:

- Vorerkrankungen, die auch ohne terminale Niereninsuffizienz mit hoher Wahrscheinlichkeit zeitnah letal sind.
- Patienten, deren Niereninsuffizienz Folge einer Systemerkrankung wie der Amyloidose, Oxalose, des Plasmozytoms oder von Kollagenosen mit schweren Systemveränderungen auch außerhalb der Niere ist. Chronisch aktive oder reaktivierbare Infektionen, ausgeprägte und unkorrigierbare Missbildung der unteren Harnwege.
- Unverträglichkeit von immunsuppressiven Medikamenten, insbesondere eine abgelaufene Steroidpsychose
- Antibasalmembranglomerulonephritis mit Nachweis von Antikörpern in der Serologie
- Vorhandensein präformierter HLA-Antikörper mit positivem Mismatch
- Lokale Arteriosklerose, die die Anastomose des Transplantats unmöglich machen könnten, koronare Herzkrankheit und zerebrovaskuläre Insuffizienz bei langjährig bestehender, schlecht einstellbarer Hypertonie
- Body-Mass-Index von über 32
- Psychische Erkrankungen
- Suchterkrankungen

3.4. Spendervorbereitung

Von höchster Wichtigkeit ist bei der Lebendspendeniertransplantation die Wahrung von Gesundheit und Unversehrtheit des Spenders. Die Lebendnierenpende darf dem Spender weder kurzfristig noch im Verlauf zu irgendeinem Nachteil gereichen. Zur Evaluation der Spender ist eine Anzahl von Untersuchungen zur Abklärung des Risikos für den Spender von größter Wichtigkeit. Neben der genauen Abklärung von Funktion, Lage und Anatomie der zu transplantierenden Niere (MR-Angio und seitengetrennte MAC-3-Klearance) bestehen die Untersuchungen aus den von den Krankenkassen empfohlenen Vorsorgeuntersuchungen für Männer und Frauen (siehe oben). Vor der Durchführung invasiver Maßnahmen wird mittels

- Blutgruppe
- Mismatch
- HLA-Typisierung

die Eignung zur Transplantation abgeklärt.

Ist diese gewährleistet, folgen weitere radiologische und laborchemische Untersuchungen.

3.4.1. Checkliste für den Nierenspender

Folgende Untersuchungen werden zur Spenderevaluation durchgeführt:

- Vitalparameter
- körperliche Untersuchung
- 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)
- Schilddrüse
- Lipidstatus
- Candida-, Aspergillusserologie
- Urin: Bakteriologie, Status, U-Stix
- Kreatininclearance
- Sonographie der Bauch- und Beckenorgane
- Nierenzintigraphie seitengetrennt
- Aortographie mit selektiver Einzelnierendarstellung, nebst venösem Abstrom und Spätaufnahme oder wahlweise MR-Angiographie
- EKG und Herzechographie, Belastungs-EKG
- Carotisdoppler
- LuFu
- Röntgen Thorax in 2 Ebenen
- Ösophago-Gastro-Duodenoskopie
- Koloskopie ab 50. Lj
- gynäkologische Untersuchung bei weiblichen Spendern

3.4.2. Kontraindikationen für eine Nierenlebendspende (Spender)

Kontraindikationen für eine konventionelle Lebendnierenspende waren bislang:

- ABO-Inkompatibilität
- positives Crossmatch
- maligne Erkrankungen
- Infektionen
- Stoffwechselerkrankungen der Leber und Lebererüsterkrankungen
- Alkohol- und Drogenabusus
- nicht einzustellende Hypertension ($>140/90$ mmHg)
- eingeschränkte Nierenfunktion in der MAC-3-Clearance

4. Operationsverfahren

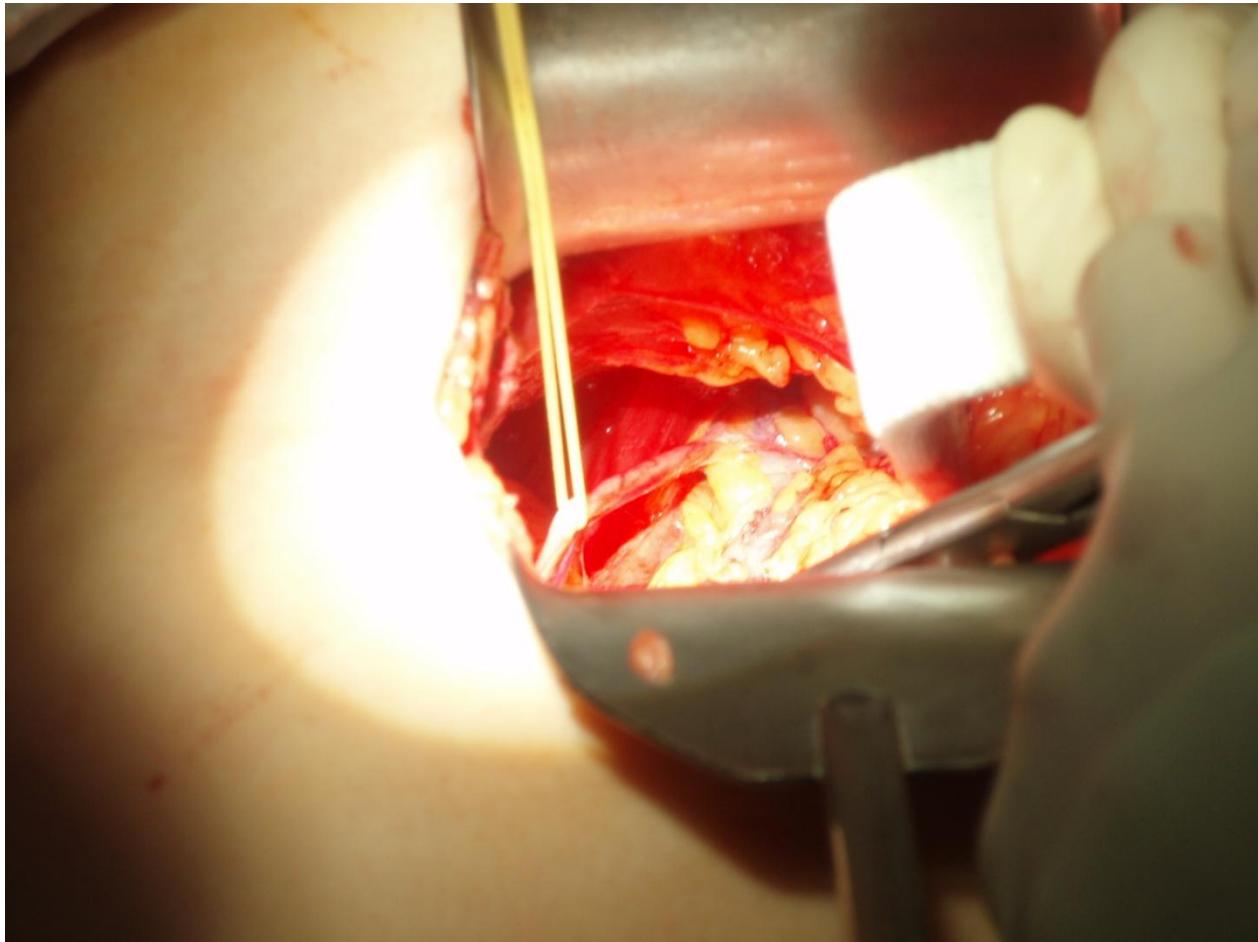
4.1. Techniken der Nephrektomie

Als Zugangsweg wird der extraperitoneale Zugang über einen Flankenschnitt in Seitenlage gewählt. Sind beide Nieren bezüglich Funktion und Gefäßversorgung gleichwertig, so wird bevorzugt die linke Niere zur Transplantation entnommen, da sie sich aufgrund der längeren Vene und des einfacheren Zugangs zur Arterie besser eignet. Hierzu wird der Patient so in Seitenlage gebracht, dass der Raum zwischen Beckenschaufel und Rippenbogen größtmöglich ist (Abb.1).

(Abb. 1, Seitenlage des Lebendnierenspenders, rechts im Bild die PDA)



Die Inzision im 12. Subkostalraum erfolgt in der Verlängerung der 12. Rippe und ergibt eine optimale Exposition des zu entnehmenden Organs. Durch Abdrängen des Peritoneums nach ventral und medial, lässt sich der Ureter gut darstellen. Nach Präparation des Ureters (Abb.2) wird dieser tiefstmöglich im Becken durchtrennt.

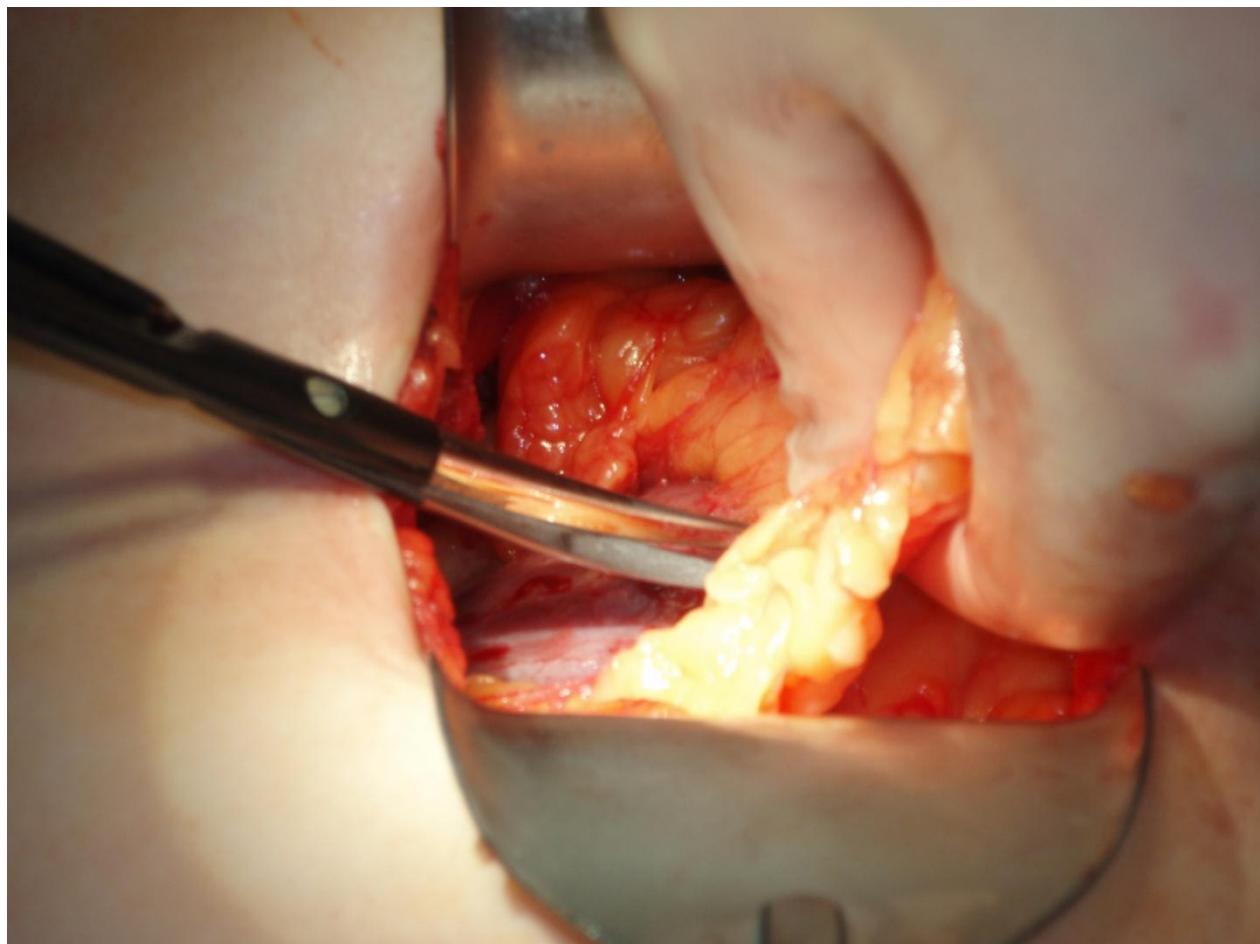


(Abb.2, Darstellung des Ureters links im OP-Situs)

Anschliessend werden Vena und Arteria renalis zur Darstellung gebracht und genauestens freipräpariert.

Methodik

Nun wird die Niere vollständig aus dem perirenalen Fettgewebe mobilisiert (Abb. 3).



