
Aus der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und
Transplantationschirurgie

Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Jens Werner



Der Einfluss postoperativer Komplikationen und kardiovaskulärer Nebenerkrankungen auf das
Patienten- und Transplantatüberleben nach
Lebendnierentransplantation

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Lennart Johannes Christian Kühnke

aus Hamburg

2020

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Markus Rentsch

Mitberichterstatter: PD Dr. med. Maciej Lech
PD Dr. med. Stephan Lederer

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: PD Dr. med. Michael Thomas

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 12.03.2020

Eidesstattliche Versicherung

Kühnke, Lennart Johannes Christian

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Der Einfluss postoperativer Komplikationen und kardiovaskulärer Nebenerkrankungen auf das Patienten- und Transplantatüberleben nach Lebendnierentransplantation

selbstständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Hamburg, 02.04.2020

Ort, Datum

Lennart Kühnke

Unterschrift Doktorand/Doktorandin

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Die Niereninsuffizienz	2
1.1.1	Therapieoptionen	4
1.2	Die Indikation zur Nierentransplantation	4
1.3	Die verschiedenen Möglichkeiten der Organspende	5
1.4	Die Kontraindikationen zur Nierentransplantation.....	12
1.4.1	Die Kontraindikationen für den möglichen Organspender	12
1.4.2	Die Kontraindikationen für den möglichen Organempfänger	13
1.5	Begleitende Nebenerkrankungen.....	14
1.5.1	Der Charlson-Comorbidity-Index	14
1.6	Die Organkonservierung	16
1.6.1	Die Ischämie-Zeit.....	16
1.6.1.1	Die kalte Ischämie-Zeit (KIZ)	16
1.6.1.2	Die warme Ischämie-Zeit (WIZ).....	16
1.7	Immunologische Grundlagen	17
1.7.1	Das HLA-System	18
1.7.2	Immunsuppression	19
1.7.3	Postoperative Immunsuppression	20
1.7.4	Cytomegalie-Prophylaxe	21
1.8	Komplikationen	22
1.8.1	Allgemein	22
1.8.2	Immunologische Komplikationen	22
1.8.3	Eingriffsassoziierte Komplikationen.....	23
1.8.3.1	Clavien-Dindo-Klassifikation chirurgischer Komplikationen	23
1.8.3.2	Chirurgische Komplikationen	25
1.8.3.3	Urologische Komplikationen	25
1.8.3.4	Vaskuläre Komplikationen	26
1.8.4	Infektionen.....	27
2	Fragestellung und Ziele	28
3	Patienten und Methoden	29
3.1	Allgemeine Datenerhebung	29
3.2	Unser Patientenkollektiv	29
3.3	Statistische Aufarbeitung.....	31
4	Ergebnisse	33
4.1	Allgemein	33
4.2	Allgemeine Patientencharakteristika	34
4.3	Intraoperative Ergebnisse	37
4.4	Immunologische Ergebnisse.....	37
4.5	Die postoperative Transplantatfunktion	39
4.6	Postoperative Komplikationen.....	41
4.6.1	Lymphozelen.....	41
4.6.2	Hämatome	42

4.6.3	Wundinfektionen	42
4.6.4	Vaskuläre Komplikationen	42
4.6.5	Urologische Komplikationen	43
4.6.6	Intestinale Komplikationen	43
4.7	Transplantat- und Patientenüberleben	46
4.7.1	Präoperative Komorbiditäten als Einflussfaktoren	47
4.8	Multivariate Statistik	54
5	Diskussion.....	55
5.1	Allgemein	55
5.2	Klassifikation und Dokumentation chirurgischer Komplikationen	58
5.3	Diskussion der Ergebnisse	60
5.3.1	Chirurgische Komplikationen	60
5.3.1.1	Lymphozelen	60
5.3.1.2	Hämatome	61
5.3.1.3	Wundinfektionen	61
5.3.2	Vaskuläre Komplikationen	62
5.3.3	Urologische Komplikationen	63
5.4	Diskussion der kardiovaskulären Nebenerkrankungen	64
5.5	Einflussgrößen / Risikofaktoren/Organ- und Patientenüberleben durch Komplikationen.....	66
6	Zusammenfassung	69
7	Abkürzungsverzeichnis.....	71
8	Danksagung und Widmung	72
9	Literaturverzeichnis	73

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.)	Stadien der Niereninsuffizienz.....	3
Tabelle 2.)	Der Charlson Comorbidity Index.....	15
Tabelle 3.)	Das Behandlungsschema der Immunsuppressiva	21
Tabelle 4.)	Die Clavien-Dindo Klassifikation	24
Tabelle 5.)	Die Patientencharakteristika der Vergleichsgruppen	36
Tabelle 6.)	Die Immunologie der Vergleichsgruppen.....	38
Tabelle 7.)	Die postoperative Transplantatfunktion der Vergleichsgruppen.....	40
Tabelle 8.)	Die chirurgischen Komplikationen nach Nierentransplantation	45

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.)	Aktive Warteliste und tatsächliche Nierentransplantationen im Verlauf	8
Abbildung 2.)	Die häufigsten Indikationen zur Nierentransplantation im Jahre 2017	9
Abbildung 3.)	Anteil der Nierenlebenspenden an der Nierentransplantation im Verlauf	10
Abbildung 4.)	Dialysepatienten und Patienten mit prä-emptiver Nierenspende im Verlauf.....	11
Abbildung 5.)	Prozentuale Verteilung postoperativer Komplikationen	44
Abbildung 6.)	Kumulatives Organüberleben im Vergleich.....	48
Abbildung 7.)	Kumulatives Patientenüberleben im Vergleich	49
Abbildung 8.)	Patiententod-zensiertes Organüberleben.....	50
Abbildung 9.)	Kumulatives Organüberleben bei kardiovaskulärer Vorerkrankung	51
Abbildung 10.)	Kumulatives Patientenüberleben bei kardiovaskulärer Vorerkrankungen	52
Abbildung 11.)	Patiententod-zensiertes Organüberleben bei kardiovaskulärer Vorerkrankung ...	53

1 Einleitung

Für Patienten mit einem chronischen Funktionsverlust der Nieren war die Prognose *quoat vitam* nicht immer so gut wie heute. Aufgrund mangelnder Kenntnisse hinsichtlich der Therapie sowie der geringen Anzahl an Dialysezentren war es bis in die 1970er Jahre oftmals nicht möglich, jeden Patienten unter regelmäßigen Kontrollen zielgerecht zu therapieren.

Betroffene Patienten mussten sich medizinischen Screenings unterziehen, um ihre Anspruchsberechtigung für eine entsprechende Therapie zu erlangen. Patienten, bei denen andere systemische Erkrankungen für eine Niereninsuffizienz verantwortlich waren, wurden oftmals nicht zur Dialyse zugelassen.

Immunsuppressiva waren seinerzeit nur in sehr eingeschränktem Umfang verfügbar, was eine langfristig erfolgreiche Nierentransplantation nahezu unmöglich machte. Für viele Patienten war eine chronische Nierenerkrankung mit folgendem Funktionsverlust damit ein fast sicheres Todesurteil [1]. Mittlerweile hat sich die Nierentransplantation zu einem etablierten Verfahren entwickelt, das - im Vergleich zur Dialysetherapie - ein besseres Patientenüberleben aufweist und das Gesundheitssystem finanziell weniger belastet [2].

Am 07.03.1902 stand die Transplantationsmedizin erstmals in der Öffentlichkeit. Damals führte Emerich Ullmann die erste Autotransplantation einer Hundeniere durch. Wenig später publizierte er die erste Xenotransplantation, als er einer Ziege eine Hundeniere transplantierte. Noch im gleichen Jahr war es ebenfalls Emerich Ullmann vorbehalten, die erste Xenotransplantation an einem Menschen durchzuführen. Er verpflanzte einer urämischen Patientin eine Schweineniere in die linke Ellenbeuge – leider ohne Erfolg [3] [4] [5] [6].

In den folgenden Jahren scheiterten viele Transplantationsversuche sowohl an Tieren als auch an Menschen. Dennoch ebneten sie gemeinsam den wissenschaftlichen Weg bis zum entscheidenden Durchbruch in der Transplantationsmedizin [7] [8]. Im Jahre 1936 konnte der ukrainische Chirurg Vorony die erste erfolgreiche Allotransplantation einer Leichenniere an einer vergifteten

Patientin durchführen. Die Niere funktionierte zu keinem Zeitpunkt. Die Patientin verstarb nach nur wenigen Tagen [9] , [6].

Die erste erfolgreiche Nierentransplantation führte letztendlich Prof. Joseph Edward Murray am Peter Bent Brigham Hospital durch. Er transplantierte am 23.12.1954 eine Niere zwischen eineiigen Zwillingen und ermöglichte dem Organempfänger ein Überleben von weiteren neun Jahren. Prof. Murray erhielt für seine Leistungen im Jahre 1990 den Nobelpreis für Medizin [8] [10] [11].

Die Entdeckung des HLA-Systems und die Einführung potenter Immunsuppressiva, wie Mercaptopurin und später Ciclosporin, hatten in der Folge einen großen Anteil am weiteren Erfolg der Transplantationsmedizin. Zu Beginn der 1960er Jahre wurde mit der Gewebetypisierung ein weiterer Meilenstein gelegt, bevor anschließend das erste erfolgreiche Crossmatch zwischen Spendergewebe und Empfängerserum publiziert wurde. Durch eine verbesserte Spenderauswahl und die Anwendung der neuen Möglichkeiten konnte in den darauffolgenden Jahren ein signifikanter Rückgang der Abstoßungsreaktionen beobachtet werden.

Die erste Nierentransplantation in Deutschland wurde im Mai 1964 am Klinikum Berlin-Steglitz durchgeführt. Die Chirurgen Wilhelm Brosig und Reinhard Nagel publizierten ihre ersten Ergebnisse im Jahre 1965 und gelten als Pioniere der Transplantationsmedizin in Deutschland [8].

Durch wissenschaftliche und chirurgische Meilensteine, finanzielle Mittel, die Gründung von Eurotransplant und dessen Zusammenarbeit mit Transplantationszentren verbesserten sich die Ergebnisse der Transplantationen im Laufe der Zeit entscheidend [12].

1.1 Die Niereninsuffizienz

Weltweit steigt die Anzahl der Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz. Dieses stellt ein großes Problem in der Gesundheitsversorgung dar und könnte in den kommenden Jahrzehnten zu einer weltweiten Herausforderung für die Versorgungssysteme werden [13].

Eine chronische Nierenerkrankung ist über einen Zeitraum von mindestens drei Monaten definiert und resultiert langfristig in einem Funktionsverlust der Nieren [14] mit pathologischen Serum- und Urinbefunden sowie morphologischen Veränderungen der Niere und einer geringeren glomerulären Filtrationsrate [15]. Die Folgen sind eine langfristige Dialysebehandlung, eine Nierentransplantation oder im schlechtesten Falle der Patiententod aufgrund eines Organversagens. Klinisch manifestiert sich meist nur das Stadium des Funktionsverlustes (Stadium 5) mit seinen metabolischen und kardiovaskulären Folgen. Dies ist jedoch nur die Spitze des Eisberges. Heute wird davon ausgegangen, dass etwa 50 Mal so viele Menschen an einer chronischen Nierenerkrankung leiden, die sich klinisch bislang noch nicht in einer Dialysetherapie oder Transplantationsindikation manifestiert hat [16]. Die Menschen werden zudem immer älter, haben immer häufiger einen Diabetes und eine zusätzliche Konstellation an Nebenerkrankungen [17].

Die Nierenfunktion kann jederzeit biochemisch über die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) quantifiziert werden [14] [18]. Die Messergebnisse der GFR ermöglichen dem Untersucher, eine Aussage über die Nierenfunktion zu treffen. Anhand des Wertes erfolgt die Einteilung nach Schweregrad der Nierenfunktions-schädigung. Diese sind in Tabelle 1.) veranschaulicht.

Tabelle 1.) Stadien der Niereninsuffizienz

Stadium	Pathologie	Glomeruläre Filtrationsrate (GFR)
1	Nierenschädigung bei normaler GFR	>90
2	Nierenschädigung mit leicht reduzierter GFR	60-89
3	Mäßige Nierenschädigung	30-59
4	Schwere Nierenschädigung	15-29
5	Nierenversagen	<15 oder Dialysepflicht

1.1.1 Therapieoptionen

Insgesamt bieten sich für chronische Nierenerkrankungen mit einem Funktionsverlust verschiedene Therapiemöglichkeiten an. Die Gesundheitssysteme ziehen zur längerfristigen Therapie bei chronischem Funktionsverlust insgesamt drei Therapiemöglichkeiten in Betracht:

- Hämodialyse
- Peritonealdialyse
- Nierentransplantation

Die Therapie von Patienten mit chronischem Nierenversagen richtet sich nach den persönlichen Präferenzen. Von Wichtigkeit sind hier die physisch-medizinischen, psychosozialen, aber eben auch die finanziellen Möglichkeiten eines Patienten. Zudem kann die Therapie jederzeit an einen progressiven Funktionsverlust adaptiert werden.

Ein interdisziplinäres Versorgungskonzept sollte beim Vorliegen von Nebenerkrankungen weiterhin den Progress der Erkrankung verzögern [19]. Ein gut aufgeklärter Patient, dem die Möglichkeiten seiner individuellen Therapie gefallen und seinem Lebensalltag entsprechen, zeigt eine höhere Zufriedenheit und eine deutlich besser Compliance [20].

1.2 Die Indikation zur Nierentransplantation

Während bei Kindern entsprechend abgewandelte Indikationen für eine Nierentransplantation gelten, sollte bei erwachsenen Patienten prinzipiell eine Nierentransplantation angestrebt werden. Dies gilt selbstverständlich nur, wenn keine Kontraindikationen (1.4) vorliegen. Langzeitergebnisse zeigen, dass die Transplantatergebnisse mit fortschreitender Dialysedauer aus multiplen Gründen schlechter sind. Durch eine Operationsletalität von ca. 2-3 %, die in etwa der einer Prostatektomie entsprechen, ist der Rehabilitationsgrad der Transplantation gegenüber einer dauerhaften Dialysetherapie um ein Vielfaches besser. So entfallen zum Beispiel die urämische Diät, eine tägliche Flüssigkeitsbilanzierung, der Zeitverlust durch die Hämodialyse, ein Anämie-Risiko sowie das Hepatitis-Risiko oder eine urämische Osteopathie [21] [1].

Durch eine starke Diskrepanz zwischen Organbedarf und Organspende sind aber weiterhin viele Patienten auf eine Dialysetherapie angewiesen. Die Kosten einer Dialysetherapie entsprechen mit etwa 50.000 bis 80.000 Euro pro Jahr den Kosten einer Transplantation im ersten Jahr inklusive der Operation. Während die Langzeitdialyse weiterhin mit enormen Kosten verbunden ist, sinken die Kosten für eine adäquate Nachbehandlung nach erfolgreicher Organtransplantation um das Fünf bis Zehn-fache [22] [23].

Nicht nur der finanziell-ökonomische Aspekt ist beachtlich. Patienten, die eine Spenderniere erhalten haben, zeigen schon frühzeitig eine deutlich höhere Lebensqualität gegenüber Dialysepatienten [24]. Auch im Langzeitüberleben zeigen transplantierte Patienten bessere Ergebnisse. So ist die Mortalität nach einer Transplantation in etwa 15 % geringer [25].

Obwohl mehrere Aspekte für eine Nierentransplantation gegenüber einer längerfristigen Dialysetherapie sprechen, ist in den letzten Jahren keine größere Spenderbereitschaft zu verzeichnen. Im Gegenteil: Laut dem Bundesverband für Gesundheitsinformationen warten Patienten heute im Mittel sieben Jahre auf ein postmortales Spenderorgan. Diese Wartezeit müssen sehr viele Patienten zwangsläufig in Kauf nehmen. Eine Steigerung der Transplantationsfrequenz über eine Bereitschaft zur Lebendnierenspende scheint eine gute Möglichkeit darzustellen, um die dringend notwendigen Spenderorgane bereitzustellen [2].