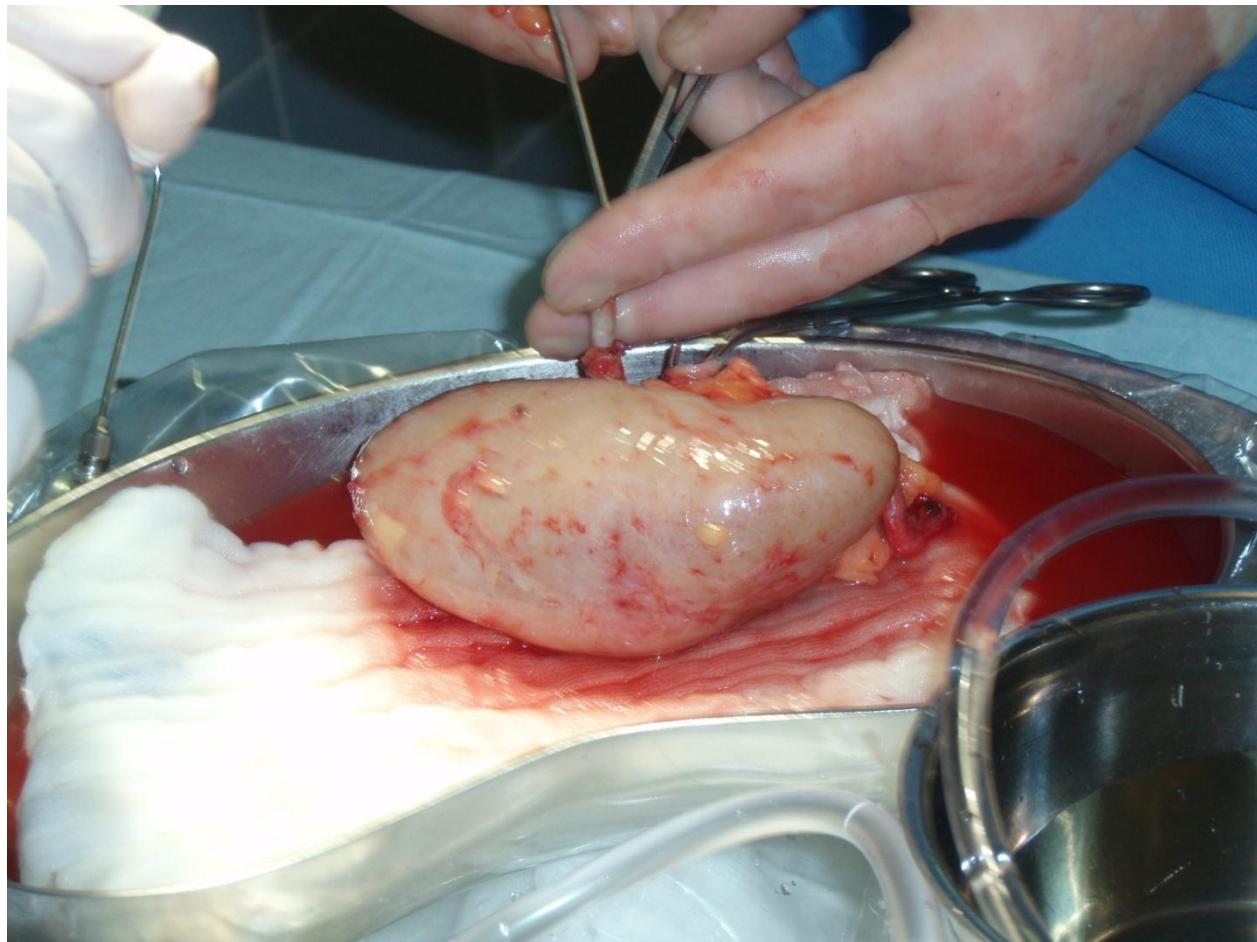
(Abb.3, Mobilisation der Niere aus dem sie umgebenden Fettgewebe)

Sobald das zweite OP-Team den Empfänger vorbereitet hat, werden die dargestellten Gefäße ligiert und hilusnah abgesetzt.

Die Niere wird nun zur Perfusion an eine zweite Einheit abgegeben, welche diese bei 4°C konserviert (Abb.4). Der Wundverschluss erfolgt schichtweise nach Einlage einer Drainage in das Retroperitoneum.

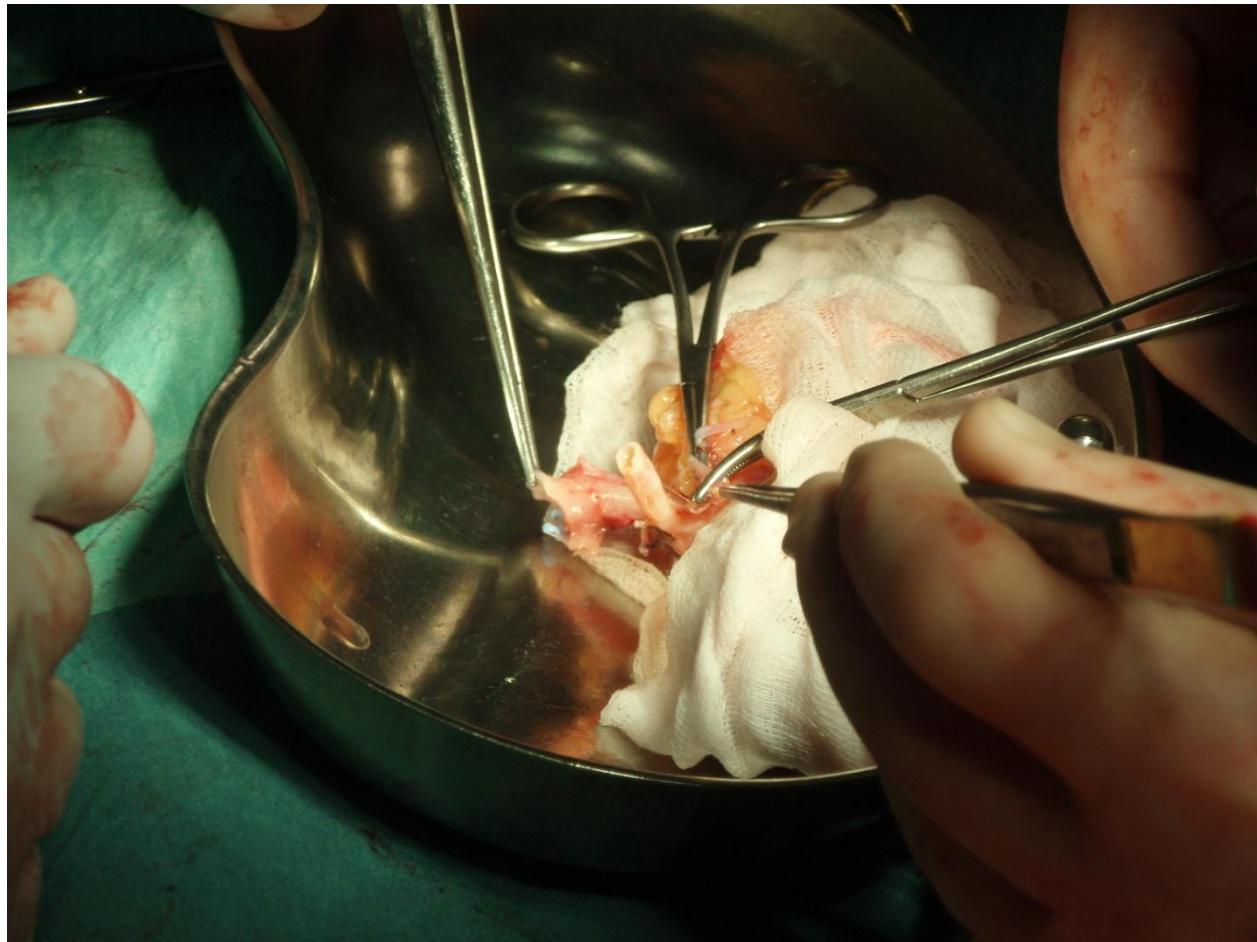
4.2. Präparation des Spenderorgans ex situ

Bei Lagerung in 4°C kalter Kochsalzlösung wird zunächst die Arteria renalis kanüliert (Abb.4). Anschließend folgt die Spülung der Niere mit 2 x 250 ml HTK-Lösung (plus 10000 I.E. Heparin).



(Abb.4, Spülung der frisch entnommenen Niere)

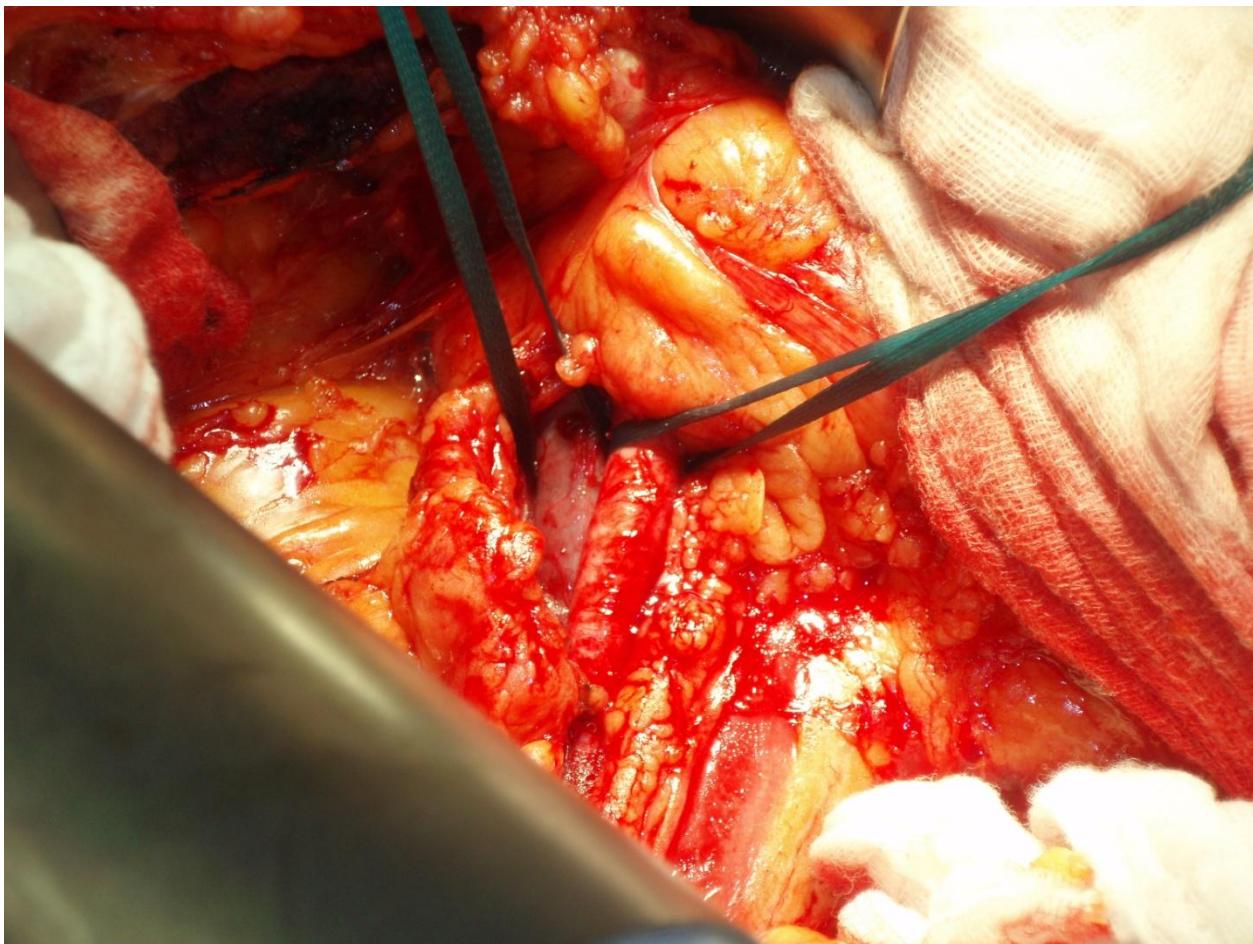
Im Anschluss an die Perfusion erfolgt die Präparation der Arteria und Vena renalis im Nierenhilus. Perirenales Bindegewebe wird nun sauber entfernt. Lymphbahnen werden ligiert und Gefäße auf kleinere Seitenabgänge überprüft, welche ebenfalls ligiert werden (Abb.5).