1.3 Die verschiedenen Möglichkeiten der Organspende

Im Jahr 2016 wurden in Deutschland 2.094 Nierentransplantationen durchgeführt. Im Jahr 2017 lag der Wert mit insgesamt 1.921 Nierentransplantationen allerdings deutlich unterhalb des Vorjahreswertes. Abbildung 1. zeigt den Anteil der postmortalen Nierenspenden sowie den Anteil der Lebendspenden an der Gesamtzahl aller Nierenspenden im Verhältnis zur bestehenden Warteliste im Jahr 2017. Am 31.12.2017 standen laut Eurotransplant insgesamt 7.927 Patienten auf der Warteliste für eine Nierentransplantation. Bei mehr als 60 verschiedenen Diagnosen gab es insgesamt 3.054 Neuanmeldungen zur Nierentransplantation (2016 insgesamt 2.901 Neuanmeldungen). Die Anzahl der Wiederho-

lungsanmeldungen lag 2017 bei insgesamt 421. Diese Zahlen verdeutlichen die stetig anwachsende Diskrepanz zwischen Spenderorganbedarf und -verfügbarkeit.

Mit 557 Nierenlebendspenden (NLS) (29 %) und 1.364 postmortalen Spenden (71%) liegt der Wert für Nierentransplantationen zwar unter dem Vorjahreswert, die Anzahl an Lebendnierenspenden ist allerdings stetig steigend und beträgt mittlerweile etwa 9 % mehr als noch 2007 [26]. Die häufigsten Diagnosen zur Anmeldung für eine Nierentransplantation werden in Abbildung 2.) veranschaulicht.

Sowohl die postmortale Nierentransplantation als auch die Lebendnierenspende gehören heute zum essentiellen Bestandteil der deutschen Versorgungsmedizin. Gegenüber einer postmortalen Nierenspende bietet eine NLS eine zielgerechte und optimierte Behandlung. Während bei der postmortalen Nierenspende sowohl eine Hirntoddiagnostik nach den Leitlinien der Bundesärztekammer, eine schriftliche Zustimmung der Angehörigen sowie der Ausschluss von Kontraindikationen für die Organentnahme vorliegen muss, ermöglicht die NLS eine planbare und optimierte Behandlung von Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz [26].

Laut Eurotransplant lag der Anteil der NLS im Jahr 1998 noch bei 14,7 %. Aus Abbildung 4. lässt sich entnehmen, dass sich der Anteil der NLS von 20,5 % im Jahre 2008 auf 29 % im Jahre 2017 erhöht hat. Obwohl die Anzahl der Lebendnierentransplantationen zwischen 2008 (1.) und 2017 (2.) sogar gesunken ist (von 565 (1.) auf 557 (2.)) und die Transplantationsraten europaweit in den letzten zehn Jahren stagniert sind [2], sind die Relevanz der NLS und dieser Wandel der letzten Jahre nicht zu übersehen. Die Gründe dafür sind vielfältig.

Der vielleicht wichtigste Grund ist ein besseres Langzeitüberleben. Während NLS ein Langzeitüberleben von fast 20 Jahren nachweisen, zeigen postmortale Spenderorgane nach etwa 15 Jahren die ersten klinischen Symptome einer erneuten Niereninsuffizienz [27] [28]. Durch vereinbarte Arzt-Patienten-Gespräche, eine präoperative Spender- und Empfängerdiagnostik sowie inter-

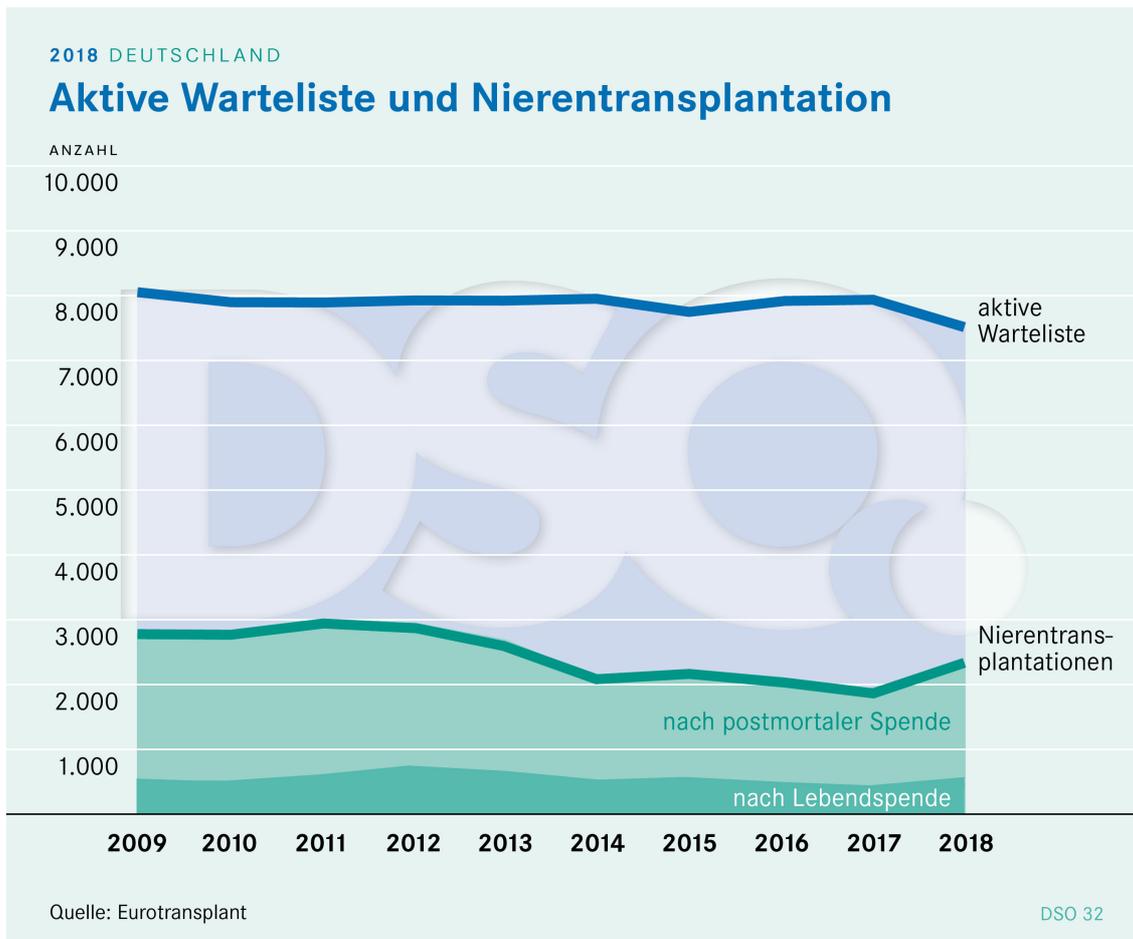
disziplinäre Vorbereitungen ist es möglich, den Transplantationszeitpunkt zu datieren. Die Qualität des Organs ist besser sichtbar [29] [27], die Komplikations- und Infektionsraten sind, genau wie die Gesamtmortalität, deutlich geringer.

Besteht die Möglichkeit, eine Niere zwischen Organspender und -empfänger zu transplantieren, bevor dieser eine therapeutische Dialysebehandlung in Anspruch nehmen muss, so wird von einer „präemptiven Organspende“ gesprochen. Obwohl einem Großteil der Patienten diese Möglichkeiten verwehrt sein wird (75 % der Organempfänger einer NLS werden vorher dialysiert.), zeigen Langzeitstudien hier die besten gesundheitlichen und sozioökonomischen Ergebnisse [30] [31] [32].

Abbildung 4. veranschaulicht die jährliche Zunahme an Patienten mit präemptiver NLS zwischen 2008 und 2012 [33].

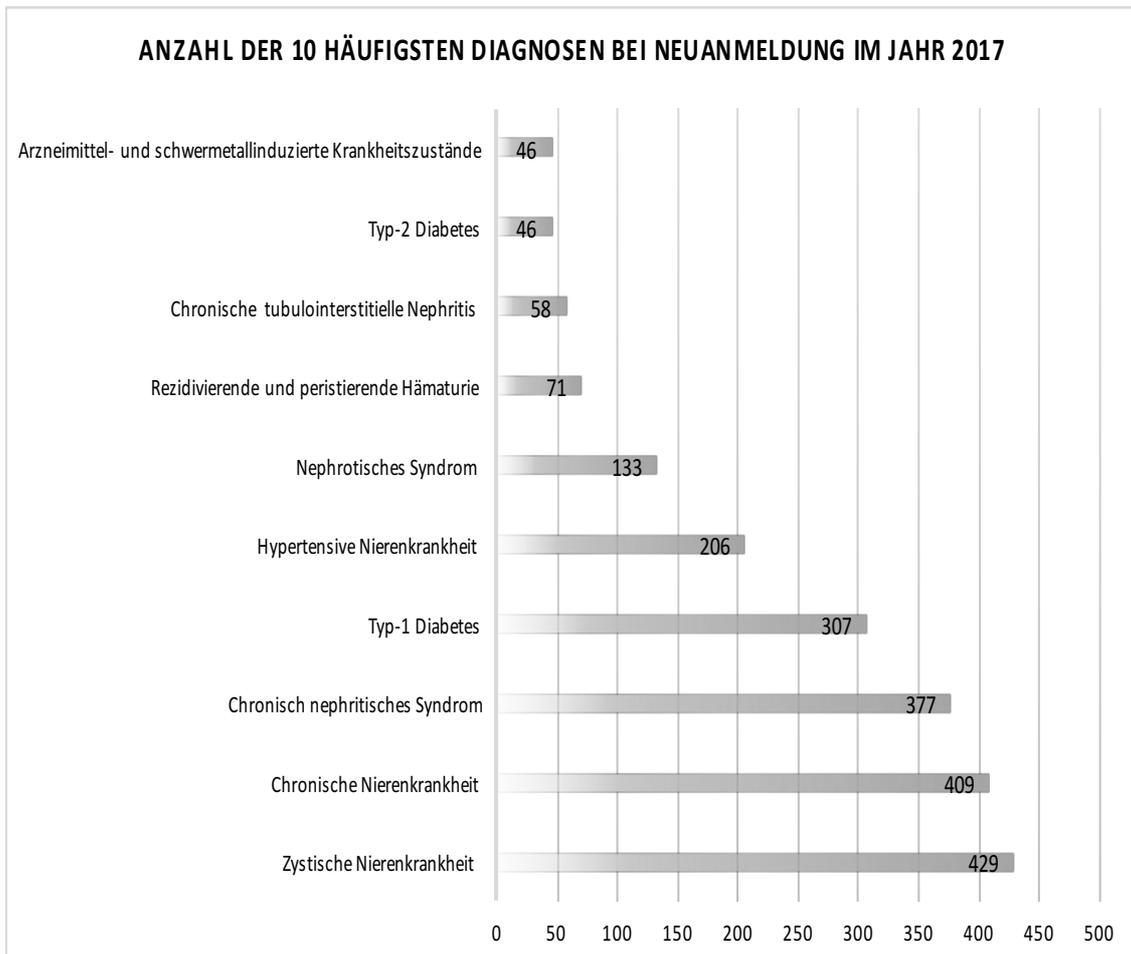
Aufgrund beachtlicher Langzeitergebnisse steht die NLS mittlerweile auch bei Nicht - Verwandten Menschen ohne genetische Übereinstimmungen immer mehr im Vordergrund. Sowohl die Infektionsraten, als auch die Morbidität ist geringer als bei postmortalen Nierenspenden [34] [35] [36] [37] [38]. Dank der vielen Langzeitergebnisse zu Infektionsraten, Komplikationen und Transplantat- und Patientenüberleben überzeugt letztendlich auch die deutlich verkürzte Wartezeit immer mehr Verwandte und Freunde, ob Blutsverwandt oder Nicht-Blutsverwandt, chronisch nierenkranken Patienten eine NLS zu ermöglichen.

Abbildung 1.) Aktive Warteliste und tatsächliche Nierentransplantationen im Verlauf



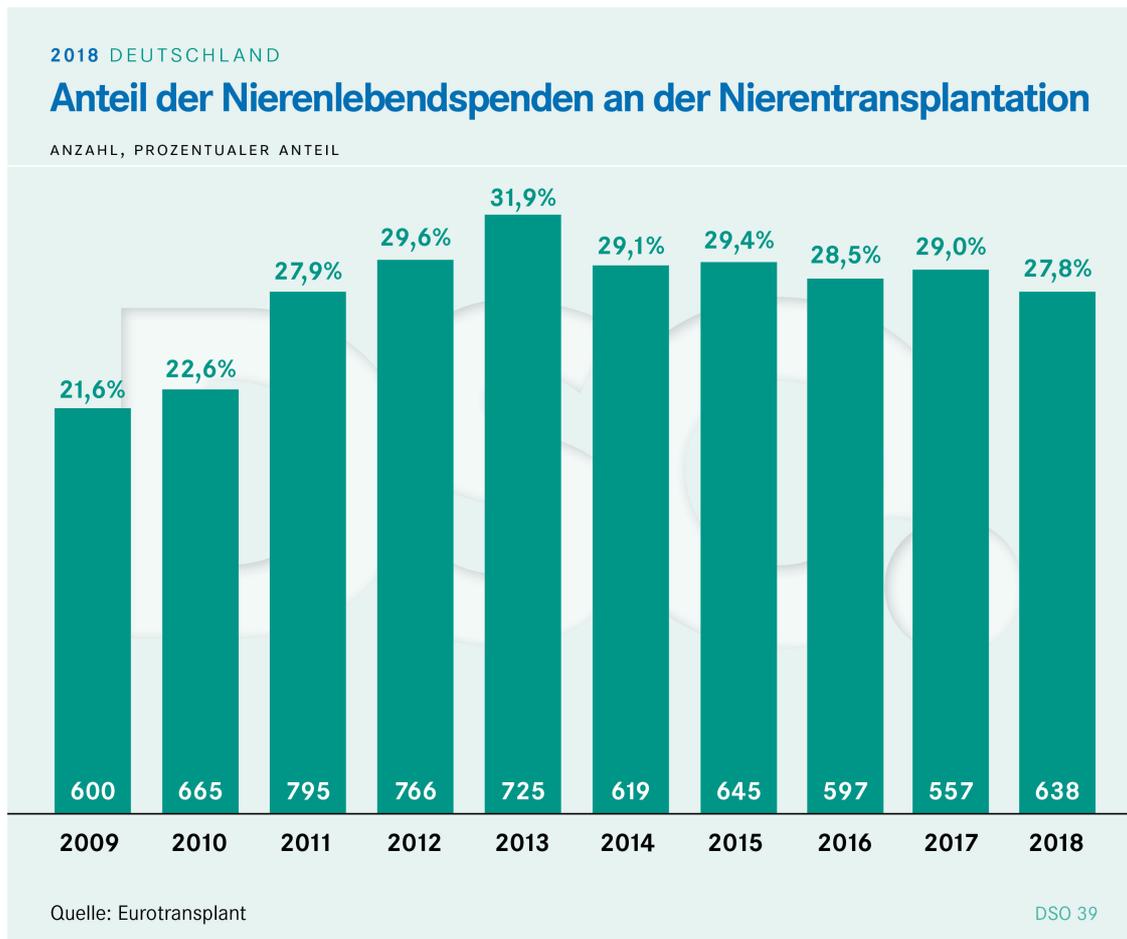
[39]

Abbildung 2.) Die häufigsten Indikationen für eine Listung zur Nierentransplantation im Jahre 2017