(Abb.5, Präparation des Nierenhilus am Spenderorgan)

4.3. Techniken der Nierentransplantation

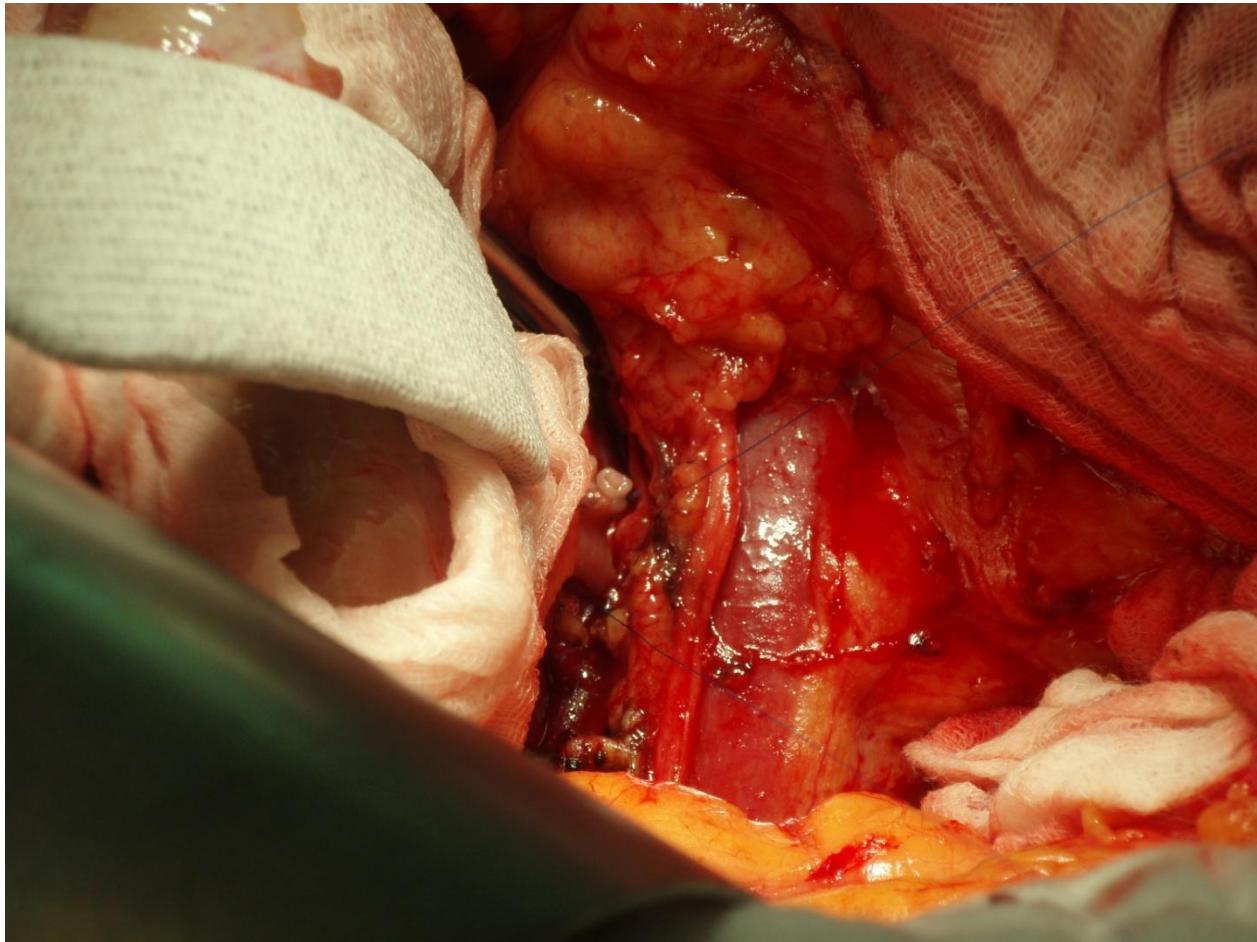
Die Spenderniere wird in das kleine Becken des Empfängers, der Fossa iliaca, übertragen. Die eigenen, normalerweise funktionslosen Nieren werden belassen. Die rechte Spenderniere wird in der Regel in die linke Fossa iliaca, die linke Spenderniere in die rechte Fossa iliaca transplantiert. Bei Zweit-, Dritt- oder Viert-Transplantation wird der Zugang normalerweise seitengleich gewählt. Der Hautschnitt erfolgt bogenförmig über 20 cm Länge von der Symphysenmitte nach craniolateral. Nach Eröffnung des



(Abb. 6: Freipräparation von Vena und Arteria iliaca externa)

Retroperitoneums, Freipräparation der Empfängergefäß (Abb.6) und Spülung des Transplantatbettes wird die Spenderniere aus der Konservierungsflüssigkeit entnommen und unter fortbestehender Kühlung in die Fossa iliaca eingebracht.

Zunächst wird die End-zu-Seit-Anastomose zwischen Vena renalis und Vena iliaca externa durchgeführt, dann folgt die End-zu-Seit-Anastomose zwischen Arteria renalis und Arteria iliaca externa (Abb.7).



(Abb.7, venöse End-zu-Seit-Anastomose)

Vor endgültiger Fertigstellung der arteriellen Naht werden die noch abgeklemmten Spender- und Empfängerarterien gespült, um eventuell vorhandene Luftbläschen zu entfernen.

Nach Beendigung der Gefäß-Anastomosen werden venös und im Anschluss arteriell alle Klemmen entfernt, wonach die Niere rasch natürliche Farbe, Temperatur und Beschaffenheit annimmt. Eventuelle Gefäßundichtigkeiten werden umgehend umstochen, nur in Ausnahmefällen wird Fibrin verwandt. Die Neuimplantation des mit einem Doppel-J-Katheter geschienten Spenderureters wird als intravesikale Ureterozystostomie unter Anlage einer Antirefluxplastik nach Roehl/Passini ausgeführt.

Beim Erwachsenen liegt die transplantierte Niere in aller Regel extraperitoneal. Nach erneuter eingehender Inspektion des Operationsitus, hier gilt der Dichtigkeit der Gefäße und des spannungs- und knickfreien Verlaufs des Ureters besondere Aufmerksamkeit, wird harnblasennah eine weitere Drainage eingelegt und die Bauchdecke schichtweise verschlossen.

In der Regel wird der vor Operation eingelegte Harnblasenkatheter nach ca. 4 Tagen, die Wunddrainage im Mittel nach 2-4 Tagen und der Doppel-J-Katheter nach 6-8 Wochen wieder entfernt.

4.4. Immunsuppressive Therapie

Zur Immunsuppression wurden die Transplantatempfänger je nach Studienzugehörigkeit nach verschiedenen Therapieschemata therapiert.

Die wichtigsten Studien sowie die verwendeten Stoffe werden im folgenden aufgeführt:

- SMART-Studie: Cyclosporin A (CyA), Mycophenolatmofetil (MMF), Antithymozytenglobulin (ATG)/Steroid
- High-Risk: Tacrolimus (FK 506), Mycophenolatmofetil (MMF)
- Ellinger Schema: CyA, Azathioprin (AZA), Urbason, ATG/Simulect

Operationsbegleitend erhielten die Lebendspende-nierentransplantierten Patienten bis einschliesslich 1992 folgendes Therapieschema (Ellinger):

- CyA 3mg/kg/d, Vit.E 10ml sowie eine Tablette Sostril am Abend vor der OP
- Prä-OP: AZA 2mg/kg KG, 250mg Urbason (Vit.C 1000mg, ACC 600mg)
- Intra-OP: ATG 4mg/kg KG, Fenistil Ampulle, Simulect 20mg (Staphylex, Pipril, 1000mg Vit.C und E, 100ml Mannit, 250mg Lasix)

Ab dem ersten postoperativen Tag wird folgende Basistherapie angestrebt (Ellinger):

- CyA 3mg/kg KG/d (Vit. C und E 1000mg, Sostril, Cytotect 2ml/kg, Lasix 10mg/h, Heparin 300 IE/h)

Ab 2005 wurden alle Patienten in Abstimmung zur SMART-Studie immunsuppressiv therapiert:

- CyA 3mg/kg KG, MMF 1g sowie der ATG Hauttest am Vorabend der OP
- Prä-OP: (Pipril, Staphylex), Fenistil, Urbason 500mg
- Intra-OP: ATG 9mg/kg KG, (Vit. C 1000mg, Lasix 600mg, Mannit 100ml, Lasix 250mg)

Ab dem ersten postoperativen Tag wird folgendes Basisschema avisiert (SMART):

- CyA 6mg/kg KG/d morgens und abends, MMF zweimal täglich 1g, Urbason 250mg i.v., Vit. C und ACC jeweils dreimal täglich 500mg i.v., Heparin 150IE/h i.v., Lasix 10mg/h i.v., Sostril zwei Ampullen i.v., Cytotect 2ml/kg i.v.

Bei zu retransplantierenden Hochrisikopatienten (präformierte Antikörper über 30%) wurde folgendes High-Risk-Schema angewandt:

- FK 506 zweimal täglich 0,1mg/kg KG, CellCept 1g, Vit.E 1000mg
- Prä-OP: (Vit. C und E 1000mg, Pipril, Staphylex)
- Intra-OP: Urbason 250mg, Fenistil Ampulle, Simulect 20mg (bei präformierten Antikörper weniger als 30%), Thymoglobulin/ATG/Genzyme 1mg/kg KG bei präformierten Antikörpern von mehr als 30% (Vit. C 1000mg, ACC 600mg, Mannit 100ml, Lasix 250mg i.v.)

Als Basistherapie wurde wie folgt verordnet (High-Risk):

- CellCept 1g, Thymoglobulin/ATG/Genzyme 1mg/kg KG an den Tagen 3 und 5 post-OP (Vit. C 1000mg, ACC 600mg, Sostril Ampulle, Lasix 10mg/h)

4.4.1. Abstoßungstherapie

Kommt es im Verlauf postoperativ zu einem Serumkreatininanstieg von mehr als 25% des Ausgangswertes, ist mit einer akuten Abstoßung zu rechnen. Zunächst werden alternative Ursachen evaluiert. Hierfür werden weiters der FK-Spiegel und die Serumkreatininwerte erhoben, Flüssigkeit bilanziert, eine Ultraschalluntersuchung der Transplantatniere durchgeführt und eine aktuelle Medikamentenanamnese erhoben.

Falls die Abstoßung durch Ausschluss anderer Ursachen wahrscheinlich ist, wird diese bioptisch gesichert und mit einer Stosstherapie von täglich 250 mg Methylprednisolon über drei Tage therapiert. Bei einer steroidresistenten bzw. bioptisch gesicherten Abstoßungsreaktion der Klassifikation BANFF IIA/IIB wird sofort mit Antithymozytenglobulin (ATG) bei einer Dosis von 1,5mg/kg KG über maximal fünf Tage therapiert.

5. Statistik

Die Auswertung der prospektiv erhobenen Daten beinhaltete in einem ersten Schritt die deskriptive Analyse zur Evaluation bestimmter gruppenspezifischer Charakteristika (Test 'frequencies', 'descriptives'). Diese wurden je nach Datenqualität unter Verwendung des Chi-Quadrat Tests bzw. einfaktorieller ANOVA auf Unterschiede zwischen den Gruppen analysiert. Für die Vergleiche zwischen den einzelnen Gruppen (einfache Lebendspende-Transplantation; Gruppe 1 pLR, Transplantation eines postmortal entnommenen Organs nach vorausgeganger Lebendspende; Gruppe 2 sDD, und Lebendspende-Transplantation nach vorausgeganger Transplantation; Gruppe 3 sLR) wurden entsprechend der Datenqualität der Mann-Whitney-U-Test bzw. der Tukey-HSD-Test angewandt. Das Transplantatüberleben wurde als 12-Monats-Überleben tabellarisch und als Kaplan-Meier-Plot dargestellt. Im Rahmen der multivariaten Analyse zur Ermittlung der unabhängigen Einflussgrößen auf das Transplantat- und Patientenüberleben wurde jeweils eine Cox-Regressionsanalyse angewandt. Hierfür wurden alle kontinuierlichen Daten zunächst auf ihre erforderliche Verteilungscharakteristik (Normalverteilung und Linearität) getestet. Danach erfolgte eine Datentransformation, sofern notwendig, zur Linearisierung der Daten entsprechend des Vorschlags von Kay and Little (*Biometrika* (1987), 74, 3, pp. 495-501) durch Ermittlung der Quartilen der Kovariatenverteilung für die Zielgrößen Patienten- und Transplantatüberleben. Die Daten wurden in das Modell der Cox-Regression eingeschlossen, die Ermittlung der signifikanten Einflussgrößen erfolgte mittels Rückwärts-Wald-Statistik. Alle kontinuierlichen Daten sind als Mittelwert \pm

Standardabweichung angegeben. Das Signifikanzniveau wurde bei p-Werten $< 0,05$ angesiedelt. Die Tests wurden mit PASW 18.0 (SPSS Chicago, USA) durchgeführt.

6. Ergebnisse

6.1. Allgemeine Daten

Die Auswertung erstreckte sich über insgesamt 300 Patienten. 24 Patienten wurden aus der Wertung genommen, da sie in anderen Zentren retransplantiert wurden, oder ihr Datensatz nicht zu vervollständigen war. Eine Stratifizierung erfolgte nach der Sequenz der Transplantationen respektive der Retransplantationen:

Gruppe 1: Lebendspende-Nierentransplantat; pLR

Gruppe 2: Kadaverspendetransplantation nach vorausgegangener Lebendspende; sDD

Gruppe 3: Lebenspende-Nierentransplantat als Zweitspende; sLR

Von den insgesamt 300 Transplantationen erhielten 240 primär eine Lebendspende, das entspricht 80,0 %. 11 Patienten erhielten eine Kadavertransplantation nach primärer Lebendspende, was 3,7 % entspricht. 25 Patienten erhielten eine Lebendspende-Retransplantation nach primärer Kadaverspende, das entspricht 8,3 %. Keine Daten zur Ersttransplantation waren bei insgesamt 24, also 8,0 % der Patienten zu erheben, da diese entweder zu weit zurücklag oder der Patient in einem anderen Zentrum transplantiert wurde.

Unter den transplantierten Organen waren 272 Lebendtransplantationen. Unter den Ersttransplantationen, die einer Lebendspende-Nierentransplantation vorausgingen, fanden sich 27 Kadavertransplantationen sowie eine Nierenpankreastransplantation.

244 Patienten wiesen keine Anzeichen einer Organabstoßung, weder akut noch chronisch, auf, bei 55 Patienten kam es akut oder chronisch im Verlauf zur Abstoßung. Falls die Abstoßung durch Ausschluss anderer Ursachen wahrscheinlich ist, wird diese bioptisch gesichert und mit einer Stosstherapie von täglich 250 mg Methylprednisolon über drei Tage therapiert. Bei einer steroidresistenten bzw. bioptisch gesicherten Abstoßungsreaktion der Klassifikation BANFF IIA/IIB wird sofort mit Antithymozytenglobulin (ATG) bei einer Dosis von 1,5mg/kg KG über maximal fünf Tage therapiert.