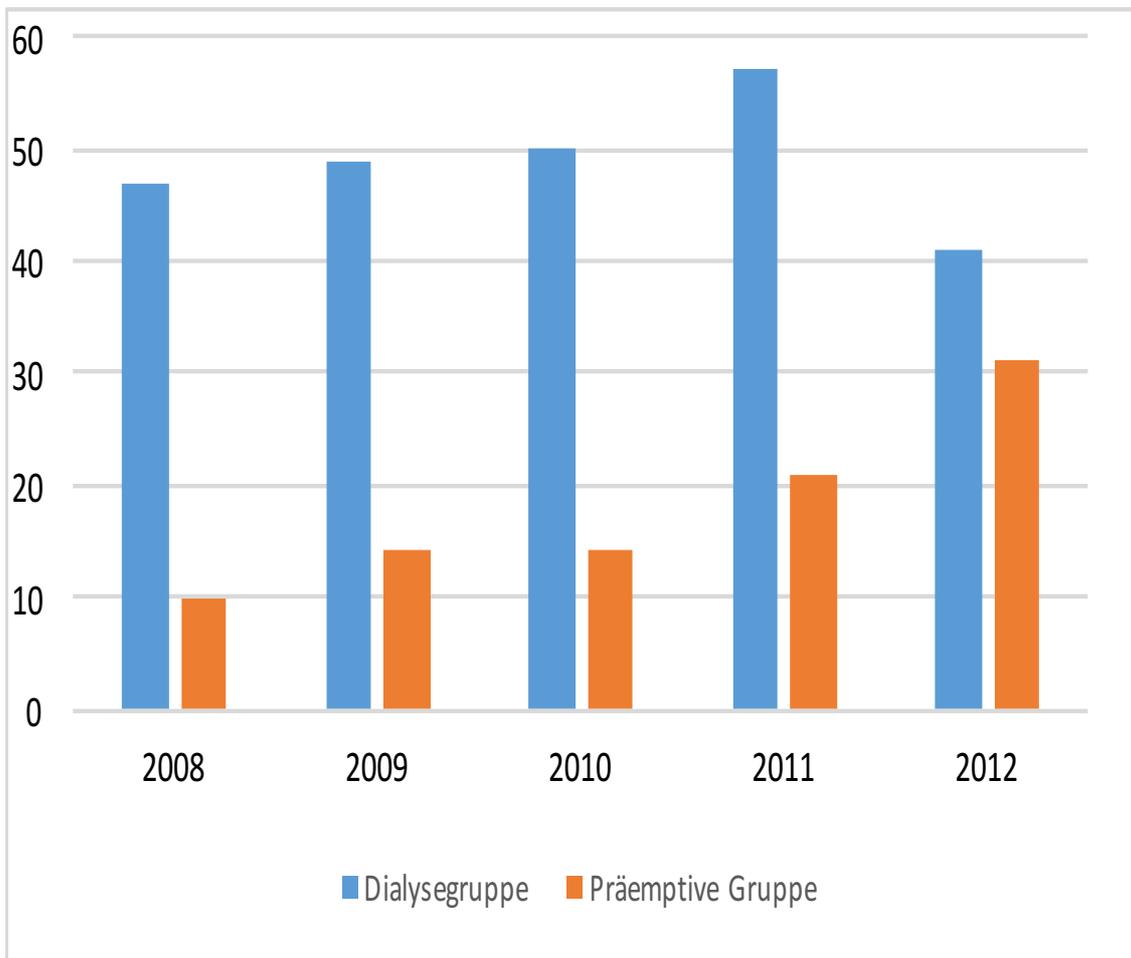
[39]

Abbildung 3.) Anteil der Nierenlebendspenden an der Nierentransplantation im Verlauf



[39]

Abbildung 4.) Dialysepatienten und Patienten mit präemptiver Nierenspende im Verlauf



[33]

1.4 Die Kontraindikationen zur Nierentransplantation

Die Kontraindikationen für eine Lebendnierenspende sind von großer Bedeutung. Sie stellen ein vitales Risiko dar und können den Transplantationsverlauf langfristig beeinflussen. Dieses betrifft sowohl den Organempfänger als auch den Organspender. Der Organspender sollte durch seine Organspende letztendlich keine gesundheitlichen Nachteile erfahren.

1.4.1 Die Kontraindikationen für den möglichen Organspender

Die Kontraindikationen für den Organspender ergeben sich aus den Risikofaktoren, möglichen Schädigungen des Transplantats, Malignomen oder Infektionen. Mögliche Kontraindikationen sind:

- nicht kurativ behandelte maligne Erkrankungen
- klinisch manifeste Infektionskrankheiten (nicht therapierte HIV, aktive Hepatitis, Lues, aktive Tuberkulose)
- schwerwiegende kardiovaskuläre, hepatische oder pulmonale Erkrankungen
- Drogen- oder Alkoholabusus
- chronischer Hypertonus >140 mmHG systolisch
- Mikrohämaturie oder Proteinurie
- Diabetes Mellitus oder eine eingeschränkte Glukosetoleranz
- eingeschränkte Kreatininclearance $GFR \leq 80$ ml/Minute
- Lageanomalien der Nieren
- ABO-Inkompatibilität
- positives Crossmatch-Ergebnis

1.4.2 Die Kontraindikationen für den möglichen Organempfänger

Die Kontraindikationen für den Organempfänger sind zusätzlich bedingt durch die zwingend erforderliche Immunsuppression im postoperativen Verlauf:

- unzureichende Patienten-Compliance
- nicht kurativ behandelte maligne Erkrankungen
- klinisch manifeste Infektionskrankheiten (aktive Hepatitis, nicht therapierte HIV, Lues, Tuberkulose)
- Vorerkrankungen jeglicher Art, die in absehbarer Zeit einen letalen Verlauf nehmen können
- Suchterkrankungen
- Alzheimer, Demenz
- Depressionen, psychische Erkrankungen im Allgemeinen
- Unverträglichkeit gegenüber Immunsuppressiven Medikamenten
- Suizidversuch in der Anamnese
- BMI >30
- Systemerkrankungen

Während auch der psychische und physische Gesamtzustand eines Patienten über die geplante Nierentransplantation entscheidet, können in einer interdisziplinären Transplantationskonferenz weitere Auffälligkeiten als Kontraindikation hinzugezogen werden. Bei der Abwägung nach den genannten Kriterien sind die aktuellen Veröffentlichungen der Fachgesellschaften und die internationale Fachliteratur zu berücksichtigen [26].

Als Ausnahme gelten in kurativer Absicht behandelte bösartige Erkrankungen, die je nach Pathologie des Tumors 24 Monate nach der Behandlung keinen Hinweis auf ein malignes Rezidiv zeigen. Nach abgeschlossener Therapie können diese Patienten auf die Warteliste gesetzt werden.

1.5 Begleitende Nebenerkrankungen

Diagnostizierte Nebenerkrankungen stellen aufgrund ihres Einflusses auf das Überleben von Transplantat und Organempfänger ein großes Risiko für den Patienten dar. So gilt ein arterieller Hypertonus beispielsweise als größtes Risiko für die Entstehung von kardiovaskulären Erkrankungen, die einen negativen Einfluss auf die Nierenfunktion zur Folge haben können [40].

Präoperativ vorhandene Nebenerkrankungen wurden in unserer Studie klar differenziert und je nach Pathologie einer der drei Gruppen vaskulär, kardiovaskulär/pulmonal und hepatisch zugeordnet. In Verbindung mit dem Charlson-Comorbidity-Index (CCI) konnte der Einfluss von perioperativ bestehenden Nebenerkrankungen auf das kurz- und langfristige Transplantat- und Empfängerüberleben analysiert werden.

1.5.1 Der Charlson-Comorbidity-Index

Durch den Charlson-Comorbidity- Index (CCI) lässt sich unter Berücksichtigung der Nebenerkrankungen eine Überlebensprognose treffen [41]. Laut bekannter Literatur besteht allerdings kein Goldstandard, der das Risiko der Nebenerkrankungen abschätzen lässt [42]. Unter Berücksichtigung des Patientenalters und verschiedener definierter Nebenerkrankungen (Tabelle 2.) kann mittels CCI das Risiko auf die Mortalität in normal, mild, mäßig und hoch eingestuft werden.

In der aktuellen Literatur wird der CCI gegenüber anderen Systemen, wie dem Davies-Index oder dem Khan-Score, am besten eingestuft [43] [17]. Mit insgesamt 19 verschiedenen Variablen wird dem CCI das sensitivste Ergebnis mit der höchsten statistischen Wahrscheinlichkeit zugesprochen [42]. Insgesamt vergibt der CCI 37 Punkte. Die vorliegenden Nebenerkrankungen werden addiert.

Die Summe repräsentiert somit einen etwaigen Einfluss von Nebenerkrankungen auf das Gesamtüberleben. Da alle Patienten in unserer Studie an einer mäßigen bis schweren Nierenerkrankung leiden, beträgt die Summe des individuellen Indexes mindestens 2 Punkte.

Tabelle 2.) Der Charlson-Comorbidity-Index

Punkte	Klinisch gesicherte Nebenerkrankung
1	Myokardinfarkt in der Geschichte, ohne EKG-Veränderungen
	Herzinsuffizienz (nach NYHA-Klassifikation)
	Peripher arterielle Verschlusskrankheit (PAVK) (inklusive Aortenaneurysma >6cm)
	Demenzerkrankungen
	Schlaganfall oder TIA in der Geschichte
	Chronisch obstruktive Pulmonalerkrankung (COPD)
	Bindegewebserkrankungen
	Diabetes mellitus, ohne Komplikationen
	Intestinale Ulzera
	Chronische Lebererkrankungen oder milde Leberzirrhose
2	Hemiplegie
	Mäßige oder schwere Nierenerkrankungen
	Diabetes mellitus, mit Komplikationen
	Tumor (Diagnose <5 Jahren)
	Leukämien, akut oder chronisch
3	Mäßige oder schwere Lebererkrankungen
6	Maligne Tumordiagnose, Metastasen
	AIDS (aktive Infektion)

Punkteverteilung nach Altersgruppe

- 0-49 Jahre + 0 Punkte
- 50-59 Jahre + 1 Punkt
- 60-69 Jahre + 2 Punkte
- 70-79 Jahre + 3 Punkte
- 80-89 Jahre + 4 Punkte
- 90-99 Jahre + 5 Punkte

1.6 Die Organkonservierung

Da der Großteil der Nierentransplantationen nach wie vor durch postmortale Nierenspenden repräsentiert wird, unterliegt das Spenderorgan zwischen der Organentnahme und der Organimplantation einer hypoxischen Phase. Diese Zeit, in der das Organ einer Ischämie ausgesetzt wird, ist letztendlich aufgrund des organisatorischen Aufwands einer (postmortalen) Transplantation nicht zu vermeiden. Durch eine Abkühlung des Organs auf ein gewisses Temperaturniveau wird das Risiko für chemische Reaktionen und hypoxische Schädigungen reduziert. Durch dieses Verfahren kann die kalte Ischämie-Zeit deutlich verlängert werden.

1.6.1 Die Ischämie-Zeit

Als Ischämie wird im Allgemeinen eine pathologisch verminderte oder aufgehobene Versorgung eines Gewebes infolge eines Mangels von arterieller Durchblutung bezeichnet. Hinsichtlich des Organüberlebens haben sich in der Transplantationsmedizin verschiedene Ischämie-Zeiten etabliert:

1.6.1.1 Die kalte Ischämie-Zeit (KIZ)

Die kalte Ischämie-Zeit ist definiert als der Zeitraum zwischen der Kälteperfusion der Niere bei Entnahme im Spendersitus und der ersten vaskulären Anastomose im Organismus des Empfängers. Der kalten Ischämie-Zeit wird eine starke Relevanz in Bezug auf das Organüberleben zugesprochen [44] [45] [46] [47].

1.6.1.2 Die warme Ischämie-Zeit (WIZ)

Die warme Ischämie-Zeit ist definiert als das Intervall zwischen dem Aussetzen der Nierendurchblutung entweder durch den aussetzenden Herzschlag oder durch ein Clipping der Nierenarterie und dem Beginn der Kälteperfusion der

Nieren [44]. Prinzipiell sind weder die warme noch die kalte Ischämie-Zeit während einer Organtransplantation vermeidbar.

Die Trennschärfe zwischen den Effekten der beiden Ischämie-Phasen ist sehr gering. Dennoch wird der warmen Ischämie-Zeit ein weitaus größerer schädlicher Einfluss beigemessen. Der Grund dafür liegt in der Tatsache, dass Stoffwechselprozesse auf zellulärer Ebene in vollem Umfang ablaufen können, ohne über eine ausreichende Sauerstoff- und Substratversorgung zu verfügen. Insgesamt kann davon ausgegangen werden, dass eine längere Ischämie-Zeit mit einer schwerwiegenderen Schädigung korreliert. Im Umkehrschluss sollte die Ischämie-Zeit daher so kurz wie möglich gehalten werden.

1.7 Immunologische Grundlagen

Die immunologische Abstoßungsreaktion im Rahmen der Organtransplantation zweier genetisch nicht-identischer Lebewesen stellt weiterhin ein großes Problem in der Transplantationsmedizin dar. Die Abstoßungsreaktion des Körpers wird durch die Detektion von körperfremden Proteinkomplexen induziert. Durch formierte Antikörper wird das Organ letztendlich abgestoßen. Ein Problem, das 1954 im Rahmen der ersten Lebendnierentransplantation nicht gegeben war, da es sich um genetisch identische Zwillinge handelte. Im Rahmen einer Organübertragung entwickelte sich damals also keine Unverträglichkeit auf das übertragende Gewebe. Der Schlüssel für dieses Problem liegt im Genom eines jeden Menschen und zeigt individuelle Unterschiede:

1.7.1 Das HLA-System

HLA-Antigene sind Oberflächenproteine, die im Rahmen der Immunantwort Peptide auf der Oberfläche von T-Zellen präsentieren und somit eine adäquate Immunantwort ermöglichen [48]. Die Codierung dieser Proteine wird durch eine Gruppe an Genen ermöglicht, die auf dem kurzen Arm von Chromosom 6 lokalisiert sind und gemeinsam den Haupthistokompatibilitätsindex (MHC) bilden. Die HLA-Antigene im menschlichen Genotyp wurden 1958 durch Jean Dausset entschlüsselt [48] und können aufgrund ihrer Struktur- und Oberflächeneigenschaften in zwei Klassen zusammengefasst werden:

Klasse 1: Antigene werden in HLA-A, HLA-B und HLA-C unterteilt. Diese werden nahezu in allen Zellkernen gebildet und interagieren hauptsächlich mit HLA-Rezeptoren auf CD8-positiven Zellen.

Klasse 2: Antigene werden wiederum in HLA-DR, HLA-DQ und HLA-DP unterteilt. Diese werden nur in dendritischen Zellen, Makrophagen, Monozyten und B-Lymphozyten gebildet und induzieren Immunreaktionen in aktivierten T-Zellen, renalen Endothelzellen, renalen Tubulus-Zellen oder den Kapillaren [1]. Somit haben sie eine besondere Relevanz in unserer Analyse.

Die Vererbung der elterlichen Chromosomen, die das Erbgut für den MHC tragen, lassen einen individuell haploiden Genotypen entstehen, der einem großen Polymorphismus unterliegt [49]. Aufgrund ihrer Relevanz in der Immunreaktion des Organismus stellen die HLA-Antigene weiterhin eine große Barriere in der Transplantationsmedizin dar. Unmittelbar nach einer Transplantation können HLA-Antigene, die gegen das Spenderorgan gerichtet sind, eine Abstoßungsreaktion hervorrufen und ein Organversagen induzieren [48]. Ein prädiktiver Wert über das Abstoßungsrisiko durch präformierte Antikörper gegen HLA-Antigene kann über den prozentualen Wert der Panel-reaktiven Antikörper (PRA) gewonnen werden.

Früher bestand die Möglichkeit einer unmittelbaren Testung des Empfängerserums gegen das Lymphozyten-Extrakt eines Spenderserums. Mittlerweile besteht in der immunologischen Diagnostik die Möglichkeit eines virtuellen Crossmatchings, beispielsweise mittels ELISA (Enzyme linked immunosorbent

assay) [50]. Auf einem „Panel“ werden spezifische Antigene des Spenders mit der Antikörperkonstellation des möglichen Organempfängers abgeglichen. Das Ergebnis der Testung wird jeweils in Prozent angegeben und besitzt einen prädiktiven Wert des immunologischen Abstoßungsrisikos. Es existieren verschiedene Arbeiten, die PRA >10 % bzw. PRA >30 % als Schwellenwert für Hoch-Risiko-Patienten nutzen. Diese Konstellationen gehen mit einer stärkeren perioperativen Immunsuppression des Patienten einher.

Obwohl eine geringe Anzahl an HLA-Mismatches mit einem besseren Langzeitüberleben korreliert, stellt das HLA-System bei einer hohen Anzahl an Mismatches per se keine Kontraindikation für die Realisierung einer geplanten Nierentransplantation dar. Auch in dieser Arbeit wurden die Vergleichsgruppen statistisch verglichen. Einen Überblick gibt Tabelle 6.

1.7.2 Immunsuppression

Die Induktion einer medikamentösen Therapie soll einer Abstoßungsreaktion frühzeitig entgegenwirken. Die manifeste- oder Basis-Therapie wird unmittelbar vor oder während des Eingriffes begonnen, nach der erfolgreichen Transplantation mit einer Induktionstherapie fortgesetzt und bleibt dem Patienten weiterhin als Erhaltungstherapie präsent. Die Basis-Therapie wird individuell je nach Transplantationszentrum angeordnet. Im Laufe der Erhaltungstherapie kann die Dosis der angeordneten Medikamente verringert werden. Dies wird damit begründet, dass die Wahrscheinlichkeit der Transplantatabstoßung im Laufe der Jahre stetig sinkt.

1.7.3 Postoperative Immunsuppression

Das Transplantationszentrum der Ludwig-Maximilians-Universität orientiert sich seit längerer Zeit an einem etablierten Immunsuppressions-Schema. Dieses umfasst eine individuelle Risikoabschätzung hinsichtlich der Grunderkrankungen, eventuell vorbestehenden Transplantationen sowie der immunologischen Komponente des zu transplantierenden Patienten. Diese umfasst die HLA-Mismatch- und Panel-reaktive-Antikörper (PRA)-Konstellation.

Die Standardgabe an immunsuppressiver Medikation wird in Tabelle 3. aufgeführt und beinhaltet für alle transplantierten Patienten 3 mg Cyclosporin A (CyA) pro kg/KG sowie 3 x 1000mg Mycophenolat Mofetil (MMF) und Initial 250 mg Prednisolon am Tag. Die Dosis des Glucocortikoids wird innerhalb der ersten zwei Wochen postoperativ stetig gesenkt. Je nach individuellen Risikoprofilen kann die Therapie entsprechend angepasst werden.

Stark immunisierte Patienten mit einem diagnostiziert erhöhten Anteil an präformierten Antikörpern (PRA >30 %) bekommen 0.01 mg/kg KG Tacrolimus (Tac) anstatt CyA und zusätzlich Basilixumab + Anti-Thymocyten-Antigen (ATG) als Induktionstherapie. Tacrolimus zeigt im Vergleich weniger Abstoßungsreaktionen als Cyclosporin A und findet somit bei Patienten mit höherem Abstoßungsrisiko seine Anwendung [51]. Der Verdacht einer Abstoßungsreaktion sollte per se mittels einer Nierenbiopsie histologisch gesichert werden.

Folglich sollte dreimal täglich eine Cortison-Stoßtherapie mittels 250 g Prednisolon erfolgen. Ist unter dieser Therapie keine Besserung zu verzeichnen, sollte zusätzlich mit ATG und Basilixumab therapiert werden.

Die durch uns genutzten immunsuppressiven Substanzen sind pharmazeutisch getestet und nach amerikanischem und europäischem Recht registriert. Die Verwendung der Medikamente im innerdeutschen Waren- und Rechtsverkehr ist lizenziert und nicht regelwidrig:

Cyclosporin A	CyA	Sandimmun®	Novartis
Tacrolimus	Tac	Prograf®	Astellas,
Mycofenolat Mofetil	MMF	CellSept ®	Roche
Mycofenolat Mofetil	MMF	Myfortic®	Novartis
Basilixumab		Simulect®	Novartis
Anti-Thymocyten-Antigen	ATG	Thymoglobulin®	Genzyme

Tabelle 3.) Das Behandlungsschema der Immunsuppressiva

Art der Therapie	Steroide	CNI	Antiproliferativ	Induktion/Stoßtherapie
Standardtherapie	Prednisolon	Cyclosporin A	MMF	
Hochimmunisiert	Prednisolon	Tacrolimus	MMF	Basilixumab + ATG
Abstoßungsreaktion	Prednisolon			Basilixumab + ATG

1.7.4 Cytomegalie-Prophylaxe

Infektionen mit dem Cytomegalievirus (CMV) bereiten der Transplantationsmedizin weiterhin große postoperative Probleme. Das Erkrankungsrisiko korreliert dabei mit der CMV-Spender-Empfänger-Konstellation [52].

Die Mortalität bei CMV-Infektionen nach einer Nierentransplantation ist durch die Einführung von Hyperimmunglobulinen (HIG) und virostatischen Pharmaka, wie Aciclovir oder Ganciclovir, zwar stark gesunken [53] [54] [55], dennoch kommt es unter CMV-Infektion gelegentlich zur Reaktivierung anderer bedrohlicher Virus-Arten [56].

Eine prophylaktische antivirale Therapie mittels Ganciclovir ist an unserem Transplantationszentrum nahezu ausnahmslos Teil der Standardtherapie. Von großer Relevanz ist hierbei die Spender-Empfänger-Konstellation. Insgesamt

wurde der Standard im Rahmen von Studien erweitert und hat sich somit im Nachbeobachtungszeitraum mehrmals geändert.

1.8 Komplikationen

1.8.1 Allgemein

Chirurgische Komplikationen stellen die Transplantationsmedizin weiterhin vor ein großes Problem. So können Komplikationen einen unerwünschten Genesungsprozess, diagnostische und therapeutische Abweichungen vom Standardverfahren bewirken oder sogar die Morbidität der Grunderkrankung steigern [57].

Grundsätzlich wird zwischen immunologischen und eingriffsassoziierten Komplikationen unterschieden. Sind die frühen Transplantatschädigungen meist mit akuten Abstoßungen assoziiert, so ist der Langzeitverlauf eher durch eine chronische Schädigung bis hin zum absoluten Funktionsverlust gekennzeichnet.

1.8.2 Immunologische Komplikationen

Komplikationen aufgrund von medikamentöser Immunsuppression sind vor allem eine verzögerte und verlängerte Wundheilung sowie ein erhöhtes Infektionsrisiko. Klassische Nebenwirkungen der Immunsuppressiva können sich weiterhin negativ auf den Heilungsprozess nach erfolgter Transplantation auswirken [58] [59] [60].

Trotz der deutlichen Verbesserung in der Immunsuppression liegt eines der Hauptprobleme weiterhin in der akuten Abstoßungsreaktion von scheinbar erfolgreich transplantierten Organen und in der daraus resultierenden Notwendigkeit der Immunsuppression. Akute Abstoßungsreaktionen resultieren aus unterschiedlichen Histokompatibilitäten zwischen dem Organspender und -Empfänger, die durch Aktivierung des Komplementsystems die T-Zell-gesteuerte Abstoßung aktivieren. Wird die Immunantwort auf die Antigene nicht

supprimiert, steigen in der Folge die Morbidität und die Kosten für die weitere Behandlung.

Durch die Einführung der BANFF-Klassifikation und ihre regelmäßige Novellierung zur Diagnostik der antikörpervermittelten Transplantatabstoßung konnte im Jahr 1992 eine große diagnostische Lücke geschlossen werden.

Durch bildgebende Diagnostik und die Transplantatbiopsie werden die Abstoßungen nach Schweregrad klassifiziert. Die Hauptziele der Klassifikation sind eine exakte Diagnose und Kategorisierung der morphologischen Läsionen [61]. Voraussetzung für eine adäquate Schweregradeinschätzung ist eine ausreichende Menge an Nierenkortex in der Transplantatbiopsie, die in der Regel über die Anzahl der Glomeruli (mehr als 10) und Arterien (mehr als 2) definiert wird. Zur Diagnosestellung werden außerdem 7 Schnittstufen und Spezialfärbungen benötigt [62].

1.8.3 Eingriffsassoziierte Komplikationen

Eingriffsassoziierte Komplikationen werden klassischerweise in intraoperative und postoperative Komplikationen differenziert. Postoperative Komplikationen wiederum werden je nach Auftreten der Komplikation in einen früh- und einen spätzeitigen Verlauf unterteilt. Frühzeitige Komplikationen treten typischerweise zwischen der sechsten und neunten Woche auf. Spätkomplikationen entsprechend im Zeitraum danach [63]. In unserer Analyse wurden alle interventionsbedürftigen postoperativen Komplikationen aufgenommen.

1.8.3.1 Clavien-Dindo-Klassifikation chirurgischer Komplikationen

Um langfristig eine einheitliche Klassifikation von chirurgischen Komplikationen zu etablieren, stellten Clavien et al im Jahre 1992 ihr Klassifikationsmodell für chirurgische Komplikationen vor. Die Idee war eine standardisierte Klassifikation, die objektiv nachvollziehbar ist und nicht der subjektiven Therapieansicht des behandelnden Chirurgen unterliegt. Heutzutage ist das Klassifikationssystem nach Clavien-Dindo in einigen chirurgischen Disziplinen etabliert. Nach ei-

nigen Überarbeitungen existiert seit 2009 eine Neuauflage mit Unterteilung der chirurgischen Komplikationen nach Schweregrad [64] [65] [66]. Die entsprechende Einteilung der Komplikationen in Grad 1-5 wird anhand der notwendigen Therapie gestellt (Tabelle 4).

Die für unsere Arbeit relevanten Komplikationen ergeben sich aus den Grad 3- und Grad 4-Komplikationen. Die Klassifikation nennt für diese Art von Komplikation eine klare Indikation zur chirurgisch-therapeutischen Revision und setzt diese mit einem chirurgischen Trauma gleich.

Tabelle 4.) Die Clavien-Dindo-Klassifikation

Grad der Komplikation	Therapie (Standard)	Erlaubte Interventionen
1	Standardisierte Operationsabläufe verzeichnen Anomalitäten ohne postoperative chirurgische, medi- kamentöse, endoskopische oder ra- diologische Therapie.	Antipyretika, Analgetika, Antieme- tika, Elektrolyte, Diuretika oder Physiotherapie. Außerdem betrifft dieser Grad Wundinfektionen, die am Bett eröffnet werden.
2	pharmakologische Therapienotwendigkeit, Transfusionsnotwendigkeit sowie parenterale Ernährung	
3	A	chirurgische, endoskopische oder radiologische Intervention. - ohne Allgemeinnarkose
	B	chirurgische, endoskopische oder radiologische Intervention - mit Allgemeinnarkose
4	A	Das Patientenleben ist gefährdet. Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Therapie. - Organdysfunktion eines Organs, inklusive Dialyse
	B	Das Patientenleben ist gefährdet. Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Therapie. - Multiorganversagen
5	Patiententod	

Quelle: [64]

1.8.3.2 Chirurgische Komplikationen

Chirurgische Komplikationen konnten durch verbesserte Operationstechniken im Laufe der Jahre deutlich reduziert werden. Dennoch kommt es im Verlauf immer wieder zu postoperativen Komplikationen.

- Wundinfektionen sind insbesondere durch verkürzte Operationszeiten und einen geringeren Blutverlust durch verbesserte Operationstechniken auf ca. 1 % zurückgegangen. Schwerwiegende Verläufe lassen sich mittlerweile durch eine frühzeitige chirurgische Intervention, zum Beispiel durch die Anlage einer VAC-Pumpe, vermeiden [67] [68].
- Lymphozelen sind Flüssigkeitsansammlungen im Retroperitoneum, die beim Empfänger durch das Präparieren von freizulegenden Gefäßen und Lymphbahnen entstehen. Häufig zeigen sich Lymphozelen bei sonographischen Nachuntersuchungen ca. zwei Wochen bis sechs Monate postoperativ mit einem Peak in der sechsten Woche [69] und treten bei 1-22 % der Transplantationen als klinisch relevante Komplikation auf [69] [70] [71] [72] [73]. Eine chirurgische Intervention mittels Peritonealfensterung und Abfluss der Flüssigkeit ist dringend notwendig, wenn Lymphozelen beispielsweise durch einen Harnstau symptomatisch werden.
- Blutungen werden im postoperativen Verlauf als selten angegeben. Der häufigste Grund ist eine unzureichende Ligatur durch den Chirurgen oder Gefäßanomalien. Sonographisch erfolgt die Diagnose sowohl als Früh- als auch als Spätkomplikation. Bei Ausschluss einer Lymphozele oder eines Urinoms muss ein symptomatisches Hämatom ausgeräumt werden [63].

1.8.3.3 Urologische Komplikationen

Urologische Komplikationen sind die am häufigsten auftretenden Komplikationen nach erfolgreicher Nierentransplantation. Urinfisteln, Ureterstrikturen, Ureternekrosen, Ureterstenosen oder Harnwegsinfekte werden in der vorliegenden Literatur mit 2-15 % angegeben [74] [75] [76] [77] [78] [79] [71] [80] [81] [82] [83]. Die rechtzeitige Diagnostik und entsprechende Therapie von urologischen

Komplikationen hat einen entscheidenden Einfluss auf das Transplantatüberleben.

1.8.3.4 Vaskuläre Komplikationen

Vaskuläre Komplikationen zeigen sich postoperativ mit einer Wahrscheinlichkeit von 3-15 % [84] [85] [78] [86] [63]. Arterielle Komplikationen kommen dabei häufiger vor als venöse und korrelieren mit einer höheren Mortalität [87].

- Die Nierenarterienstenose (NAS) ist die häufigste vaskuläre Komplikation nach Nierentransplantationen [88]. Sie entsteht multifaktoriell durch arteriosklerotische Prädisposition, intraoperative Gefäßverletzungen oder Kaliberunterschiede zwischen den Spender- und Empfängergefäßen.
- Klinisch kann sich eine NAS langfristig mit einer Verschlechterung der Nierenfunktion sowie der Entwicklung eines Bluthochdrucks manifestieren.
- Die NAS wird mit einem Risiko von 3-23 % angegeben [89] [90] [91] und wird meist innerhalb der ersten 12 postoperativen Monate symptomatisch [92]. Bei End-zu-End-Anastomosen tritt eine NAS häufiger auf als bei End-zu-Seit-Anastomosen. Das gleiche gilt für postmortale Spenden gegenüber einer Nierenlebendspende [89] [93].

Durch eine Vielzahl an Möglichkeiten der Diagnostik kann ein Gefäßverschluss schnell diagnostiziert werden. Als Goldstandard mit einer 60-90 %igen Erfolgsrate gilt die Katheter-gesteuerte Angiographie [85]. Hierbei ist eine schnelle Intervention mit notwendiger Stentimplantation im betroffenen Gebiet möglich. In Notfallsituationen wird offen-chirurgisch operiert.

Klinisches Zeichen einer adäquaten Therapie ist laut Patel et al. ein Rückgang des Serumkreatinins um >15 %, eine Reduktion des diastolischen Blutdrucks um 15 % ohne Veränderung der antihypertensiven Therapie oder eine Reduktion des diastolischen Blutdrucks um >10 % unter Senkung der antihypertensiven Therapie [90] [86].

- Die Nierenarterienthrombose (NAT) entsteht unmittelbar postoperativ. Sie wird mit einer Wahrscheinlichkeit von <1 % als selten beschrieben [63].

Hinweisend auf eine Thrombose ist ein akuter Verlust der Nierenfunktion, der sich klinisch als Oligurie oder Anurie mit Schmerzen im Nierenbeckenbereich manifestiert. Thrombosen der Nierenarterie treten bei Lebendnierenspenden weniger auf als bei postmortalen Nierenspenden [87] und führen häufig zum Verlust des Organs.

- Eine Nierenvenenthrombose (NVT) führt ähnlich wie eine Thrombose der Nierenarterie zum Transplantatverlust. Ihre Häufigkeit wird mit 1-8 % angegeben [87] [94] [95]. Die Entstehung ist vielfältig: So entsteht eine NAT beispielsweise durch eine Torsion der Spendergefäße oder komprimierende Strukturen im Operationsbereich (Hämatome, Lymphozelenbildung) [63]. Durch eine bildgesteuerte Diagnostik kann eine frühzeitige Therapie mittels Thrombektomie oder durch die Einleitung einer Lysetherapie das Organ erhalten.