6,0% der Patienten wurden einfach reoperiert, 2,0% zweifach, 0,3% dreifach und ebenfalls 0,3% vierfach.

Im Laufe der Jahre kam es bei 59 Patienten zu einem irreversiblen Transplantatverlust, 19 Patienten sind im Beobachtungsfenster verstorben.

6.1.1. Allgemeine Charakterisierung der Transplantatempfänger

	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Signifikanz (Test)
Geschlechtsverteilung (M/W)	167/72	6/5	18/8	n.s. (Chi-Quadrat)
Alter (Jahre)	41,80 ± 13,908	39,27 ± 16,578	42,80 ± 13,838	n.s. (ANOVA)
Gewicht (kg)	71,64 ± 16,877	59,50 ± 12,229	63,63 ± 15,306	p=0,048, Gruppe 1 vs. 2 ; n.s., Gruppen 1 vs. 3 und 2 vs. 3; (ANOVA)
Größe (cm)	172,2194 ± 11,66819	167,3636 ± 11,30728	168,5833 ± 10,87045	n.s. (ANOVA)
BMI	23,87 ± 4,0	21,17 ± 3,4	21,94 ± 3,4	n.s. (ANOVA)
Zeit an der Dialyse (Monate)	16,5 ± 18,3	55,8 ± 75,5	32,9 ± 47,2	n.s. (ANOVA)
Restdiurese (%)	58,6	54,5	19,2	p = 0,01 (Chi-Quadrat); p=0,0001, Gruppe 1 vs. 3; p=0,034, Gruppe 2 vs. 3; n.s. Gruppe 1 vs. 2; (Mann-Whitney-U-Test)
Restdiurese (ml)	643,98 ± 911,898	799,09 ± 1287,373	204,00 ± 497,896	P<0,0001; Gruppe 1 vs. 3 n.s. Gruppen 1 vs. 2 und 2 vs. 3; (ANOVA)

(Tab. 1: Gruppenvergleich)

Das Alter der Empfänger liegt im Mittel bei $41,0 \pm 14,2$ Jahren [Range 6-70]. Das mittlere Gewicht der Empfänger liegt bei $69,75 \pm 17$ kg [Range 8-119]. 68,7% der Empfänger sind männlich, 31,3% der Empfänger weiblich. Bezuglich dieser Kriterien ergibt sich kein statistischer Unterschied.

Für 86,0% war es die erste, für 11,0% die zweite, für 2,0% die dritte und für 1,0% die vierte Transplantation. Unter den retransplantierten Patienten befinden sich elf weibliche und neunzehn männliche Patienten.

Mit 19% die häufigste Ursache für die Notwendigkeit einer Nierentransplantation ist die Glomerulonephritis, gefolgt von der IGA-Nephritis und der familiären Zystenniere.

In der Gruppe 3 ist der prozentuale Anteil von 24% an Patienten mit Restdiurese am niedrigsten. Demgegenüber hatten in Gruppe 1 58% der Patienten und 54 % in Gruppe 2 eine Restdiurese ($p= 0,005$).

Das Körpergewicht war bei Erstrtransplant-Empfängern mit durchschnittlich 71,6 kg signifikant höher ($p=0,048$) als nach vorausgegangener Lebendspendetransplantation (59,5 kg). Letztere Patienten wiesen kaum einen Unterschied zu Gruppe 3 (63 kg) auf. Interessanterweise war trotz der absoluten Datenunterschiede des Körpergewichts der BMI in den einzelnen Gruppen in der ANOVA nicht signifikant verschieden.

Eine akut-tubuläre Nekrose als Äquivalent zu einer Transplantat-Dys- oder Non-Funktion, definiert als Hämodialysepflicht innerhalb der ersten Woche nach Transplantation, trat bei 27 Patienten auf.

Das Eskalationsschema bei Abstoßung beinhaltete die Gabe von Kortikosteroiden, bei refraktärem Verlauf, ATG für 5 Tage, und falls dann immer noch kein therapeutischer Erfolg zu erkennen war, OKT3 für 5d.

47,3% der transplantierten Patienten waren vor Operation anurisch, eine Restdiurese lag bei insgesamt 52,7% der Patienten vor.

6.1.2. Subgruppenvergleiche

Zwischen den einzelnen Gruppen, als Erst-Empfängern eines Lebendspende-Nierentransplantats (Gruppe 1, pLR) und Empfängern eines Lebendspende-Nierentransplantats nach Kadaverspende (Gruppe 3, sLR) und Empfängern eines Kadaver-Transplantates nach vorausgegangener Lebendspende (Gruppe 2, sDD) zeigten sich, im Sinne der Fragestellung, deutliche Unterschiede.

6.1.2.1. Immunologie

Die vor der Transplantation bestimmten präformierten HLA Antikörper lagen im Mittel in Gruppe 2 (13,73%) signifikant höher als in beiden Vergleichsgruppen (1,03%:Gruppe 1, 4,52%:Gruppe 3, $p=0,003$ [1 vs. 3] und 0,004 [2 vs. 3]). Auch nach Lebendspende vor erneuter Transplantation lagen die präformierten Antikörper signifikant höher ($<0,0001$ [1 vs. 2]).

	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Signifikanz (Test)
PRA absolut	$1,02 \pm 5,465$	$13,73 \pm 16,787$	$4,52 \pm 10,284$	$p < 0,001$, Gruppe 1 vs. 2; $p = 0,003$, Gruppe 1 vs. 3; $p = 0,004$, Gruppe 2 vs. 3;
PRA > 30% (%)	1,3	27,3	3,8	$p < 0,0001$ (Chi-Quadrat)
Abstoßung (%)	18	36,4	30,8	n.s. (Chi-Quadrat)
Missmatches (Mittelwert)	$3,27 \pm 1,53$	$2,7 \pm 2,31$	$2,31 \pm 1,49$	$p = 0,014$, Gruppe 1 vs. 3; n.s. Gruppen 1 vs. 2 und 2 vs. 3; (ANOVA)

(Tab.2: Abstoßung prozentual im Gruppenvergleich)(



(Tab.3: Präformierte HLA-Antikörper Gruppe 2, Gruppe 1, Gruppe 3)

Die Prozentverteilung der Klassifikation nach BANFF der biopsiegesicherten Abstoßung war wie folgt:

Spalte B: BANFF 3: 7%

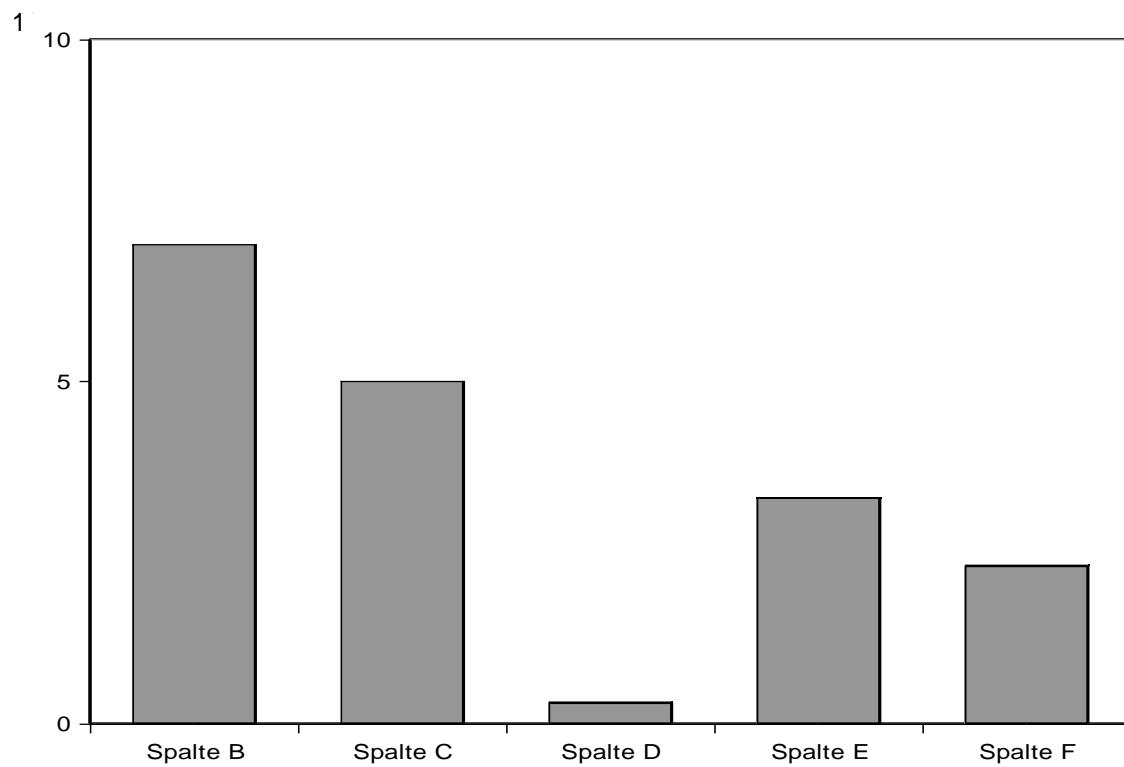
Spalte C: BANFF 4 1a: 5%

Spalte D: BANFF 4 1b: 0,3%

Spalte E: BANFF 4 2a: 3,3%

Spalte F: BANFF 4 2b 2,3%

(Tab. 4: Prozentverteilung der BANFF-Klassifikation)



6.1.2.2. Immunsuppressive Therapie

262 Patienten erhielten eine Cyclosporin A basierte Immunsuppression, lediglich 34 Patienten bekamen FK 506 initial nach Transplantation. Die am häufigsten verwendeten Immunsuppressiva-Regime waren Cyclosporin A (CyA) – Azathioprin (AZA) – Antithymozytenglobulin (ATG) (n=102), CyA – AZA – Basiliximab (Simulect) – ATG (n=20), CyA – ATG (n=18), CyA – Mycophenolatmofetil (MMF) – ATG (n=20), CyA - MMF (n=15), CyA - MMF - IL-2 Rezeptor-Antagonist (IL2Ra) - ATG (n=18), CyA - ATG (n=18) und FK 506 – MMF – IL2Ra – ATG (n=13).

In Gruppe 1 wurden entsprechend des hohen prozentualen Anteils der Erst-Lebendspendetrasplantationen in den früheren Jahren des Beobachtungszeitraumes mehr Patienten mit Azathioprin behandelt, später erfolgte dann die Behandlung in erster Linie mit MMF. Im Rahmen der SMART-Studie wurde die herkömmliche Immunsuppression mit Cyclosporin A (CyA) gegenüber einem Kollektiv verglichen, bei welchem CyA durch Basiliximab ersetzt wurde. Ziel war die Untersuchung einer möglichen positiven Auswirkung auf Langzeittransplantatüberleben und -funktion bei geringerer Nephrotoxizität. Dementsprechend wurde im späteren Beobachtungszeitraum häufiger Basiliximab eingesetzt.

Antiproliferative Mediaktion	Gruppe			Gesamt	
	1	2	3		
Azathioprin (AZA)	Anzahl	131	1	3	135
	% innerhalb der Gruppen	68,6%	9,1%	12,0%	59,5%
Mycophenolatmofetil (MMF)	Anzahl	54	9	21	84
	% innerhalb der Gruppen	28,3%	81,8%	84,0%	37,0%
MYFORTIC (MPA)	Anzahl	6	0	0	6
	% innerhalb der Gruppen	3,1%	,0%	,0%	2,6%
RAPAMUNE (Sirolimus)	Anzahl	0	1	1	2
	% innerhalb der Gruppen	,0%	9,1%	4,0%	,9%

(Tab. 6: Gruppenvergleich antiproliferative Medikation)

Die Induktionstherapie umfasste ATG, Basiliximab/ATG, Basiliximab, OKT3, Antilymphozytenglobuline (ALG) oder Daclizumab.

Hier reflektierte sich anhand der anteiligen Zahlen bzgl. der verwendeten Substanzen die Umsetzung der jeweiligen Standardprotokolle. Bei Retransplantationen kam daher deutlich häufiger die Kombination von ATG/ALG plus Basiliximab oder auch Basiliximab alleine zum Einsatz als bei Ersttransplantationen.

Induktionstherapie		Gruppen			Gesamt
		1	2	3	
Antithymozy tenglobulin (ATG)	Anzahl	157	2	14	173
	% innerhalb der Gruppen	70,1%	18,2%	53,8%	66,3%
Basiliximab ATG	Anzahl	57	5	6	68
	% innerhalb der Gruppen	25,4%	45,5%	23,1%	26,1%
Basiliximab	Anzahl	5	3	1	9
	% innerhalb der Gruppen	2,2%	27,3%	3,8%	3,4%
Daclizumab	Anzahl	0	0	2	2
	% innerhalb der Gruppen	,0%	,0%	7,7%	,8%
OKT3	Anzahl	4	0	0	4
	% innerhalb der Gruppen	1,8%	,0%	,0%	1,5%
Antilymphozy tenglobuline (ALG)	Anzahl	1	1	3	5
	% innerhalb der Gruppen	,4%	9,1%	11,5%	1,9%
Gesamt	Anzahl	224	11	26	261
	% innerhalb der Gruppen	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

(Tab. 7: Verteilung der eingesetzten antiproliferativen Substanzen im Rahmen der verwendeten Induktionsprotokolle)

6.1.2.3. Einflussgrößen auf die frühe Transplantatfunktion

	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Signifikanz (Test)
Daydrop (Tage)	1,74 ± 3,860	1,20 ± 1,135	5,72 ± 16,622	n.s. (ANOVA)
ATN (%)	6,3	0	19,2	p = 0,38 (Chi-Quadrat); p < 0,018, Gruppe 1 vs. 3; n.s. Gruppe 1 vs. 2 und 2 vs. 3; (Mann-Whitney-U-Test)
Re-Operationen (%)	11,8	0	0	n.s. (Chi-Quadrat)
Kreatinin n. 3 Monaten (mg/dl)	1,7333 ± 1,02769	1,6700 ± 0,83673	2,0760 ± 2,16415	n.s. (ANOVA)
Kreatinin n. 6 Monaten (mg/dl)	1,7300 ± 0,91664	1,7010 ± 0,72954	2,1087 ± 1,50813	n.s. (ANOVA)
Kreatinin n. 12 Monaten (mg/dl)	1,9175 ± 1,28780	2,6300 ± 2,34855	2,3895 ± 2,24857	n.s. (ANOVA)
Kreatinin Clearance n. 3 Mon. (ml/min)	60,7 ± 19,5	53,9 ± 23,0	49,9 ± 23,2	p = 0,029 Gruppe 1 vs. 3; ns. Gruppe 1 vs. 2 und 2 vs. 3; (ANOVA)
Kreatinin Clearance n. 6 Mon. (ml/min)	58,8 ± 16,7	52,4 ± 23,8	49,7 ± 19,8	p = 0,046 Gruppe 1 vs. 3 ns. Gruppe 1 vs. 2 und 2 vs. 3 (ANOVA)
Kreatinin Clearance n. 12 Mon. (ml/min)	55,7 ± 17,5	43,5 ± 22,8	48,2 ± 20,8	n.s. (ANOVA)

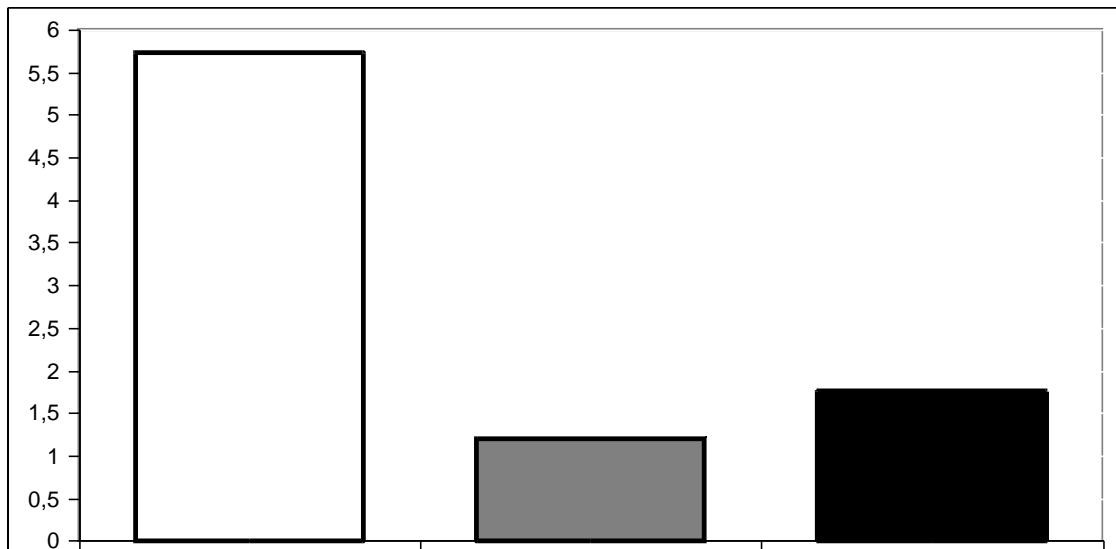
(Tab.8: Indikatoren der frühen Transplantatfunktion und chirurgische Komplikationen)

Day drop (=Tag des Kreatininabfalls (>10%)) war in Gruppe 3 mit 5,72 Tagen deutlich später als in Gruppe 2 mit 1,2 Tagen und 1,74 Tagen in Gruppe 1.

Die Unterschiede waren jedoch nicht statistisch signifikant.

Insgesamt war in dieser Gruppe auch die Kreatininclearance zu allen gemessenen Zeitpunkten statistisch signifikant schlechter.

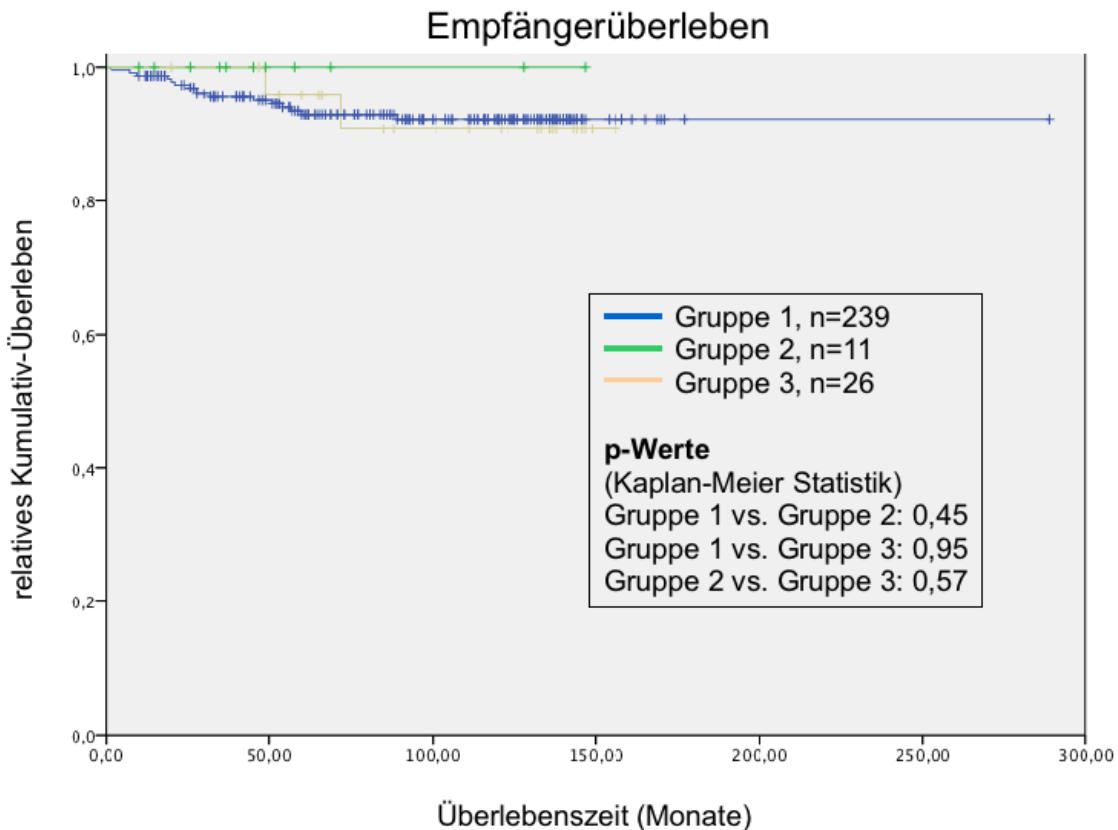
Keine Unterschiede fanden sich bezüglich des Alters, der Körpergröße und im postoperativen Verlauf zwischen den Kreatininwerten in Monat 3, 6 und 12 zwischen den drei Gruppen.



(Tab. 9: Unterschiede Daydrop Gruppe 3, 2 und 1)

Eine akute tubuläre Nekrose (ATN) trat signifikant häufiger in Gruppe 3 mit 20% gegenüber 6,3 % in Gruppe 1 und 0% in Gruppe 2 auf.

6.1.2.4. Empfängerüberleben

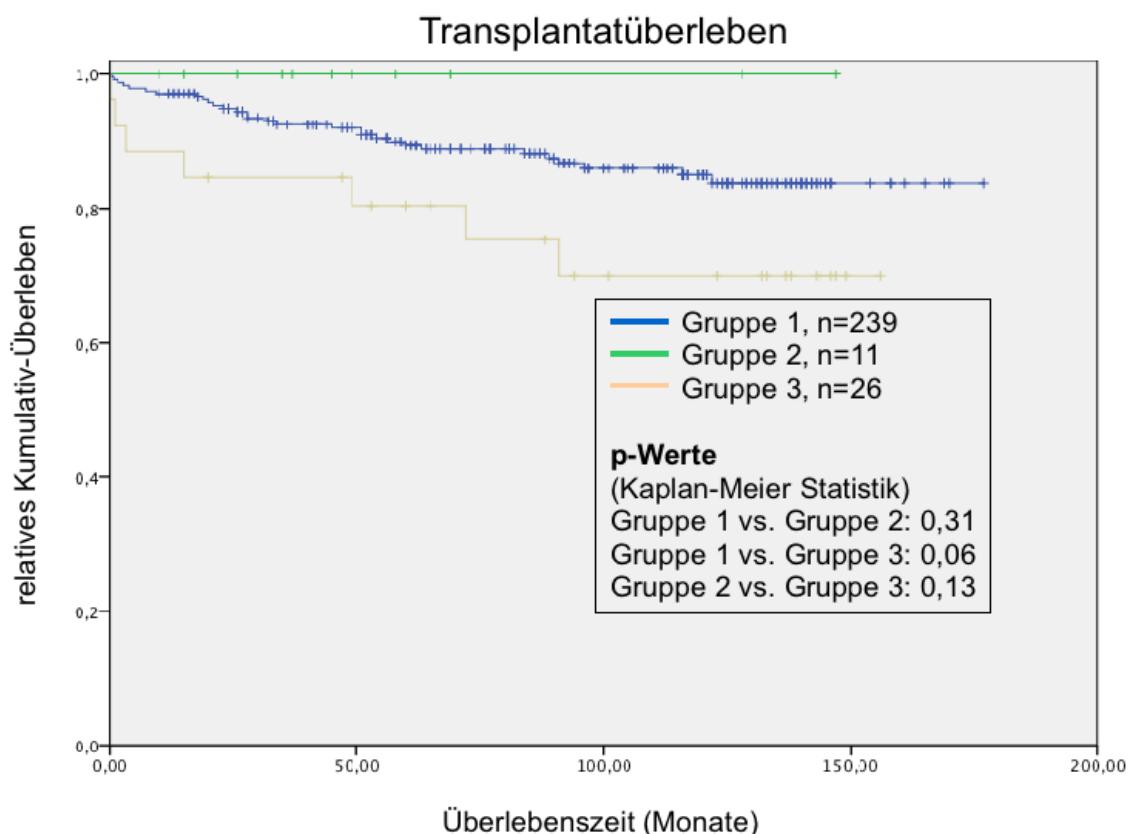


(Tab. 10: Empfängerüberlebenszeit)

Die Kaplan Meier – Darstellung mit LogRank- Überprüfung der Unterschiede zwischen den Gruppen ergab über den gesamten Zeitraum der Beobachtung keinen Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen. Allerdings variierten die Beobachtungsintervalle und Patientenzahlen in den einzelnen Gruppen, so dass zur besseren Übersicht die 5- und 10-Jahre-Überlebensraten betrachtet wurden. Hier zeigte sich ein prozentuales Überleben von 93% bzw. 92,3% (Gruppe 1), 100% (Gruppe 2) zu beiden Zeitpunkten und von 95,8% bzw. 90,8% in Gruppe 3.

6.1.2.5. Transplantatüberleben

Deutlicher stellten sich die Unterschiede bei der Analyse des Transplantatüberlebens dar. Allerdings konnte in der Log-Rank-Statistik kein signifikanter Unterschied festgestellt werden, wenngleich ein klarer Trend zwischen den Gruppen 1 und 3 bezüglich des Transplantatüberlebens vorlag ($p=0,056$).



(Tab. 11: Transplantatüberleben)

Die jeweiligen zugehörigen 5- bzw. 10-Jahresüberlebensraten lagen bei 89,4 bzw. 85% (Gruppe 1), 100% (Gruppe 2) zu beiden Zeitpunkten und 80,4 bzw. 70% (Gruppe 3).

6.1.2.6. Multivariate Analyse

Nachdem mittels Log-Rank-Test kein wegweisender Unterschied zwischen den Gruppen identifizierbar war, jedoch Trends im Transplantat-Überleben der Empfänger beobachtbar waren, wurde mittels Cox-Regression in einem Rückwärts-Wald-Modell der Einfluss verschiedener Größen sowohl auf das Empfänger- als auch auf das Transplantatüberleben verifiziert.

Hierbei zeigte sich, dass die Dauer der Dialyse vor Transplantation und das Alter der Empfänger allenfalls tendenziell als Risikofaktoren (Tabelle Einflussgrößen auf Transplantat) für einen Transplantatverlust feststellbar waren. Kein Einfluss war für die Risikofaktoren der Gruppenzugehörigkeit, der Missmatches, dem Geschlecht, dem Ereignis einer Abstoßung, einer ATN, der Reoperationspflicht, dem body mass Index (BMI) der Empfänger oder der Dauer der Dialyse vor Transplantation festzustellen.