1.8.4 Infektionen

Für die Entstehung von klinisch relevanten Infektionen kommen sowohl Bakterien als auch Viren und Pilze in Frage. Die Mortalität innerhalb des ersten Jahres liegt durch entsprechende Medikation bei unter 5 % [96].

Als die weitaus häufigste bakterielle Infektion nach Nierentransplantation gelten Harnwegsinfektionen (HWI) [97]. Virale Infektionen werden in der postoperativen Phase meist durch den Cytomegalie-Virus hervorgerufen (siehe 1.7.4) und müssen entsprechend prophylaktisch therapiert werden [98] [99]. Das Erkrankungsrisiko korreliert dabei mit der CMV-Spender-Empfänger-Konstellation sowie mit der Immunsuppression [52]. Aufgrund medikamentöser Therapie entsprechend Grad 2 nach Clavien und Dindo (Tabelle 4.) wurden infektiöse Komplikationen statistisch nicht durch uns erfasst.

2 Fragestellung und Ziele

Die Ziele dieser Arbeit bestehen darin:

- postoperative Komplikationen im Behandlungsverlauf anhand eines etablierten Einteilungssystem zu erfassen
- den Einfluss chirurgischer Komplikationen auf das Organ- und Patientenüberleben darzustellen
- Patientencharakteristika zu analysieren und eventuelle präexistente Risikofaktoren zu ermitteln
- den postoperativen Verlauf zu verfolgen, um eventuelle interagierende Risikofaktoren zu erkennen
- den Einfluss von Nebenerkrankungen bewerten zu können
- die Ergebnisse zu nutzen, um langfristig Verbesserungen in der Transplantationsmedizin zu erreichen

3 Patienten und Methoden

3.1 Allgemeine Datenerhebung

Die systematische Erfassung aller relevanten Patientendaten erfolgte aus einer prospektiven, kontinuierlich aktualisierten Datenbank. Mithilfe von „Superior Performing Software Systems (SPSS), Version 23.0 (IBM SPSS Inc., Armonk, USA), wurde eine Datenbank für das Sub-Kollektiv erstellt. Sowohl mithilfe der schriftlich erhobenen Patientendokumente aus der Originalakte als auch durch digitalisierte Patientenakten aus dem ärztlichen Zentralarchiv des Klinikums Großhadern gelang es, die für die Auswertung notwendigen Parameter zu erheben.

Prästationäre Aufnahmebögen, Arztbriefe, OP- Berichte, Anästhesieprotokolle und Laborbefunde waren wichtige Quellen für die Datenbank. Unser Extrakt an relevanten Variablen aus der prospektiv geführten Quelldatenbank des Transplantationszentrums beinhaltet 110 zu untersuchende Parameter.

Ein telefonischer Kontakt zur persönlichen Patientenbefragung oder Patientenuntersuchung war aufgrund der stetig aktualisierten Datenbank während der Datenerhebung nicht notwendig.

3.2 Unser Patientenkollektiv

Zwischen Mai 1995 und November 2014 wurden am Universitätsklinikum Großhadern insgesamt 395 Lebendtransplantationen durchgeführt. Davon konnten 359 in unsere Datenbank eingeschlossen werden. Die retrospektive Analyse dieser Organempfänger beinhaltet dabei folgende Parameter:

- wesentliche Patientendaten des Organempfängers: Name, Geschlecht, Geburtsdatum, Größe, Gewicht und Aufnahme Nummer
- Grundlegendes zur Transplantation: Anzahl der vorherigen Nierentransplantationen, Lebend- oder postmortale Nierenspende und Beziehung zum Organspender in „Nicht-Verwandt“ und „Verwandt“.

- Beschreibung der Histokompatibilität zwischen Organspender und – Empfänger.
 - Im Rahmen dieser Untersuchung haben wir die Mismatches, d. h. die Nicht-Übereinstimmungen des HLA-A-, -B-, und -DR-Systems bestimmt, die zwischen Spender und Empfänger nicht identisch waren und über den Transplantationserfolg einer NLS mitentscheiden können. Patienten mit auffällig hohen PRA-Anteilen von mehr als 30 % wurden hervorgehoben.
- Auswertung von vorliegenden Arztbriefen: Zur ausführlichen präoperativen Anamnese wurden Vorerkrankungen oder etwaige Risikofaktoren einer bevorstehenden Nierentransplantation protokolliert. Diese beinhalten vaskuläre, kardiopulmonale oder hepatische Co-Morbiditäten sowie weitere Nebenerkrankungen, die im Charlson-Comorbidity-Index (CCI) analysiert wurden.
- Beurteilung der präoperativen Nierenfunktion: Relevant waren hier die vergangenen Tage seit der ersten Dialyse, die Aufschluss über die tatsächliche Wartezeit eines Patienten geben, sowie die verbliebende Nierenfunktion des Patienten. Diese wurde anhand der Restdiurese in ml ermittelt.
- Auswertung der Operationsberichte: Durch eine ausführliche Analyse der Operationsberichte konnten Rückschlüsse über die warme und kalte Ischämie-Zeit getroffen werden. Intra- oder postoperative Komplikationen wurden ebenfalls notiert.
- Durch postoperative Laborkontrollen des Serum-Kreatinins konnte der Tag ermittelt werden, an dem erstmals physiologische Serum-Kreatinin-Werte nachweisbar waren. Dieser Tag wurde als „daydrop-DD“ erfasst. Außerdem wurden die produzierte Urinmenge sowie die Kreatinin-Clearance notiert, um Aussagen über die Nierenfunktion zu treffen. Pathologische Werte werden als verzögerte Funktionsaufnahme der Niere (Delayed graft function – DGF) erfasst. Chirurgische Komplikationen waren dabei klar auszuschließen.
- Durch Einsicht des Immunsuppressionsprotokolls konnte die adäquate Immunsuppression notiert werden, die sich aus dem Standard-Behandlungsschema (1.7.3, Tabelle 3.) zusammensetzt.

- Dokumentation der Nachsorgeuntersuchungen: Die Bundesärztekammer definiert regelmäßige Nachsorgeuntersuchungen für Transplantatempfänger mindestens alle drei, sechs und zwölf Monate. Danach muss der Organempfänger mindestens einmal jährlich in der zuständigen Transplantationsambulanz oder beim niedergelassenen Arzt vorstellig werden. Hierbei wurden routinemäßige Laborparameter zum Rückschluss auf die Nierenfunktion (GFR) notiert.
- Bei klinisch-typischer Symptomatik wurden Transplantatabstoßungen per Transplantatbiopsie histologisch gesichert.
- Dokumentation von Transplantat- und Patientenüberleben bis zum Ende der Datenerhebung am 30.11.2015.

3.3 Statistische Aufarbeitung

Um einen Überblick über unsere verwendeten Daten zu erhalten, wurden mehrere Analysen mithilfe deskriptiver Statistik durchgeführt. Die spezifischen Charakteristika zwischen den beiden Vergleichsgruppen wurden anhand von univariaten Testmethoden veranschaulicht. Unter Verwendung des T-Tests wurden die beiden Gruppen verglichen, durch den Chi-Quadrat-Test wurden Unterschiede in den Vergleichsgruppen analysiert.

Um die Überlebenszeiten der beiden Gruppen zu vergleichen, wurden die Kaplan-Meier Methode sowie der Log-Rank-Test verwendet. Das Transplantatüberleben wurde ebenfalls anhand der Kaplan-Meier-Methode veranschaulicht.

Im Rahmen unabhängiger Einflussgrößen, die als Risikofaktoren für das Transplantat- bzw. Patientenüberleben signifikant waren, konnte im Rahmen einer multivariaten Modellierung eines Cox-Regressions-Modells die Rückwärts-Wald-Methode angewandt werden. Als signifikante Störgrößen wurden folgende Variablen berücksichtigt:

- Revisionsoperationen, BMI, vaskuläre, kardiovaskuläre/pulmonale sowie hepatobiliäre Co-Morbiditäten, Zeit seit der ersten Dialyse, Restdiurese zum Transplantationszeitpunkt, kalte- und warme Ischämie-Zeiten, verspätete Transplantatfunktionen, Anzahl an HLA-Mismatches >3, Anzahl

an HLA-DR-Mismatches >2 , Anteil an präformierten Antikörpern $>30\%$,
akute Abstoßungen.

Unsere Daten sind als Mittelwert mit entsprechender Standardabweichung angegeben. Sämtliche statistische Analysen wurden mithilfe von IBM SPSS Version 23.0 und 24.0 (IBM Inc., Armonk, USA) vorgenommen.

4 Ergebnisse

4.1 Allgemein

Die Grundlage dieser Arbeit war zunächst die chirurgische Forschungsdatenbank des Universitätsklinikums Großhadern. Insgesamt wurden in der Zeit zwischen Mai 1995 und November 2014 5.000 Nierentransplantationen an unserem Zentrum durchgeführt. Das Gesamtspektrum dieser Arbeit bestand selektiv aus 395 NLS. Um die Analyse zu spezifizieren, wurden kombinierte Transplantationen, wie beispielweise Pankreas-Nierentransplantationen, bewusst ausgeschlossen.

Insgesamt wurden 359 Patienten erst- oder zweitransplantiert und konnten somit in unsere Studie einbezogen werden. Aufgrund von operativen Risiken und technisch anspruchsvolleren OPs, die das Ziel dieser Studie beeinträchtigen könnten, wurden alle weiteren Patienten von dieser Studie ausgeschlossen. Davon betroffen waren:

- jede Dritt- oder Vierttransplantation.
- jede Transplantation bei einem Kind mit einem Alter <15 Jahren.
- jedes Transplantat, das nach frühzeitiger Revisions-Operation ein Überleben von weniger als zwei Wochen aufweisen konnte.

Im Falle einer Lebendspende-Zweittransplantation (n=9) wurde jeweils die aktuellste Transplantation berücksichtigt. Durch das Auftreten postoperativer, eingriffsassoziierter Komplikationen (1.8.3) konnten wir zwei Gruppen definieren:

Gruppe 1

65 Patienten (18 %) zeigten postoperative Komplikationen (nach Clavien-Dindo Grad 3 / 4). Somit bestand jeweils eine Indikation zur chirurgischen Revision.

Gruppe 2

294 Patienten (82 %) zeigten postoperativ keine chirurgischen Komplikationen. Eine chirurgische Revision war nicht notwendig.

In Gruppe 1 zeigten 56 der 65 Patienten (81 %) erhebliche postoperative Komplikationen innerhalb der ersten 30 Tage, sodass eine frühzeitige Revisionsoperation nötig war. Die weiteren 9 der 65 Patienten (19 %) wurden zwischen dem 30. und 90. postoperativen Tag revidiert.

Unter letzteren befanden sich insgesamt zwei Patienten, die aufgrund einer Organdysfunktion und entsprechender intensivmedizinischer Therapie Grad 4 zugeteilt wurden. Grad 5-Komplikationen, die nach der Clavien-Dindo-Klassifikation definitionsgemäß den Patiententod bedeuten, kamen nicht vor.

4.2 Allgemeine Patientencharakteristika

Es handelt sich insgesamt um 246 (68,5 %) männliche und 113 (31,5 %) weibliche Patienten in einem Alter zwischen mindestens 15 und maximal 76 Jahren. Das Durchschnittsalter lag entsprechend bei circa 44 Jahren. Bei einer durchschnittlichen Körpergröße von 173 cm und einem Durchschnittsgewicht von 73 kg beträgt der BMI im Mittel 24,2 kg/m². Bezüglich dieser Werte liegt kein statistischer Unterschied vor.

12,5 % aller Patienten wurden bereits einmal Nierentransplantiert. Bei 87,5 % der Patienten war es hingegen die erste Nierentransplantation. Innerhalb der Vergleichsgruppen gibt es keine Auffälligkeiten.

Eine Vielzahl an Patienten wurde vor erfolgreicher Nierentransplantation dialysiert. Im Durchschnitt lag der Tag der ersten Dialysetherapie 492 Tage zurück und zeigte zwischen den beiden Vergleichsgruppen keine signifikanten Unterschiede.

64 % der Patienten konnten zum Zeitpunkt der Transplantation eine direkt funktionierende Diurese nachweisen. Im Mittel lag diese bei 811.4 ml/ Tag und zeigte keine Signifikanz zwischen den beiden Vergleichsgruppen.

36 % der Patienten waren vor dem Eingriff anurisch. Die Vergleichsgruppen zeigten auch hier keine Signifikanzunterschiede. Im Vergleich zeigte sich zudem kein Zusammenhang zwischen einer präoperativen Anurie und einem daraus resultierenden Risiko für eine chirurgische Komplikation. Eine allgemeine Übersicht der Patientencharakteristika wird in Tabelle 5. veranschaulicht.

Tabelle 5.) Die Patientencharakteristika der Vergleichsgruppen

		Total	Gruppe 1	Gruppe 2	Signifikanz
Geschlecht M/W		246/113	43/22	203/91	0.66 (Chi ²)
Anzahl der Transplantation	1	87.5	87.7	87.4	1.0 (Chi ²)
	2	12.5	12.3	12.6	
Alter		44.0 ± 0.7	46.1 ± 1.8	43.5 ± 0.8	0.17 (T-Test)
Gewicht (kg)		73.0 ± 0.8	73.2 ± 1.9	73.0 ± 0.9	0.92 (T-Test)
Größe (cm)		173.0 ± 0.5	173.2 ± 1.2	173.0 ± 0.58	0.81 (T-Test)
BMI (kg/m ²)		24.2 ± 0.2	24.3 ± 0.5	24.2 ± 0.2	0.86 (T-Test)
Tage seit der ersten Dialyse		491.6 ± 29.5	496.0 ± 73.2	490.1 ± 32.3	0.97 (T-Test)
Patienten mit Restdiurese (%)		64.2	63.1	64.5	0.99 (Chi ²)
Restdiurese (ml)		811.4 ± 55.1	756.2 ± 121.2	810.0 ± 57.0	0.67 (T-Test)
Charlson Comorbidity Index		3.31±1.4	3.37±0.16	3.27±0.8	0.63 (T-Test)
Nebenerkrankungen (%)					Chi ²
vaskulär		37.6	43.1	36.4	0.33
kardiovaskulär/pulmonal		12.0	20.0	10.2	0.035
hepatisch		5.0	3.1	5.4	0.75
Kalte Ischämie-Zeit (min)		66.8 ± 1.5	68.4 ± 5.4	66.4 ± 1.3	0.68 (T-Test)
Warme Ischämie-Zeit (min)		30.1 ± 0.5	32.3± 1.0	29.7 ±0.6	0.005 (T-Test)

Legende zur Tabelle:

Chi² Test: Der Chi-Quadrat-Test wird zur Analyse von Merkmalsausprägungen und ihrer beobachteten Häufigkeit verwendet. Die Analyse untersucht dabei, ob zwei unabhängige Merkmale miteinander assoziiert sind.

T-Test: Der T-Test (Zweistichproben-t-Test) prüft das Verhalten von zwei Gesamtheiten anhand von Mittelwerten unabhängiger Stichproben.

4.3 Intraoperative Ergebnisse

In den Operationsprotokollen wurden die individuellen kalten (KIZ) und warmen (WIZ)-Ischämie-Zeiten notiert. Im Mittel beträgt die KIZ 66,8 Minuten, wobei diese in Gruppe 1 mit 68,4 Minuten minimal höher liegt als in der Vergleichsgruppe 2 (66,4 Minuten). Statistisch zeigt sich keine Relevanz.

Die WIZ lag im Mittel bei 30,1 Minuten und zeigt statistisch signifikante Unterschiede der Vergleichsgruppen ($p=0.005$). Patienten der Gruppe 1 zeigten im Mittel eine höhere WIZ ($32,3 \pm 1,0$ min) als Patienten der Vergleichsgruppe 2 ($29,6 \pm 0,6$ min).