6.1.2.7. Ergebnisse der multivariaten Analyse mittels Cox-Regression

Variable	Signifikanz	Exp (B)
Transplantatüberleben		
PRA >30%	0,63	4,327
Empfänger-Alter	0,64	1,028

(Tab.12: Cox-Regression Transplantatüberleben)

Für das Risiko der Empfänger zu versterben, existierten in unserem Kollektiv keine eindeutig signifikanten Risikofaktoren.

7 Diskussion

7.1. Diskussion der Fragestellung

Die Fragestellung der vorliegenden Arbeit bestand in der Überprüfung des postoperativen Ergebnisses in Abhängigkeit von der Sequenz – Nierenlebendspende postmortale Nierentransplantation. Die Gesetzgebung schlägt zum einen vor, immer eine Lebendspende zu realisieren, wenn dies unter gegebenen Rahmenbedingungen möglich ist, bzw. diese der postmortalen Nierentransplantation vorzuziehen. Dennoch ist die Sequenz der Transplantationsabfolge bei Wiederholungstransplantation im Kontext der Lebendspendetransplantation bislang in Studien kaum adressiert worden [44]. Unklar ist insbesondere, inwieweit die Empfänger eines Zweittransplantats tatsächlich einen Vorteil bezüglich des Transplantatüberlebens besitzen, wenn die erste Transplantation eine Lebendspendetransplantation war [29, 30].

Anders formuliert, könnte einem Patienten auf der Warteliste geraten werden, eine Lebendspende aufzuschieben und auf ein passendes postmortales Organ zu warten, um ein Lebendspende-„Reserveorgan“ zur Verfügung zu haben, wenn das erste Organ versagen sollte [29, 30].

In der Literatur zeichnet sich in einigen Arbeiten ab, dass der Verlauf bei Nierenlebendspendetransplantation signifikant besser ist [8, 42, 45]. So zeigt die

UNOS renal transplant registry einen deutlichen Trend in Richtung Lebendspendetransplantation vor dem Hintergrund einer zunehmenden Spenderorganverknappung und einem signifikant besseren Langzeitüberleben [46-52]. Das Zehnjahretransplantatüberleben in der Gruppe der nach postmortaler Nierentransplantation lag bei 38% im Erhebungszeitraum von 1988 bis 2000, während die Gruppe der Lebendspendeniertransplantierten doch ein Überleben von bis zu 57% aufwiesen. Im Falle der Retransplantation scheint das Ergebnis nach Lebendspendetransplantation ebenfalls besser zu sein. In der Erhebung von Cecka JM zeigen sich 5-Jahres-Überlebensraten von 66, 58 und 52%, nach einer, zwei und mehr Kadaver-Retransplantationen [52]. Im Vergleich hierzu zeigt sich bei Lebendspende-transplantationen für denselben Zeitrahmen ein Überleben von 67, 66 und 59%. Noch bessere Zahlen konnten bei konsequentem HLA-Matching erreicht werden. Auschlaggebend waren in der gleichen Arbeit das Spender- bzw. das Empfängeralter und ethnische Herkunft des Empfängers.

Hieraus lässt sich natürlich keine Empfehlung zum Aufschieben einer Lebendspendeniertransplantation ableiten. Dennoch lässt sich sagen, dass bei guter Selektion, insbesondere bei Fokus auf das HLA-DR-Matching, und möglichst frühzeitiger Transplantation sowie kurzer kalter Ischämiezeit ein gutes postoperatives Ergebnis zu erwarten ist. Zieht man jedoch in Betracht, dass die Wartezeit ein erhöhtes Risiko für eine Erkrankung des Spenders darstellt bzw. das höhere Spenderalter ein Risikofaktor für ein Transplantatverlust darstellt, so muss die individuelle Entscheidung im Einzelfall genau überprüft werden.

Prinzipiell sollte daher immer das am schnellsten zur Transplantation zur Verfügung stehende Organ transplantiert werden [17, 22, 23, 25, 31, 53-55]. Da hier jedoch lediglich auf den Zeitpunkt einer Lebendspendetransplantation Einfluss genommen werden kann, sollte darauf hingewiesen werden, dass das postoperative Überleben mit steigender Dauer am Nierenersatzverfahren konsekutiv schlechter wird [17, 30, 53, 55, 56].

7.2. Diskussion der Methodik

Es handelt sich bei der vorliegenden Arbeit um eine retrospektive Auswertung prospektiv erfasster Daten mit einer Fallzahl n=300. Die Erhebung erfolgt über den Zeitraum von 1979 bis 2008 mit einem Stichtag der Nachbeobachtung am 31.12.2009. Somit liegt mindestens ein einjähriges Nachbeobachtungsintervall für alle Patienten vor. Hierdurch ist das Intervall, in dem technische Komplikationen und die große Mehrzahl an immunologischen und infektiologischen Ereignissen eintreten, nachbeobachtet worden [30]. Somit ist bei einer Gesamtzahl von 300 Patienten zumindest bezüglich des Gesamtrisikos für das Transplantatüberleben und das Patientenüberleben eine valide Aussage zu treffen.

Die Analyse der Subgruppen für die Vergleiche zwischen den verschiedenen Transplantationssequenzen (Lebenspende alleine, Lebenspende als Zweittransplantation bzw. postmortaler Transplantation nach vorausgegangener Lebendspendetransplantation) ist mit einer Fallzahl von 240, 11 und 25 im Vergleich sicherlich kritisch anzusehen. Allerdings reflektiert die Zahl das Volumen unseres Zentrums, und abgesehen davon auch die aktuelle Notwendigkeit einer Re-Transplantation im Zusammenhang mit Lebendspende-Transplantationen. Auch in der gegenwärtigen Literatur finden sich diesbezüglich wenig Anhaltspunkte zur zentralen Fragestellung.

Die Analyse der Studie muss zwangsläufig durch die vorgegebene Fragestellung retrospektiv erfolgen, schließlich wäre eine randomisierte Studie unter den gegebenen Bedingungen nicht nur unmöglich, sondern auch illegal, da sie die Entscheidungsfreiheit

zur Lebendspende in drastischer Weise beeinflussen würde. Dennoch ist eine Analyse in der hier aufgezeigten Weise zur Erfüllung einer umfassenden Aufklärungspflicht gegenüber den Patienten äusserst wichtig.

Eine retrospektive Analyse wird häufig mit einer verminderten wissenschaftlichen Aussagekraft in Verbindung gebracht [57]. Hierzu muss entgegnet werden, dass aufgrund der oben genannten Argumente die Evidenzlevel in der besagten Fragestellung niemals höher als 2 liegen können. Des weiteren zeigt die Durchführung kontrolliert randomisierter Studien mit dem Anspruch einer prospektiven Datenerfassung, dass nach der Randomisierung die Datenerfassung gerade bei langfristigen Beobachtungsintervallen ebenfalls häufig retrospektiv erfolgt, da die Kommunikation studienrelevanter Verlaufsdetails gelegentlich aus Unwissenheit, häufig jedoch aus Lethargie und Ignoranz gegenüber klinischen Studien limitiert wird und bleibt. Die vorliegende Datenanalyse ist über die Erfassung durch nicht primär in der klinischen Versorgung der Patienten eingebundene Mitarbeiter des Transplantationszentrums der Ludwig-Maximilians-Universität erfolgt. Dies bedeutet, dass hierdurch eine emotional unbelastete Erfassung durch unvoreingenommene Fachkräfte möglich war. Demgegenüber bleibt gerade bei „IT“ oder „Pharma-driven Clinical Trials“ immer ein gewisses „Styling“ der Daten zu befürchten, die den Interessen von Sponsoren oder Hauptprüfern gerecht werden sollen.

Ein weiterer kritischer Punkt retrospektiver Analysen ist die Möglichkeit lückenhafter Dokumentation. Durch die zeitnahe Erfassung in der Patientendatenbank der Klinik speziell bei diesem Patientengut, die alleine schon durch die zwingende Selbstkontrolle im sensibelsten Bereich chirurgischer Behandlung erforderlich ist, ist dieses Argument

weitestgehend zu entkräften. Die Datenlücken belaufen sich auf einzelne sporadische Fälle, die Gesamtzahl an Fällen in der statistischen Analyse wurde hierdurch nicht beeinflusst.

Im Sinne eines „Benchmarkings“ zur Überprüfung der Ergebnisplausibilität stehen lediglich in geringem Umfang Studien zum Vergleich zur Verfügung. Die Tatsache, dass die gegenwärtige Datenanalyse in der multivariaten Analyse keine signifikanten Einflussgrößen auf das Transplantat und Empfängerüberleben auswies, lässt jedoch vermuten, dass die Fallzahl in den einzelnen Subgruppen eventuell niedrig liegt, zum anderen aber auch die Anzahl der tatsächlich eingetretenen absoluten Anzahl an Transplantatverlusten und Todesfällen relativ gering war, so dass klare Ergebnisse in multivariaten Analysen eventuell gar nicht erwartet werden dürften. Die nicht-lineare Verteilung der Werte einzelner Variablen ist ein durchaus bekanntes Phänomen bei biologischen Daten. Um dem Problem bei den multivariaten Analysen zu entgegnen, wurden die Daten nach einem Linearisierungsmodell nach Kay and Little linearisiert (Hartl et al.).

Zusammengefasst stand in der Studie eine durchaus hohe Gesamtzahl an Patienten zur Analyse zur Verfügung, bei jedoch geringer Anzahl an Endpunkten, was letztlich nur univariat eine schlüssige Ergebnisinterpretation zulässt.

Statistik: univariat und multivariat, multivariat mit Cox-Regression nach Linearisierung entsprechend der Linearisierungsmodelle von Kay and Little.

7.3. Diskussion der Ergebnisse

Die Ergebnisse bei Nierentransplantationen haben sich in den letzten Jahrzehnten deutlich verbessert. Insbesondere wurden die immunsuppressiven Protokolle hinsichtlich des sinnvollen Einsatzes der Immunsuppressiva grundlegend verbessert, hier ist anzumerken, dass auch die Einstellung und der Nachweis der Spiegelgrenzen labortechnisch deutlich besser darzustellen sind. Neben deutlich verbesserten und moderneren Medikamenten in der Immunmodulation, sind die Erkenntnisse in der Immunologie ein wichtiger Faktor in der Verbesserung der Lebensqualität und der Überlebensraten [58-60]. Auch wurde mit zunehmenden Fallzahlen die Bedeutung von Infektionen, besonders durch CMV, erkannt, deren Auftreten durch effektivere Behandlungsmethoden erheblich verringert werden konnte [61]. Zusätzlich ist auch deren Nachweis durch sensitivere und spezifischere Labormethoden leichter und häufiger geworden [55]. Durch den Einsatz moderner Nierenersatztherapieverfahren und ein eingehendes Screening vor Transplantation befinden sich die Empfänger zum Zeitpunkt der Transplantation in einem besserem klinischen Zustand.

Gute Erfolge ließen sich dadurch bei der Kadaverspendetransplantation erzielen. Limitierend wirkt sich hierbei jedoch nach wie vor die Wartezeit an der Dialyse aus, hierzu existieren klare Studiendaten, die einen negativen Einfluss auf das Überleben der Empfänger nach der Transplantation belegen [22, 62]. So zeichnet sich ab, dass die Wartezeit bis zur Transplantation mit der Überlebensrate post transplantationem indirekt proportional korreliert. Statistisch zeigt sich mit einer Verlängerung der Zeit an der

Dialyse eine Steigerung der Notwendigkeit zur Zweit- oder Mehrfach-Transplantation [22, 31].

Einen möglichen Ausweg bietet hierbei die Lebendnierentransplantation. Allerdings steht nicht für jeden Transplantatempfänger unmittelbar ein Lebenspender zur Verfügung, so dass vor dem Hintergrund mehrfach notwendiger Transplantationen bei einem Empfänger jüngeren Alters die Frage nach Risikokonstellationen und den Ergebnissen in Abhängigkeit von der Sequenz der Transplantationen im Zusammenhang mit einer Lebendspendetransplantation immer höhere Relevanz besitzt. Empfänger von Lebendnieren spenden haben eine längere Lebenserwartung sowie bessere Ergebnisse bezüglich der Transplantatfunktion gegenüber der Kadavertransplantation [36, 63, 64]. Dies wurde zunächst der HLA-Kongruenz zugeschrieben, da die Mehrzahl der Lebendspenden von Verwandten stammte. Aufgrund des Organmangels, der breiteren Akzeptanz und der verbesserten Immunsuppressionstherapie hat in den letzten Jahren die Zahl der Nierenlebendspenden mit unverwandten Spendern deutlich zugenommen. Als Konsequenz stieg auch das Risiko für Abstoßungen. 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 I 40,9%, in Gruppe II 0%, 3-4 Mismatches in Gruppe I 52,3%, in Gruppe II 56,8%, 5-6 Mismatches in Gruppe I 6,8% und in Gruppe II 43,2%. Es zeigt sich also erwartungsgemäß, dass zwischen verwandten Transplantations-Paaren in der Regel weniger Mismatches bestehen als bei nicht-verwandten. Es zeigten sich in der aktuellen

Analyse jedoch keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Anzahl der Mismatches auf Transplantatüberleben und -funktion sowie auf das Auftreten von Rejektionen und dem Patientenüberleben zu den Beobachtungszeitpunkten 5 bzw. 10 post transplantationem. In mehreren Studien zeichnete sich ab, dass Empfänger nichtverwandter Spende ähnliche Ergebnisse erzielen, wie jene von nicht HLA-identischen Empfängern einer verwandten Lebendspende [65, 66]. In mehreren Studien ist zu sehen, dass auch bei fehlender oder nur geringer Übereinstimmung im HLA-Matching sehr gute Transplantatüberlebenszeiten erzielt werden konnten [67-69].

Hypothetisch sind die Ursachen für ein besseres postoperatives Ergebnis im Rahmen der Lebendnierentransplantationen wohl im Prozedere selbst zu suchen:

- Evaluation des Spenders
- Bessere Kompatibilität (HLA Matching)
- elektiver Eingriff
- idealer Zeitpunkt
- kurze kalte Ischämiezeit
- minimale Reperfusionsschäden
- einfachere operative Gegebenheiten

Probleme zeichnen sich jedoch nun im Hinblick auf verbessertes Transplantat- und Patientenüberleben zunehmend im langen Verlauf ab. Durch lange Verläufe verlängern sich zunehmend die Einnahmezeiten von Immunsuppressiva und damit konsekutiv die

verbundenen Risiken einer opportunistischen Infektion oder einer malignen Erkrankung [70, 71].

Als Beispiel sei hier die Gabe von T-Zell-depletierenden Antikörpern gegeben, welche in mehreren Studien mit einer erhöhten Rate von opportunistischen Infekten und malignen Tumoren [72] einhergeht; so zeigt die Gabe von IL-2R Antikörpern in einigen Studien einen signifikanten Vorteil bezüglich der Abstoßungsinzidenz bei unverwandter Lebendspende [73, 74]. In weiteren Studien wurde trotz des sich abzeichnenden erhöhten Risikos sekundärer Infektionen und malignen Neoplasien unter IL-2R Antikörper-Therapie die Empfehlung zur Übernahme von CD25-Antikörpern wie Basiliximab in die Induktionsschemata gegeben [74].

In der vorliegenden Arbeit fanden sich in immerhin knapp 28% der Ersttransplantationen IL-2R Antikörper im Induktionsschema. Wegen des guten Ansprechens bei Abstoßungen fanden sich in fast dreiviertel der Induktionsschemata Gruppe 2 (Lebend- nach Lebendspende: 72,8%) und gut 35% der 3. Gruppe IL-2R Antikörper.

Daneben sei zudem erwähnt, dass in einigen der vorliegenden Studien eine erhöhte Abstoßungsrate unter Empfängern afroamerikanischer Herkunft zu erkennen ist [56, 75-80]. Das Ergebnis bezüglich akuter Abstoßungsreaktion sowie Langzeitüberlebensrate ist aus bisher nicht evaluierten Gründen insgesamt signifikant schlechter.

Im Hinblick auf die Zielgröße Transplantatverlust bzw. Transplantatüberleben ergab die Untersuchung, auch aus in Kapitel 6.2 erläuterten Gründen, keine signifikanten Unterschiede zwischen Gruppe I, II und III für einen Zusammenhang zwischen

Transplantatverlust und den Merkmalen Empfängeralter, HLA-Mismatches, Dialysepflichtigkeit praे transplantationem, Blutgruppenidentität und dem Auftreten von Infektionen.

In der multivariaten Analyse zeichnete sich für die Einflussgrößen Dialyse praे transplantationem und Empfängeralter allenfalls eine negative Tendenz für Transplantat- und Empfängerüberleben ab. Der Grund hierfür ist vielleicht in der geringen Fallzahl der Patienten, die einer Lebendtransplantation nach Kadaverersttransplantation zugeführt wurden, zu suchen.

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 [36], 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 [17, 81] berichten bezüglich des Transplantatüberlebens von besseren Langzeitergebnissen bei präemptiver Transplantation. 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% (n=15) der Patienten präemptiv transplantiert wurden und daher die Fallzahl im Bezug auf das gesamte Patientenkollektiv zu gering ist, zum anderen realisiert sich der

Vorteil, wie in Studien [17] belegt, in voller Ausprägung erst ab 10 Jahre post transplantationem.

In der größten bisher angelegten Studie bezüglich Langzeittransplantüberleben wurde die Nierenkadaverspende und Nierenlebendspende von Spendern über 55 Jahren mit denen jüngerer Spender verglichen. So zeigte Kerr SR ein signifikant schlechteres Outcome bei Spendern über 55 Jahren im Falle der Kadaverspende [82]. Im Zehnjahres-Überleben konnte bei der Nierenlebendspende mit Spendern über 55 Jahren im Vergleich zu jüngeren Spendern mit 93% zu 94% kein gravierender Unterschied gezeigt werden. Kam es jedoch zu einer oder mehrerer akuter Abstoßungen, fielen die Werte auf 39% bei über 55jährigen Spendern vs. 54% bei jüngeren. Insgesamt wurden im Zeitraum vom 01.01.1985 bis zum 31.12.1995 1126 Patienten untersucht, wobei 598 Lebendtransplantationen (hiervon 74 mit einem Spenderalter >55 Jahren) und 528 Kadavertransplantationen (hiervon 54 mit einem Spenderalter >55 Jahren) in die Studie eingeschlossen wurden. Hintergrund bildete die zunehmende Verknappung des Organangebots, was eine erneute Evaluation des Spenderalters als nötig erscheinen ließ („Extended Donor Criteria“).

Interessant ist in diesem Zusammenhang die Arbeit von Gjertson DW [83]. Er beleuchtet bei insgesamt 94218 Nierentransplantationen, darunter 35878 LS-, 47941 KS- und 10399 ECD-Transplantationen die Hauptrisikofaktoren für Organverlust. So zeigt er diese sowohl im zeitlichen Vergleich (one year followup, five year followup), als auch im Unterschied zwischen den einzelnen Subgruppen. Seine Datenanalyse indentifiziert im ersten Jahr als schwerwiegendste Risikofaktoren für die Lebendspende die Dauer des Nierenersatzverfahrens respektive die Häufigkeit der Anwendungen (14%),

Empfängeralter (13%), BMI des Empfängers (12%), PRA (10%) und Induktionstherapie (10%). Für eine Kadaverspende ergeben sich Spenderalter (24%), Empfängeralter (12%), Dauer des Nierenersatzverfahrens (12%) und HLA-Mismatch (6%) als Erfolgskriterien. Beleuchtet man die ECD, so ergeben sich als Risikofaktoren Spender- (18%) und Empfängeralter (10%) sowie Dialysezeit (10%) , Empfängeralter (10%) und BMI des Empfängers (6%).

Dagegen ergeben sich als Hauprisikofaktoren im 5-Jahres-Transplantatüberleben bei der Lebendspende Spenderalter (28%), Rasse des Empfängers (15%), Empfängeralter (15%), Jahr der Transplantation (13%) und Geschlecht des Empfängers (11%). Ähnlich verhält es sich bei der Kadaverspende mit dem Unterschied, dass das Empfängeralter an den Schluss rückt und seinen Platz an das Jahr der Transplantation abtritt. Im Rahmen der ECD-Transplantation ist das Spenderalter (33%) nach wie vor an erster Stelle, dicht gefolgt vom Empfängergeschlecht (20%), der Rassenzugehörigkeit des Empfängers (15%), Jahr der Transplantation (8%) und der zugrundeliegenden Erkrankung des Empfängers (5%).

In einer weiteren Arbeit mit gleicher Fragestellung der Leuven Collaborative Group for Transplantation konnte über den Zeitraum von 3 Jahren kein Unterschied zwischen Kadaverspendern jüngerer Jahrgänge und jenen älterer gezeigt werden [84]. Es wurden in dieser Arbeit insgesamt 808 Patienten untersucht. Diese wurden in insgesamt sechs altersabhängige Subgruppen unterteilt, wobei die Gruppe mit den jüngsten Kadaverspendern eine Altersspanne von 10-19 Jahren aufwies (n=214), während die „älteste“ Gruppe immerhin mit Kadaverspenden von 60-69 jährigen (n=28) bedient wurde.

Wie schon erwähnt, kommt es durch die mittlerweile längeren Überlebenszeiten der Transplantierten zunehmend zur Notwendigkeit der Retransplantation. Somit wird auch die Nierenlebendtransplantation zunehmend zur Option für ein oder mehrmals retransplantierte Patienten.

Bis dato ist die Datenlage in der Literatur zu diesem Thema äussert dünn. In wenigen Arbeiten wird das Risiko einer Kadaverretransplantation nach Kadaverersttransplantation, in noch weniger Arbeiten das Risiko einer Lebendretransplantation nach Kadaverersttransplantation und in nahezu keiner Arbeit die Risiken einer Lebendretransplantation nach Lebendersttransplantation beleuchtet.

In einer vorliegenden Arbeit von Arnol M. et al. zeigt dieser einen Einfluss auf das Retransplantatüberleben in Abhängigkeit des Zeitraumes der Retransplantation nach Abstoßung des Ersttransplantats [85]. Es zeigte sich in dieser Arbeit ein besseres Outcome, wenn die Retransplantation innerhalb der ersten 12 Monate nach Verlust des ersten Organs erfolgte. Einflussfaktoren waren bei dieser 1172 Patienten umfassenden Studie daneben das Auftreten einer akuten Abstoßung des Ersttransplantats und Spenderalter über 50 Jahre. Der Faktor Lebendretransplantation vs. Kadaverretransplantation wurde nicht beleuchtet, da es sich ausschliesslich um Kadaverretransplantation handelte.

Eine weitere Arbeit von Abouljoud MS. beleuchtet den Einfluss des Retransplantatüberlebens in Abhängigkeit davon, ob dem Patienten sein funktionsloses Erstorgan, nach Funktionsverlust zunächst bis zum Folgeeingriff belassen wurde oder mit Versagen entfernt wurde [86]. Einflussfaktor war zusätzlich die Dauer der Funktionsfähigkeit des Ersttransplantats, weshalb Patienten mit Organfunktionsverlust

innerhalb der ersten 6 Monate nach Ersttransplantation ausgeschlossen wurden. Zusätzlich prognostisch negativ waren Spenderalter über 50 Jahre und Retransplantation nach über 12 Monaten nach Funktionsverlust des Ersttransplantats.

In Bezugnahme auf die vorliegende Arbeit lässt sich lediglich eine Tendenz zum schlechteren Outcome in Empfängeralter und Dialysezeit prae Transplantationem identifizieren. Aus bisher ungeklärten Umständen ist der Nachweis präformierter Antikörper signifikant höher nach Abstoßung einer Nierenlebendspende als nach abgestossener Kadaverspende. Eine Empfehlung zur Aufschiebung eines Lebendspendeersttransplantationsangebotes bei gleichzeitig vorhandenem Kadaverersttransplantationsspender kann daraus nicht abgeleitet werden, müssen doch die signifikant besseren Transplantat- und Empfängerlangzeitüberlebensraten bei Lebenderstspende mit ins Kalkül bezogen werden. Zudem ist anzumerken, dass im Fall einer Abstoßung eines Kadaverorgans die KreatininClearance in vorliegender Arbeit zu jedem Zeitpunkt signifikant schlechter war. Das bedeutet, die Organfunktion war im Mittel immer schlechter als in den Vergleichsgruppen. Im Einzelfall ist natürlich zu prüfen, ob ein vor geplanter elektiver Lebenderstspende angebotenes Kadaverorgan vorzuziehen ist. Zumindest kann man sich anhand vorliegender Arbeit nicht dagegen aussprechen.

8. Literaturverzeichnis

1. Katzenelson, S. and J.M. Cecka, *Immunosuppressive regimens and their effects on renal allograft outcome*. Clin Transpl, 1996: p. 361-71.
2. Abramowicz, D. and M. Wissing, *Induction protocols: yesterday, today, and tomorrow*. Transplant Proc, 1999. **31**(1-2): p. 1100-1.
3. Casali, R., et al., *Factors related to success or failure of second renal transplants*. Ann Surg, 1976. **184**(2): p. 145-54.
4. van Leeuwen, M.T., et al., *Immunosuppression and other risk factors for early and late non-Hodgkin lymphoma after kidney transplantation*. Blood, 2009. **114**(3): p. 630-7.
5. van Leeuwen, M.T., et al., *Immunosuppression and other risk factors for lip cancer after kidney transplantation*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2009. **18**(2): p. 561-9.
6. Gheith, O.A., et al., *Steroid and azathioprine versus steroid, cyclosporine, and azathioprine therapies in primary haplo-identical living donor kidney transplantation: twenty-year experience*. Iran J Kidney Dis, 2008. **2**(1): p. 34-9.
7. Diethelm, A.G., et al., *Progress in renal transplantation. A single center study of 3359 patients over 25 years*. Ann Surg, 1995. **221**(5): p. 446-57; discussion 457-8.