4.4 Immunologische Ergebnisse

Durch die Bestimmung der präformierten Antikörper kann vor einer geplanten NLS das Risiko einer Abstoßung ermittelt werden. Ein Zusammenhang zwischen einem hohen PRA-Anteil und der Wahrscheinlichkeit einer Abstoßung ist nachgewiesen, ist jedoch keine Kontraindikation für eine geplante Transplantation. In Tabelle 6. wird deutlich, dass die nachgewiesene Anwesenheit von Panel-reaktiven-Antikörpern (PRA) in Gruppe 1 höher liegt als in Gruppe 2. Insgesamt konnten wir zwischen den beiden Vergleichsgruppen jedoch keinen signifikanten Unterschied nachweisen. Das gleiche gilt für einen vorhandenen Antikörperwert von über 10 %.

32,2 % der Patienten aus Gruppe 1 zeigten eine - sofern möglich - bioptisch gesicherte Abstoßungsreaktion nach BANFF. In der Vergleichsgruppe 2 waren es 24,9 %. Es besteht keine statistische Signifikanz zwischen den Vergleichsgruppen.

Ähnliche Werte finden sich in der numerischen Mismatch-Analyse. Als Referenz wurde ein Wert von mehr als drei Mismatches gewählt, wobei HLA-A, -B &-C sowie HLA-DR,-DQ&-DP relevant waren. Vergleichsgruppe 1 zeigt minimal höhere Werte als Vergleichsgruppe 2.

Aus immunologischer Sicht hat das Mismatch eines HLA-DR-Antikörpers im HLA-System die höchste Relevanz. Die Anwesenheit spiegelt das größte Risiko für eine akute Abstoßung wider.

In unserer Analyse zeigte sich ein etwas höherer prozentualer Anteil an präformierten HLA-DR-Antikörpern in Gruppe 2 als in Gruppe 1. Statistisch zeigt sich kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Tabelle 6.) Die Immunologie der Vergleichsgruppen

	Total	Gruppe 1	Gruppe 2	Signifikanz
Panel-reaktive Antikörper (PRA) (In % innerhalb der Gruppen)	2.96 ± 0.6	5.35 ± 2.2	2.31 ± 0.6	0.4
PRA > 10 % (In % innerhalb der Gruppen)	7.8	10.8	7.2	0.31
Akute Abstoßungen (In % innerhalb der Gruppen)	26.3	32.3	24.9	0.22
HLA-Mismatches > 3 (In % innerhalb der Gruppen)	40.5	44.6	39.6	0.49
HLA-DR-Mismatch ≥ 2 (In % innerhalb der Gruppen)	24.4	22.2	24.8	0.75

4.5 Die postoperative Transplantatfunktion

Bei insgesamt 275 Patienten (76,5 %) zeigte sich im postoperativ-stationären Verlauf ein primär funktionierendes Transplantat. Im stationären Verlauf bestand somit keine Indikation zur therapeutischen Dialyse.

Bei 84 Patienten (23,5 %) war postoperativ mindestens eine Dialysetherapie erforderlich, um weitere Komplikationen zu vermeiden. Zum Zeitpunkt der Entlassung zeigten auch diese Patienten eine stabile Nierenfunktion. In unserer Arbeit ist dies als eine verspätete Funktionsaufnahme (delayed graft function (DGF)) des Spenderorgans definiert.

69 der 84 Patienten (91 %) mit nachgewiesenem DGF waren dabei der Gruppe 1 zuzuordnen und waren assoziiert mit einer postoperativen Komplikation. Die anderen 16 Patienten (9 %) waren der Vergleichsgruppe 2 zuzuordnen (Tabelle 7.). Die Transplantatfunktion verbesserte sich entsprechend in den darauffolgenden Tagen. Statistisch besteht hier ein signifikanter Unterschied zwischen den Vergleichsgruppen ($p=0.0001$).

Als diagnostischer Marker für eine DGF in der Blutserum-Untersuchung gilt der Abfall des Serum-Kreatinins. In Gruppe 1 zeigte sich ein Abfall erst nach 4.1 Tagen und damit signifikant später als in der Vergleichsgruppe 2. Hier war bereits nach 1.3 Tagen ein Abfall des Serum-Kreatinins zu verzeichnen ($p=0.006$).

Weitere routinemäßige Laboruntersuchungen in unserer Transplantationsambulanz zeigten nach drei, sechs und zwölf Monaten ein jeweils erhöhtes Serum-Kreatinin (mg/dl) sowie ein verminderte Kreatinin-Clearance (ml/min) in Gruppe 1 gegenüber Gruppe 2. Die Werte unterschieden sich jedoch kaum und waren statistisch nicht signifikant.

Die postoperative Transplantatfunktion wird in Tabelle 7. veranschaulicht.

Tabelle 7.) Die postoperative Transplantatfunktion der Vergleichsgruppen

	Total	Gruppe 1	Gruppe 2	Signifikanz
Tag des Serum-Kreatininabfalls (postoperativ)	1.80 ± 0.2	4.10 ± 0.9	1.30 ± 0.12	0.006 (T-Test)
Verspätete Funktionsaufnahme des Organs (In % innerhalb der Gruppe)	7.1	19.1	4.4	<0.0001 (Chi ²)
Serum-Kreatinin (mg/dl) Tag 14 postoperativ	2.5 ± 0.26	3.0 ± 0.3	2.4 ± 0.31	0.029
Serum-Kreatinin (mg/dl) 3. Monat postoperativ	1.76 ± 0.06	2.07 ± 0.22	1.69 ± 0.05	0.29
Serum-Kreatinin (mg/dl) 6. Monat postoperativ	1.72 ± 0.05	1.85 ± 0.15	1.69 ± 0.05	0.75
Serum-Kreatinin (mg/dl) 12. Monat postoperativ	1.83 ± 0.07	2.07 ± 0.26	1.78 ± 0.06	0.85
Kreatinin-Clearance (ml/min) Tag 14. postoperativ	52.4 ± 1.2	45.9 ± 3.1	53.8 ± 1.2	0.018
Kreatinin-Clearance (ml/min) 3. Monat postoperativ	59.6 ± 1.0	55.4 ± 2.5	60.6 ± 1.1	0.051
Kreatinin-Clearance (ml/min) 6. Monat postoperativ	58.7 ± 0.9	56.6 ± 2.8	59.2 ± 1.0	0.30
Kreatinin-Clearance (ml/min) 12. Monat postoperativ	57.4 ± 1.0	55.4 ± 2.8	57.8 ± 1.0	0.37

4.6 Postoperative Komplikationen

Insgesamt zeigten 65 Patienten (18 %) chirurgisch revisionspflichtige Komplikationen. Gemäß der Clavien-Dindo-Klassifikation lagen insgesamt 52 Grad-3b-Komplikationen vor. Es erfolgte jeweils eine chirurgische Revision in Allgemeinanästhesie. 12 Patienten zeigten Grad-4a-Komplikationen mit intensivpflichtiger Überwachung und einen Funktionsverlust eines Organs. In sechs der zwölf Fälle (50 %) war dabei die Transplantatniere betroffen. In einem Fall musste das Spenderorgan therapeutisch entfernt werden. In einem anderen Fall wurde das Spenderorgan re-positioniert und zeigte daraufhin eine Funktionsaufnahme. Ein Multiorganversagen entsprechend der Grad-4b-Einteilung nach Clavien-Dindo wurde bei einem Patienten diagnostiziert.

Unsere Analyse zeigte, dass 36 Patienten (56,5 %) innerhalb der ersten Woche revidiert wurden. Im Sinne einer frühzeitigen Komplikation wurden 59 Patienten (91,5 %) innerhalb der ersten sechs postoperativen Wochen re-operiert.

Spätkomplikationen zeigten sich bei sechs Patienten und waren somit sehr selten. In 18 Fällen wurde nach erfolgter Transplantation mehr als eine Revisionsoperation durchgeführt.

Die prozentuale Verteilung der postoperativen Komplikationen ist in Abbildung 5. dargestellt. Eine Übersicht der Stadien-Einteilung sowie der therapeutischen Maßnahmen ist in Tabelle 8. zu finden.

4.6.1 Lymphozelen

In unserer Analyse zeigten sich Lymphozelen am häufigsten. In 21 Fällen (5,8 %) wurden Lymphozelen klinisch auffällig und konnten sonographisch diagnostiziert werden. Entsprechend dem Grad 3b wurden alle Lymphozelen chirurgisch von retroperitoneal erfolgreich mittels Peritonealfensterung therapiert.

4.6.2 Hämatome

Insgesamt 11 Patienten (3 %) zeigten im postoperativen Verlauf Blutungen im Bereich des Operationsgebietes. Nach entsprechender Diagnostik wurde jeweils eine therapeutische Hämatom-Ausräumung unter Allgemeinanästhesie durchgeführt. In drei Fällen wurde während der Revision eine zusätzliche Re-Anastomisierung des Ureters durchgeführt. In zwei Fällen wurde zusätzlich eine Lymphozele drainiert, die klinisch vorher nicht apparent war. Entsprechend der Clavien-Dindo-Klassifikation zeigten sich zehn 3b-Komplikationen und eine Grad-4b-Komplikation.

4.6.3 Wundinfektionen

Neun Patienten (2,5 %) in unserer Studie zeigten eine postoperative Wundinfektion, die chirurgisch entsprechend Grad 3b debridiert wurden. Wundinfektionen, die chirurgisch am Bett geöffnet (Grad-1-Komplikation) oder medikamentös behandelt werden konnten (Grad-2-Komplikation) wurden nicht in unsere Studie aufgenommen (Tabelle 4.).

4.6.4 Vaskuläre Komplikationen

Vaskuläre Komplikationen zeigten sich in unserer Arbeit in insgesamt acht Fällen (2,2 %). Sechs Mal wurde eine Nierenarterienstenose (NAS) diagnostiziert und zwei Mal eine Nierenvenenthrombose (NVT). Alle acht vaskulären Komplikationen gingen klinisch mit einer Organdysfunktion einher. Aus diesem Grund war therapeutisch entsprechend Grad 4b eine intensivmedizinische Versorgung unabdingbar. In fünf Fällen wurden die NAS mittels Re-Anastomisierung versorgt. Ein Spenderorgan musste chirurgisch neu positioniert und anastomosiert werden.

Während der Revision wurde in zwei Fällen eine zusätzliche Hämatom-Ausräumung im Operationsgebiet durchgeführt. In zwei weiteren Fällen konnten klinisch bislang unauffällige Lymphozelen retroperitoneal drainiert werden.

Eine NVT konnte erfolgreich durch eine Thrombektomie therapiert werden. Zusätzlich wurde zur Überbrückung eines Harnleiterdefekts eine rekonstruktive Boari-Plastik durchgeführt [100] [101]. Aufgrund eines Funktionsverlustes musste ein Organ nach auftretender NVT entfernt werden.

4.6.5 Urologische Komplikationen

Insgesamt 12 Patienten (3,3 %) zeigten postoperativ urologische Komplikationen. Bei zehn Patienten wurde eine Ureter-Stenose diagnostiziert. In neun von zehn Fällen wurde eine chirurgische Re-Anastomisierung durchgeführt, in einem Fall wurde eine endoskopische DJ-Schienung des Harnleiters vorgenommen. Die Revisionseingriffe waren komplikationslos und wurden nicht als kombinierte Therapie durchgeführt.

Zwei weitere Patienten zeigten klinische Zeichen einer Ureter-Nekrose und wurden chirurgisch mittels Re-Anastomisierung versorgt. Alle urologischen Komplikationen wurden chirurgisch entsprechend Clavien-Dindo Grad 3b therapiert.

4.6.6 Intestinale Komplikationen

Vier Patienten (1,1 %) unserer Studie zeigten einen Darmverschluss oder eine Darmperforation. Therapeutisch erfolgte eine Laparotomie, der Defekt wurde mittels Dekompression und Naht korrigiert. Unabhängige Störfaktoren, die Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit einer Komplikation zeigten, wurden mittels logistischer Regression berechnet.

Dies galt für das Vorhandensein einer verspäteten Nierenfunktion postoperativ (DGF) sowie für das Vorhandensein einer oder mehrerer kardiovaskulärer/pulmonaler Co-Morbiditäten.

Abbildung 5.) Prozentuale Verteilung postoperativer Komplikationen

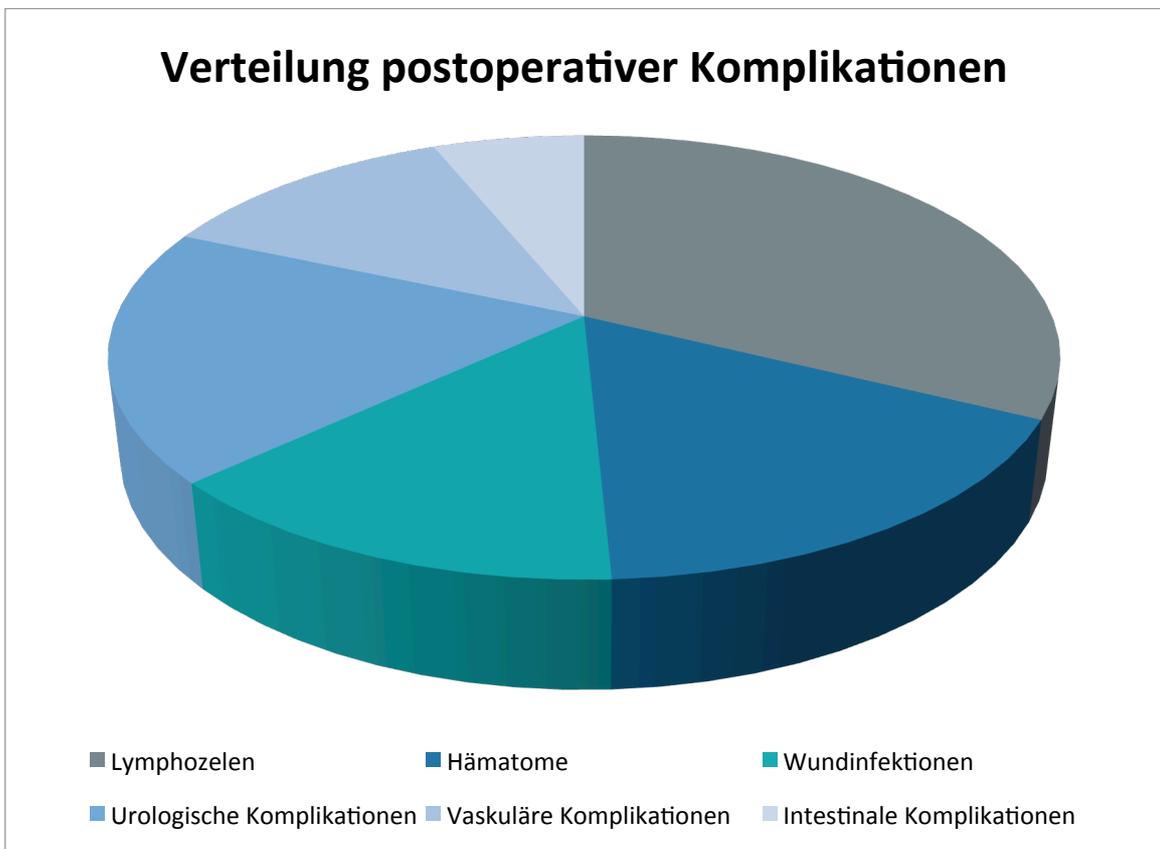


Tabelle 8.) Die chirurgischen Komplikationen nach Nierentransplantation

Art der Komplikation	Total = 65	Therapie	Kombinierte Therapie	Clavien-Dindo-Klassifikation
Hämatome	11	Hämatom-Ausräumung	Ureter-Reanastomose (3) Lymphozelendrainage (2)	III b (n=10), IV b (n=1)
Lymphozelen	21	Lymphozelendrainage		III b (n=21)
Ureter-Nekrose	2	Ureter-Reanastomose		IIIb (n=2)
Ureter-Stenose	10	Ureter-Re-Anastomose (9) DJ – Schienung (1)		IIIb (n=10)
Nierenarterien-Stenose	6	Arterien-Reanastomose (5) Repositionierung des Spenderorgans (1)	Lymphozelendrainage (2) Hämatomausräumung (2)	IV a (n=6)
Nierenvenenthrombose	2	Thrombektomie Entfernung des Spenderorgans (1)	Rekonstruktion der Harnwege mittels Boari Plastik (1)	IV a (n=2)
Wundinfektionen	9	Chirurgisches Wund-Debridement		III b (n=9)
Verschluss/Perforation des Darms	4	Laparotomie, Dekompression und Naht		IV a (n=4)

4.7 Transplantat- und Patientenüberleben

Insgesamt zeigt sich über den gesamten Zeitraum unserer Studie in beiden Gruppen ein hohes Transplantat- sowie Patientenüberleben. Es wird dennoch ersichtlich, dass postoperative Komplikationen einen Einfluss auf die Langzeitergebnisse haben.