8. Kwon, O.J., et al., *Long-term graft outcome of living donor renal transplantation: single center experience*. Transplant Proc, 2005. **37**(2): p. 690-2.
9. Barry, J.M., *Successful homotransplantation of the human kidney between identical twins*. 1956. J Urol, 2002. **167**(2 Pt 2): p. 830.
10. Merrill, J.P., et al., *Landmark article Jan 28, 1956: Successful homotransplantation of the human kidney between identical twins. By John P. Merrill, Joseph E. Murray, J. Hartwell Harrison, and Warren R. Guild*. Jama, 1984. **251**(19): p. 2566-71.
11. Goodwin, W.E., et al., *Human renal transplantation. II. A successful case of homotransplantation of the kidney between identical twins*. Calif Med, 1962. **97**: p. 8-11.
12. Merrill, J.P., et al., *Successful homotransplantation of the human kidney between identical twins*. J Am Med Assoc, 1956. **160**(4): p. 277-82.
13. Lan, G., et al., *Long-term Results of Renal Transplant From Living Donors Aged Over 60 Years*. Exp Clin Transplant.
14. Guo, F.F., et al., *Clinical analysis of living related renal transplantation with donors older than 50 years in China*. Transplant Proc. **42**(7): p. 2471-6.
15. Kalo, Z., J. Jaray, and J. Nagy, *Economic evaluation of kidney transplantation versus hemodialysis in patients with end-stage renal disease in Hungary*. Prog Transplant, 2001. **11**(3): p. 188-93.
16. Koene, R.A. and A.J. Hoitsma, *[Kidney transplantation without previous dialysis: limitations, but also possibilities]*. Ned Tijdschr Geneeskd, 1997. **141**(30): p. 1469-71.

17. Yoo, S.W., O.J. Kwon, and C.M. Kang, *Preemptive living-donor renal transplantation: outcome and clinical advantages*. Transplant Proc, 2009. **41**(1): p. 117-20.
18. Singh, P. and M. Bhandari, *Renal replacement therapy options from an Indian perspective: dialysis versus transplantation*. Transplant Proc, 2004. **36**(7): p. 2013-4.
19. Brunori, G., et al., *Hospitalization: CAPD versus hemodialysis and transplant*. Adv Perit Dial, 1992. **8**: p. 71-4.
20. Najafi, I., et al., *Patient outcome in primary peritoneal dialysis patients versus those transferred from hemodialysis and transplantation*. Int Urol Nephrol.
21. Mindikoglu, A.L., et al., *Simultaneous liver-kidney versus liver transplantation alone in patients with end-stage liver disease and kidney dysfunction not on dialysis*. Transplant Proc. **43**(7): p. 2669-77.
22. Nishikawa, K. and P.I. Terasaki, *Outcome of preemptive renal transplantation versus waiting time on dialysis*. Clin Transpl, 2002: p. 367-77.
23. Straathof-Galema, L., et al., *Morbidity and mortality during renal replacement therapy: dialysis versus transplantation*. Clin Nephrol, 2001. **55**(3): p. 227-32.
24. Khauli, R.B., et al., *A critical look at survival of diabetics with end-stage renal disease. Transplantation versus dialysis therapy*. Transplantation, 1986. **41**(5): p. 598-602.
25. Parfrey, P.S., et al., *Transplantation versus dialysis in diabetic patients with renal failure*. Am J Kidney Dis, 1985. **5**(2): p. 112-6.

26. Herr, H.W., D.E. Engen, and J. Hostetler, *Malignancy in uremia: dialysis versus transplantation*. J Urol, 1979. **121**(5): p. 584-6.
27. Merrill, J.P., *Dialysis versus transplantation in the treatment of end-stage renal disease*. Annu Rev Med, 1978. **29**: p. 343-58.
28. Cantaluppi, A., et al., *Dialysis versus integrated programme of dialysis and transplantation*. Proc Eur Dial Transplant Assoc, 1977. **14**: p. 593-5.
29. De Meester, J., et al., *Renal retransplantation of children: is a policy 'first cadaver donor, then live donor' an acceptable option?* Pediatr Transplant, 2001. **5**(3): p. 179-86.
30. Gjertson, D.W., *A multi-factor analysis of kidney regraft outcomes*. Clin Transpl, 2002: p. 335-49.
31. Meier-Kriesche, H.U. and B. Kaplan, *Waiting time on dialysis as the strongest modifiable risk factor for renal transplant outcomes: a paired donor kidney analysis*. Transplantation, 2002. **74**(10): p. 1377-81.
32. Hartmann, A., et al., *The risk of living kidney donation*. Nephrol Dial Transplant, 2003. **18**(5): p. 871-3.
33. Pape, L., et al., *Living related kidney donation as an advantage for growth of children independent of glomerular filtration rate*. Transplant Proc, 2006. **38**(3): p. 685-7.
34. Petranyi, G., et al., *[Advantages of living donor kidney transplantation; possibilities in the national transplantation program]*. Orv Hetil, 2004. **145**(49): p. 2459-65.
35. Lim, E.C. and P.I. Terasaki, *Early graft function*. Clin Transpl, 1991: p. 401-7.

36. Humar, A., et al., *Living unrelated donors in kidney transplants: better long-term results than with non-HLA-identical living related donors?* Transplantation, 2000. **69**(9): p. 1942-5.
37. Dominguez-Gil, B., et al., *[Present situation of living-donor kidney transplantation in Spain and other countries: past, present and future of an excellent therapeutic option].* Nefrologia. **30 Suppl 2**: p. 3-13.
38. Foss, A., et al., *Unrelated living donors in 141 kidney transplantations: a one-center study.* Transplantation, 1998. **66**(1): p. 49-52.
39. Alfani, D., et al., *Kidney transplantation from living unrelated donors.* Clin Transpl, 1998: p. 205-12.
40. Binet, I., et al., *Outcome in emotionally related living kidney donor transplantation.* Nephrol Dial Transplant, 1997. **12**(9): p. 1940-8.
41. Prasad, S., G. Russ, and R. Faull, *Live donor renal transplantation in Australia 1964-1999: an evolving practice.* Intern Med J, 2002. **32**(12): p. 569-74.
42. Hillebrand, G.F., et al., *[Living donors in kidney transplantation. Renaissance by non-related donors?].* Fortschr Med Orig, 2001. **118**(4): p. 135-9.
43. Martinez Urrutia, M.J., et al., *[Pediatric renal transplantation from related living donor].* Cir Pediatr, 2001. **14**(4): p. 141-4.
44. Howard, R.J., et al., *What happens to renal transplant recipients who lose their grafts?* Am J Kidney Dis, 2001. **38**(1): p. 31-5.
45. Chkhotua, A.B., et al., *Kidney transplantation from living-unrelated donors: comparison of outcome with living-related and cadaveric transplants under current immunosuppressive protocols.* Urology, 2003. **62**(6): p. 1002-6.

46. Cecka, J.M., *The UNOS Scientific Renal Transplant Registry*. Clin Transpl, 1999: p. 1-21.
47. Cecka, J.M., *The UNOS Scientific Renal Transplant Registry--2000*. Clin Transpl, 2000: p. 1-18.
48. Cecka, J.M., *The OPTN/UNOS Renal Transplant Registry 2003*. Clin Transpl, 2003: p. 1-12.
49. Cecka, J.M., *Kidney transplantation in the United States*. Clin Transpl, 2008: p. 1-18.
50. Cecka, J.M., *The OPTN/UNOS Renal Transplant Registry*. Clin Transpl, 2005: p. 1-16.
51. Cecka, J.M., *The UNOS Renal Transplant Registry*. Clin Transpl, 2002: p. 1-20.
52. Cecka, J.M., *The UNOS renal transplant registry*. Clin Transpl, 2001: p. 1-18.
53. Arnol, M., J. Buturovic-Ponikvar, and A. Kandus, *Association of pretransplant renal replacement therapy duration with outcome in kidney transplant recipients: a prevalent cohort study in Slovenia*. Ther Apher Dial. **15**(3): p. 234-9.
54. Papalois, V.E., et al., *Pre-emptive transplants for patients with renal failure: an argument against waiting until dialysis*. Transplantation, 2000. **70**(4): p. 625-31.
55. Abbott, K.C., et al., *Hospitalizations for cytomegalovirus disease after renal transplantation in the United States*. Ann Epidemiol, 2002. **12**(6): p. 402-9.
56. Fan, P.Y., et al., *Access and outcomes among minority transplant patients, 1999-2008, with a focus on determinants of kidney graft survival*. Am J Transplant. **10**(4 Pt 2): p. 1090-107.

57. M. Lukas-Nüsse, D.A., B. Güntert, *Retrospective in Contrast to Prospective Cost-of-Illness-Studies - An Analysis of Chronic Pain*. Gesundh ökon Qual manag, 2007. **12(4)**: p. 247-252.
58. Niaudet, P., et al., *Pretransplant blood transfusions with cyclosporine in pediatric renal transplantation*. Pediatr Nephrol, 2000. **14**(6): p. 451-6.
59. Vanrenterghem, Y., et al., *Minimization of immunosuppressive therapy after renal transplantation: results of a randomized controlled trial*. Am J Transplant, 2005. **5**(1): p. 87-95.
60. Brennan, D.C., et al., *The Barnes-Jewish Hospital/Washington University Renal Transplant Program: comparison of two eras 1991-1994 and 1995-2000*. Clin Transpl, 2001: p. 131-41.
61. Fricke, L., et al., *[The significance of risk-adapted antiviral prophylaxis and modern virus diagnosis for organ survival after kidney transplantation]*. Dtsch Med Wochenschr, 1997. **122**(18): p. 565-71.
62. Najarian, J.S., et al., *Renal transplantation in infants*. Ann Surg, 1990. **212**(3): p. 353-65; discussion 366-7.
63. Park, Y.H., et al., *Comparison of survival probabilities for living-unrelated versus cadaveric renal transplant recipients*. Transplant Proc, 2004. **36**(7): p. 2020-2.
64. Koo, D.D., et al., *Cadaver versus living donor kidneys: impact of donor factors on antigen induction before transplantation*. Kidney Int, 1999. **56**(4): p. 1551-9.
65. Bentley, F.R., et al., *Similar renal allograft functional survival rates for kidneys from sibling donors matched for zero-versus-one haplotype with the recipient*. Transplantation, 1984. **38**(6): p. 674-9.

66. Hourmant, M. and A. Kolko, *[Transplantation from a living related donor: Results]*. Nephrol Ther, 2008. **4**(1): p. 72-6.
67. Suzuki, M., et al., *Kidney transplantation in a recipient with anti-HLA antibody IgM positive*. Transpl Immunol, 2009. **21**(3): p. 150-4.
68. De Meester, J., et al., *Renal transplantation of highly sensitised patients via prioritised renal allocation programs. Shorter waiting time and above-average graft survival*. Nephron, 2002. **92**(1): p. 111-9.
69. Doxiadis, II, et al., *Association between specific HLA combinations and probability of kidney allograft loss: the taboo concept*. Lancet, 1996. **348**(9031): p. 850-3.
70. Zhou, M., et al., *Urological malignancy as a complication of renal transplantation: a report of twelve clinical cases*. Clin Transpl, 2006: p. 395-8.
71. Akbarzadehpasha, A., et al., *Comparison of demographic data and immunosuppression protocol in patients with and without malignancy after kidney transplantation*. Saudi J Kidney Dis Transpl. **21**(6): p. 1044-7.
72. Ponticelli, C., *Herpes viruses and tumours in kidney transplant recipients. The role of immunosuppression*. Nephrol Dial Transplant. **26**(6): p. 1769-75.
73. Wiland, A.M., et al., *Should living-unrelated renal transplant recipients receive antibody induction? Results of a clinical experience trial*. Transplantation, 2004. **77**(3): p. 422-5.
74. Vester, U., et al., *Efficacy and tolerability of interleukin-2 receptor blockade with basiliximab in pediatric renal transplant recipients*. Pediatr Transplant, 2001. **5**(4): p. 297-301.

75. Jarzembowski, T., et al., *Impact of non-compliance on outcome after pediatric kidney transplantation: an analysis in racial subgroups*. Pediatr Transplant, 2004. **8**(4): p. 367-71.
76. Ciancio, G., et al., *Effect of daclizumab, tacrolimus and mycophenolate mofetil in racial minority first renal transplant recipients*. Transplant Proc, 2002. **34**(5): p. 1617-8.
77. Ciancio, G., et al., *Kidney transplantation at the University of Miami*. Clin Transpl, 1999: p. 159-72.
78. Georgi, B., et al., *Racial differences in long-term renal allograft outcome*. Transplant Proc, 1996. **28**(3): p. 1623-5.
79. Cacciarelli, T.V., et al., *Influence of race on delayed renal allograft function and outcome in the cyclosporine era*. Transplant Proc, 1993. **25**(4): p. 2460-1.
80. Dunn, J., et al., *Impact of race on the outcome of renal transplantation under cyclosporine-prednisone*. Transplant Proc, 1989. **21**(6): p. 3946-8.
81. Haberal, M., et al., *Preemptive living donor renal transplantation: a single-center experience*. Transplant Proc, 2009. **41**(7): p. 2764-7.
82. Kerr, S.R., et al., *Living donors >55 years: to use or not to use?* Transplantation, 1999. **67**(7): p. 999-1004.
83. Gjertson, D.W., *Explainable variation in renal transplant outcomes: a comparison of standard and expanded criteria donors*. Clin Transpl, 2004: p. 303-14.
84. Roels, L., et al., *The influence of donor age on initial and long-term renal allograft outcome. Leuven Collaborative Group for Transplantation*. Transpl Int, 1994. **7 Suppl 1**: p. S303-5.

85. Arnol, M., et al., *Long-term kidney regraft survival from deceased donors: risk factors and outcomes in a single center*. Transplantation, 2008. **86**(8): p. 1084-9.
86. Abouljoud, M.S., et al., *Risk factors affecting second renal transplant outcome, with special reference to primary allograft nephrectomy*. Transplantation, 1995. **60**(2): p. 138-44.