Das Transplantatüberleben von Patienten der Gruppe 1 war mit 84.4 % im ersten Jahr deutlich geringer als das Transplantatüberleben der Vergleichsgruppe 2. Hier lag der Wert bei 97,6 %. Auch in den folgenden Jahren zeigten sich in der Revisionsgruppe schlechtere Werte hinsichtlich des Transplantatüberlebens.

Nach jeweils drei und fünf Jahren zeigten Patienten der Gruppe 1 ein durchschnittliches Transplantatüberleben von 75.2 % und 63.1 %, Patienten der Gruppe 2 hingegen eine Überlebensrate von 92.7 % und 87.6%. Abbildung 6.) zeigt das kumulative Organüberleben im Vergleich und bestätigt die statistische Signifikanz ($p=0.008$) zwischen den beiden Gruppen. Das langfristige Patientenüberleben war zwischen den Vergleichsgruppen nicht signifikant unterschiedlich ($p=0.084$). Aus Abbildung 7.) lässt sich dennoch der negative Effekt von Komplikationen auf die Überlebensrate erschließen.

Im Vergleich der beiden Vergleichsgruppen zeigten Patienten der Gruppe 1 Überlebensraten von 95.3 % im ersten Jahr, 90.0 % nach drei Jahren sowie 84.7 % nach fünf Jahren. Patienten der Gruppe 2 hingegen zeigten im ersten Jahr Überlebensraten von 99.3 %. Nach drei Jahren betrug die Überlebensrate 97.5 % und nach fünf Jahren 93.7 %.

Abbildung 8.) zeigt die beiden Vergleichsgruppen im Hinblick auf ein Patiententod-zensiertes Organüberleben im Log-Rank-Test. Die Überlebensraten betragen in Gruppe 1. 89,6 %, 79,2 % und 70,1 % nach ein, drei sowie fünf Jahren sowie 89,6 %, 79,2 % und 70,1 % im gleichen Zeitraum in Vergleichsgruppe 2. Im Hinblick auf die Annäherung der Kurven beider Gruppen nach zehn Jahren oder später besteht keine statistische Signifikanz ($p=0.063$).

4.7.1 Präoperative Komorbiditäten als Einflussfaktoren

Kardiovaskuläre (KV+) und pulmonale Nebenerkrankungen zeigten sich in der logistischen Regression als unabhängige Einflussgrößen in der Entstehung einer Indikation zur Revisionsoperation ($p=0.011$). Insgesamt waren 79 Patienten präoperativ vorerkrankt. Davon hatten sechs Patienten kombinierte Nebenerkrankungen aus mindestens zwei der entsprechenden Untergruppen. Die Analyse der Nebenerkrankungen ergab im Allgemeinen keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Vergleichsgruppen (siehe Tabelle 5.).

Die Analyse der Risikostratifizierung mittels des Charlson-Comorbidity-Index (CCI) erwies sich statistisch als gleich. So erhoben wir in Gruppe 1 einen durchschnittlichen CCI von 3.37, in der Vergleichsgruppe 2 hingegen einen durchschnittlichen CCI von 3.27 ($p=0.63$).

Aus Abbildung 10.), in der ein Subgruppenvergleich zwischen Patienten mit und ohne kardiovaskulärer/pulmonaler Nebenerkrankungen dargestellt ist, lässt sich eine deutlich negative Entwicklung der Langzeitergebnisse ab dem vierten postoperativen Jahr erkennen. Nach dem ersten Jahr lagen die Überlebensraten zwischen den beiden Gruppen mit 96.4 % (Gruppe 2) sowie 93.3 % (Gruppe 1) auf einem ähnlichen Niveau. Auch im dritten Jahr zeigten die beiden Gruppen mit Überlebensraten von 90.2 % (Gruppe 2) und 88.8 % (Gruppe 1) ähnliche Werte. In Gruppe 1 zeigte sich anschließend ein 5-Jahresüberleben von 70.9 %, Gruppe 2 zeigte mit 87.9 % jedoch ein deutlich verbessertes Langzeitüberleben. Statistisch wurde hier keine Signifikanz ($p=0.016$) ersichtlich, der negative Einfluss kardiovaskulärer / pulmonaler Nebenerkrankungen zwischen dem dritten und dem fünften postoperativen Jahre ist aber deutlich zu verzeichnen.

Der Log-Rank-Test bestätigte das statistische Ergebnis ($p=0.06$) im Vergleich der Patienten, die sich einer Revisionsoperation unterziehen mussten ($n=13$), und denjenigen, die nicht revidiert werden mussten ($n=30$).

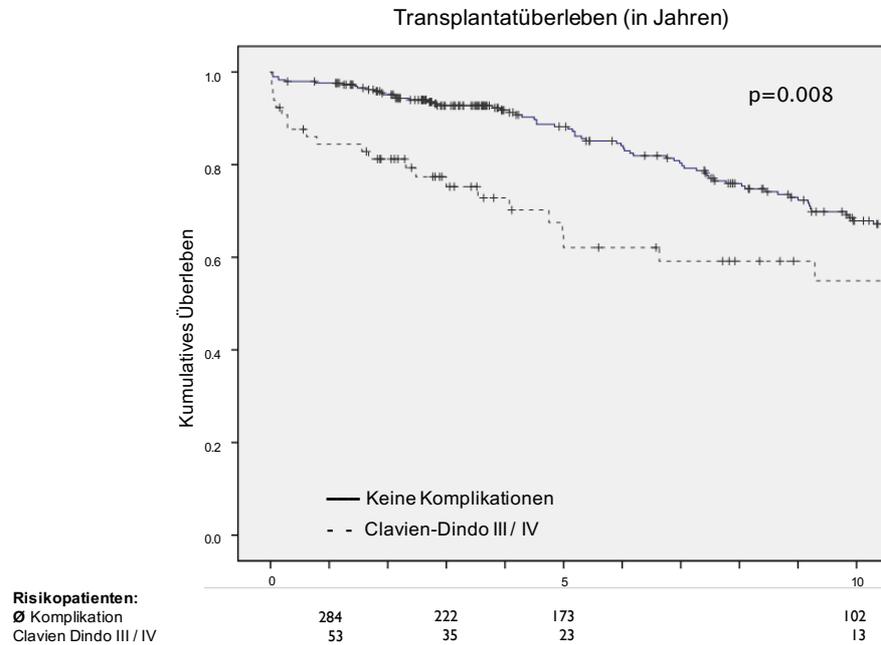
Abbildung 6.) Kumulatives Organüberleben im Vergleich

Abbildung 6.) stellt mittels der Kaplan-Meier-Kurve das kumulative Organüberleben der zwei Vergleichsgruppen dar. Über den Zeitraum zwischen 1,3 und 5 Jahren lässt sich beobachten, dass chirurgische Komplikationen des Grad 3/4 nach der Clavien-Dindo-Klassifikation einen signifikanten Einfluss auf das Überleben des transplantierten Organs haben ($p=0.008$). Hier liegt das Überleben in Vergleichsgruppe 2 bei 97,6 %, 92,7 % und 88,2 % wohingegen das Überleben in Vergleichsgruppe 1 bei 84,4 % nach dem ersten Jahr, 75,2 % nach drei Jahren und 62,1 % nach fünf Jahren lag.

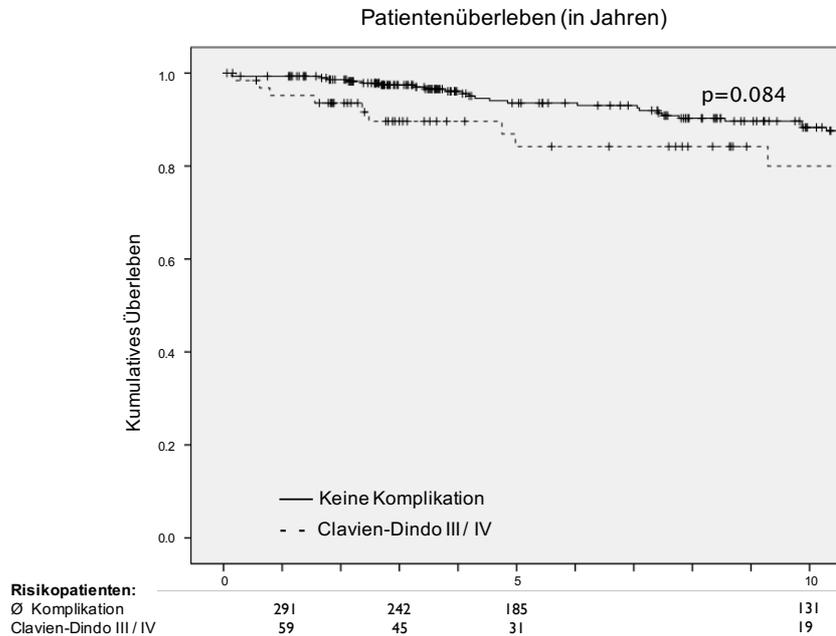
Abbildung 7.) Kumulatives Patientenüberleben im Vergleich

Abbildung 7.) zeigt das kumulative Patientenüberleben im Langzeitverlauf. Es lässt sich beobachten, dass Vergleichsgruppe 1 ein schlechteres Gesamtüberleben zeigt als Vergleichsgruppe 2. Ohne Revisionseingriff zeigt Vergleichsgruppe 2 ein Überleben von 99,3 %, 92,4 % und 93,6 % nach 1,3 und 5 Jahren. Patienten der Vergleichsgruppe 1 zeigten vergleichsweise ein Gesamtüberleben von 95,2 %, 89,6 % und 84,2 % im gleichen Zeitraum. Statistisch zeigt sich keine Signifikanz auf das Gesamtüberleben der Patienten ($p=0.084$).

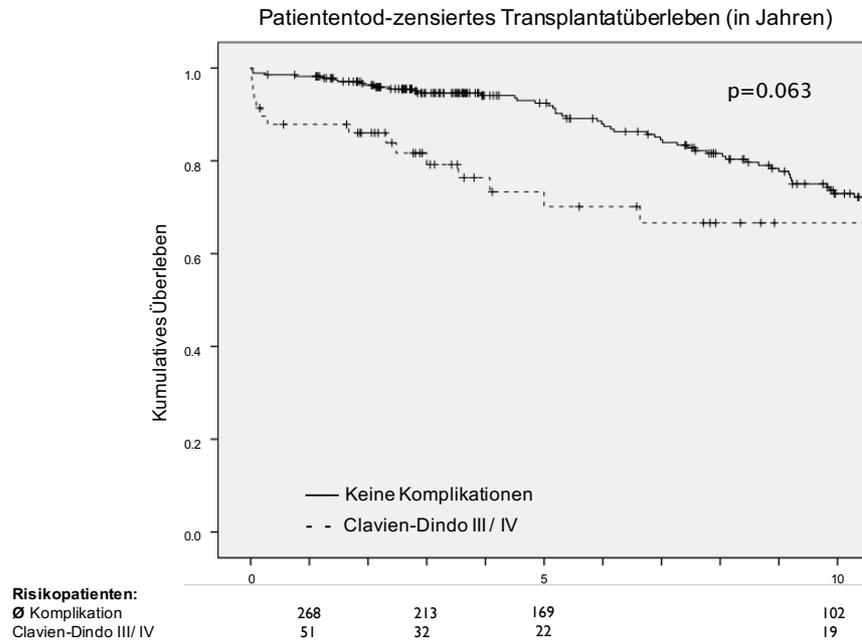
Abbildung 8.) Patiententod-zensiertes Organüberleben

Abbildung 8.) zeigt die beiden Vergleichsgruppen im Hinblick auf ein Patiententod-zensiertes Organüberleben. Die Überlebensraten betragen 98,2 %, 94,6 % und 92,4 % nach 1,3 und 5 Jahren in Vergleichsgruppe 2 sowie 89,6 %, 79,2 % und 70,1 % in Vergleichsgruppe 1. Im Hinblick auf die Annäherung der beiden Gruppen nach zehn Jahren oder später besteht keine statistische Signifikanz ($p=0.063$).

Die Analyse unserer Datenbank ergab einen signifikanten Unterschied in der Anzahl der Revisionsoperationen bei Patienten mit vorbestehenden Erkrankungen dieser Subgruppe (Revisionsoperation Gruppe 2: 10.2 %, Gruppe 1: 20.2 % ($p=0.035$)).

In der Subgruppe der Patienten mit kardiovaskulären und/ oder pulmonalen Co-Morbiditäten ($n=43$) zeigte sich in unserer Studie schlussendlich keine Komplikation, die gegenüber der anderen Gruppe besonders hervorzuheben sei. Insgesamt verzeichnete unsere Analyse 13 Komplikationen (Total $n=13$, davon $n=2$ Hämatome, $n=4$ Lymphozelen, $n=1$ Nierenarterienstenose, $n=3$ Wundinfektionen, $n=3$ Dünndarminfektionen/ -perforationen).

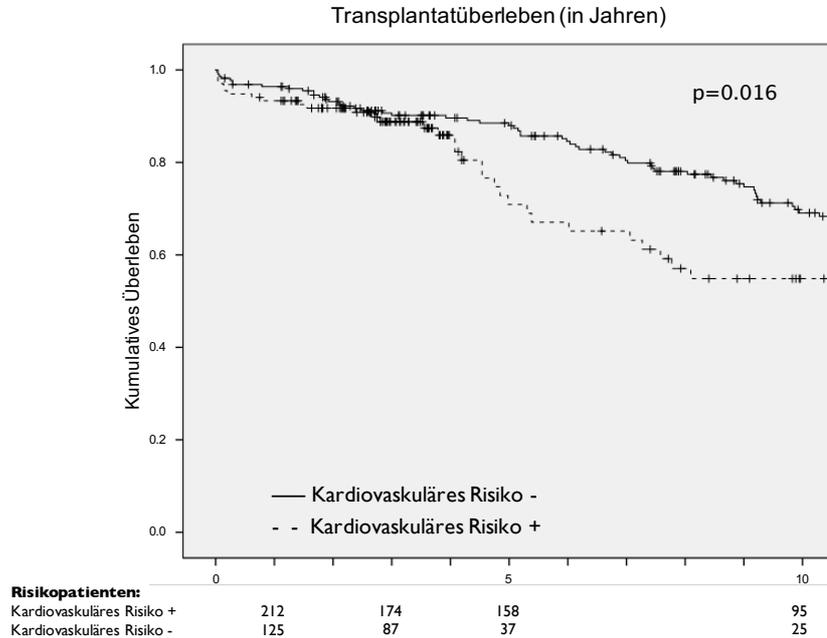
Abbildung 9.) Kumulatives Organüberleben bei kardiovaskulärer Vorerkrankung

Abbildung 9.) zeigt das statische Organüberleben zwischen der Patientengruppe mit kardiovaskulären Nebenerkrankungen (KV+) und der Patientengruppe ohne kardiovaskuläre Nebenerkrankungen (KV-). Es lässt sich beobachten, dass das Organüberleben nach etwa vier Jahren durch das Vorhandensein von kardiovaskulären Risikofaktoren beeinträchtigt wird. Bei KV- lagen die Überlebenszeiten bei 96,4 %, 90,2 % und 87,9 % nach 1,3 und 5 Jahren, bei KV+ hingegen bei 93,3 %, 88,8 % sowie 70,9 % im gleichen Zeitraum. Statistisch zeigt sich keine Signifikanz ($p=0.016$).

Im Subgruppenvergleich der Patienten KV+ ($n=43$) zeigte sich zudem keine statistische Signifikanz zwischen der Gruppe mit Revisionsoperation ($n=13$) und der ohne ($n=30$) Revisionsoperation ($p=0.06$).

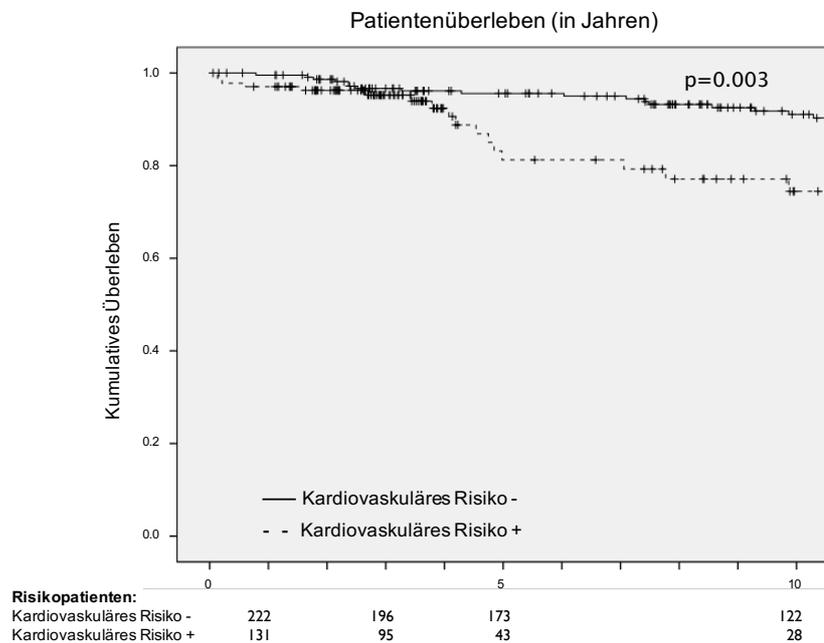
Abbildung 10.) Kumulatives Patientenüberleben bei kardiovaskulärer Vorerkrankung

Abbildung 10.) zeigt den Einfluss von KV+ auf das Langzeitüberleben der Organempfänger. Relevant werden kardiovaskuläre Nebenerkrankungen nach ca. vier Jahren und haben im Laufe der Zeit einen signifikanten Einfluss auf das Überleben ($p=0.003$).

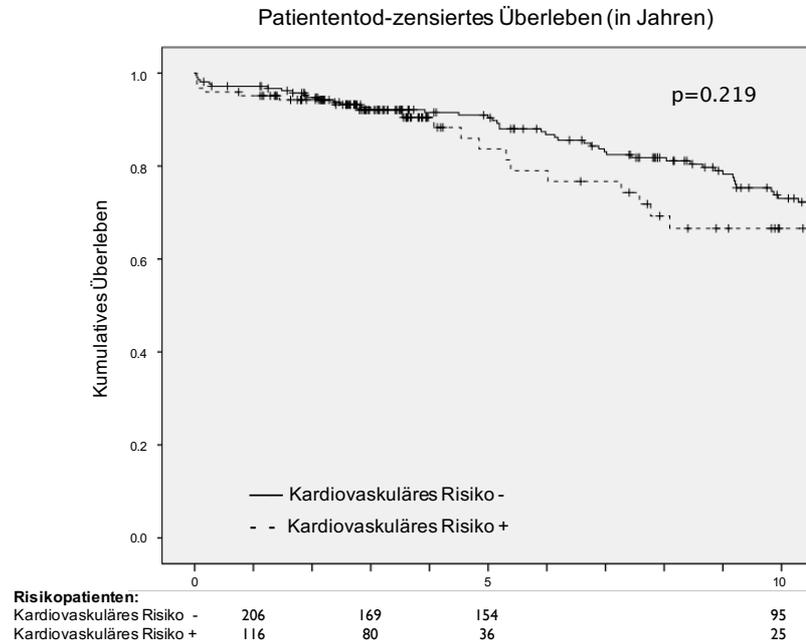
Abbildung 11.) Patiententod-zensiertes Organüberleben bei kardiovaskulärer Vorerkrankung

Abbildung 11.) zeigt den Einfluss von KV+ auf die beiden Vergleichsgruppen im Hinblick auf ein Patiententod-zensiertes Organüberleben im Log-Rank-Test. Die Überlebensraten betragen 98,2 %, 94,6 % und 92,4 % nach 1,3 und 5 Jahren in der Vergleichsgruppe 2 sowie 89,6 %, 79,2 % und 70,1 % in Vergleichsgruppe 1. Im Hinblick auf die Annäherung der beiden Gruppen nach zehn Jahren oder später besteht keine statistische Signifikanz ($p=0.219$).

4.8 Multivariate Statistik

Durch die Überprüfung unserer Gruppen mittels Log-Rank-Überprüfung konnten einige wegweisende Beobachtungen getroffen werden. So zeigte sich beispielsweise, dass die präoperative Diagnose kardiovaskulärer Nebenerkrankungen einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Langzeitüberleben des Transplantatempfängers hat. Um weitere Tendenzen in der Risikoabschätzung treffen zu können, wurde mittels des „Rückwärts-Wald-Modells“ der Einfluss der signifikanten Einflussfaktoren für das Transplantat- und Patientenüberleben ermittelt.

Hier zeigte sich, dass das Organüberleben, neben einem Anteil an präformierten HLA-DR-Antikörpern (Mismatchscreening >2) ($p=0.026$), allenfalls von chirurgischen Komplikationen, die einer Revisionsoperation bedürfen ($p=0.033$), sowie kardiovaskulären Nebenerkrankungen ($p=0.036$) als unabhängige Störgrößen beeinflusst wird. Auf das Patientenüberleben bezogen, ist nur die Anwesenheit von kardiovaskulären Nebenerkrankungen relevant ($p=0.015$). Die Anwesenheit von präformierten Antikörpern ($p=0.067$) oder einer Revisionsoperation ($p=0.06$) hingegen war für das Patientenüberleben statistisch nicht signifikant.

5 Diskussion

5.1 Allgemein

Nach einem fast 100 Jahre lang andauernden Prozess der Forschung, begleitet von Erfolgen und Rückschlägen in der alltäglichen medizinischen Praxis, gilt die Nierentransplantation nach aktuellem Stand als die beste Therapieoption einer chronischen Niereninsuffizienz. Durch Forschung und Erkenntnisse in der medizinischen Wissenschaft hat sich die Nierentransplantation in den letzten Jahrzehnten zu einem standardisierten Verfahren entwickelt [71] und in der Folge auf der ganzen Welt etabliert. Die Nierentransplantation kann sowohl bei Kindern, als auch bei Erwachsenen die besten Langzeitergebnisse vorweisen [102].

Trotz langer Wartezeiten zeigten postmortale Nierentransplantationen anfänglich gute Ergebnisse. Die damit korrelierenden Dialysetherapien wirken sich allerdings negativ auf das Langzeitüberleben des Patienten aus. Aufgrund der Länge der Wartezeit und einer notwendigen Dialysetherapie zeigen Patienten immer häufiger eine Indikation zur Zweit-, Dritt- und sogar Viertransplantation.

Leider nimmt die Wartezeit für eine Nierenspende weiterhin zu. Dies führt insgesamt zu einer schlechteren Lebensqualität und einer verkürzten Überlebenszeit der Patienten. Basierend auf dieser Tatsache wird der NLS eine immer größere Bedeutung zugesprochen. Während der Anteil der NLS 1998 noch bei 14,7 % lag, stieg er bis 2017 auf 29 % (Abbildung 3). Bessere Langzeitergebnisse, eine bessere Planbarkeit und strukturierte Patientenvorbereitungen sowie die Möglichkeit der präemptiven NLS scheinen die Transplantationsmedizin entscheidend beeinflusst zu haben.

Im Vergleich zur Hämodialyse oder anderen Nierenersatzverfahren führt die Therapie der Nierenlebendtransplantation zu einer höheren Patientenzufriedenheit, einhergehend mit einer deutlich besseren Lebensqualität. Ursprünglich wurde dies auf die präoperative Spender-Empfänger-Diagnostik zurückgeführt, die ein immunologisches Mismatch ausschließen sollte. Im Laufe der Zeit wurden aufgrund der stagnierenden Spenderzahlen jedoch auch Nieren zwischen

Nicht-Verwandten transplantiert. Schlussfolgernd wurde dadurch auch das Risiko einer immunologischen Abstoßungsreaktion höher. Auch in dieser Studie zeigte sich eine Korrelation zwischen einem hohen Anteil an HLA-Mismatches und einem verkürzten Transplantatüberleben.

Abhängig vom Alter des Patienten und einflussreichen Begleiterkrankungen berichtet die Deutsche Stiftung für Organtransplantation (DSO) von 5-Jahres-Patientenüberlebensraten von über 90 %. Das Transplantatüberleben von Patienten mit postmortaler Nierenspende beträgt dabei knapp 70 % im Vergleich zur Lebendnierenspende, die im gleichen Zeitraum ein Transplantatüberleben von 85 % aufweisen kann.

Auch aus diesem Grund zeigte sich in den letzten Jahren sowohl in den USA als auch in Europa ein kontinuierlicher Anstieg der Lebendnierentransplantationen gegenüber der postmortalen Nierenspende mit einem Anteil auf fast 50 % [103] [104] [105]. Diese Zahlen sind sicherlich zum einen der wissenschaftlichen Arbeit, zum anderen den chirurgischen Standards zu verdanken.

Dennoch kommt es auch in der Transplantationsmedizin zu chirurgischen Komplikationen. Diese beeinflussen den Heilungsverlauf und das langfristige Patientenüberleben. Postoperativ ist aus diesem Grund eine engmaschige Überwachung der Patienten notwendig. Inzwischen ist bekannt, dass postoperative Komplikationen einen hohen Stellenwert nach erfolgreicher Nierentransplantation einnehmen. Leider werden diese bisher nur unzureichend diskutiert. Die aktuelle Literatur berichtet über eine chirurgische Komplikationsrate zwischen 1 % und 35 % [106].

Die Vielfalt der chirurgischen Komplikationen wird in der Literatur einheitlich beschrieben. Oftmals sind die Komplikationen selektiv bestimmt, nicht ausschließlich auf Lebendnierenspenden bezogen [78] und beschränken sich auf die Major-Komplikationen, wie urologische [107] [108] [109] oder chirurgisch-vaskuläre [93] [94] [63] Komplikationen.

Des Weiteren befassen sich einige Studien mit den Wundheilungsstörungen durch Immunsuppression [60] [110] [111] [112] oder Diabetes mellitus [113]. Als Risikofaktoren wurden zudem oftmals der Diabetes Mellitus, die Adipositas oder das Patientenalter hinzugezogen. In den genannten Studien handelt es sich im

weitesten Sinne um deskriptive Untersuchungen. Ein gesundheitlich negativer Effekt auf das Transplantat-Überleben ist naheliegend und nachvollziehbar. Es existieren allerdings keine hinreichenden Erkenntnisse darüber, inwieweit therapierte Komplikationen, die primär einen Funktionserhalt des Transplantates ermöglichen, das langfristige Überleben von Transplantat und -Transplantatempfänger beeinflussen. Hinsichtlich dieser Tatsache sollen die Ergebnisse unserer Datenanalyse mit der aktuellen Literatur verglichen werden.

Das durchschnittliche Transplantatüberleben unseres Zentrums entspricht in etwa den Überlebenszahlen anderer Zentren. So publizieren Eurotransplant und die UNOS Datenbank Zahlen von 83 % und 76 % nach drei beziehungsweise fünf Jahren [104].

Entsprechend der leitliniengerechten Therapie wurden Revisionsoperationen an unserem Transplantationszentrum stets durch einen erfahrenen Chirurgen durchgeführt. Dadurch soll einem vorzeitigen Transplantatverlust entgegengewirkt werden. So konnten wir auch in dieser Studie zeigen, dass die Mortalität der Nierentransplantation im Vergleich zu anderen viszeral-chirurgischen Transplantationen sehr gering ist.

Unabhängig davon konnten wir in unserer Analyse von 359 primär erfolgreichen Nierenlebendtransplantationen zeigen, dass das Gesamtüberleben von Spenderorgan und Spenderorgan- Empfänger auch bei primär erfolgreicher Therapie von chirurgischen Komplikationen abhängig ist.

Von Anfang an waren uns bewusst, dass unsere Studie eine retrospektive Analyse darstellt, die auf Daten basiert, die prospektiv erhoben wurden. Eine Randomisierung der Studie war in diesem Kontext leider nicht möglich, da sich Komplikationen weder antizipieren noch einplanen lassen.

Entgegen aller Kritik an retrospektiv durchgeführten Studien und ihrer Evidenz beträgt das Intervall unserer Kontrolluntersuchungen zur unmittelbaren Transplantatfunktion 12 Monate postoperativ. Somit wird der Zeitraum abgedeckt, der für die immunologischen und chirurgischen Komplikationen in der aktuellen Literatur diskutiert wird. Des Weiteren liegt mittlerweile das Nachbeobachtungsintervall bei knapp sieben Jahren, sodass von einer repräsentativen Patientenzahl für die Überlebensanalysen ausgegangen werden kann.

Ein weiterer Punkt, der gegen eine retrospektiv statistische Arbeit spricht, ist der Fakt, dass hinsichtlich der Datenerhebung von Patientencharakteristika starke Lücken in der Dokumentation entstehen könnten. Durch die regelmäßige Eingendokumentation und der hohen Aufmerksamkeit unserer Patienten ist dieses jedoch zu widerlegen. Eine regelmäßige Wiedervorstellung zur Routineuntersuchung mittels laborchemischer Wirkstoffspiegelmessung oder sonographischer Kontrollen des Abdomens wurde zusätzlich zur Qualitätskontrolle direkt dokumentiert. Dieses wird durch den kompletten und sehr ausführlich dokumentierten Datensatz ersichtlich. Bei einer insgesamt hohen Patientenzahl unserer single-center-Studie kam es in einigen Fällen dennoch zu einer mangelhaften Dokumentation oder einem Verlust des Follow-ups, sodass einige Patienten aus der Langzeitanalyse ausgeschieden sind.

5.2 Klassifikation und Dokumentation chirurgischer Komplikationen

Die Kategorisierung postoperativer Komplikationen erfolgte in unserer Arbeit anhand der Clavien-Dindo-Klassifikation (Kapitel 1.8.3.1, Tabelle 4). Das Prinzip der Einteilung gliedert sich nach der entsprechenden Therapie in fünf verschiedene Schweregrade. Grad-1- und Grad-2-Komplikationen besitzen eine fragliche Relevanz für die Prognose, sind schwer zu erheben und benötigen keine interventionelle oder chirurgische Therapie. Grad 5 bedeutet den Patiententod.

Für uns waren dementsprechend die Grad 3 und 4 Komplikationen interessant, da diese durch verschiedene chirurgische und intensivmedizinische Revisionen zu therapieren waren. Das Klassifikationssystem nach Clavien-Dindo ist in anderen Fachbereichen bereits etabliert und genießt dort einen hohen Stellenwert [66] [64]. In der Transplantationsmedizin existieren bislang jedoch nur ein paar wenige Publikationen.

Harraz et al beschreibt Komplikationen nach einer Lebendnierenspende bei Kindern anhand der Clavien-Dindo-Klassifikation und nutzt zusätzlich noch die Kriterien nach Martin [114]. Insgesamt bedeutet jede Abweichung vom norma-

len Operationsverlauf „eine Komplikation“ und wird somit nach entsprechender Therapie einem Klassifikationsgrad zugesprochen.

Von Nachteil ist somit eine stets sehr hohe Gesamtkomplikationsrate in der verwendeten Literatur. Selbst geringfügige Abweichungen vom gewünschten Therapieverlauf werden medikamentös oder mittels Physiotherapie behandelt und sind somit als Grad-1-Komplikation nach Clavien-Dindo zu werten.

In der aktuellen Literatur existieren nicht viele Studien zur Klassifizierung der chirurgischen Komplikationen nach NLS. Insgesamt ist eine einheitliche Klassifizierung allerdings sehr wichtig, um langfristige Beobachtungen effizienter bewerten zu können, Ergebnisse zwischen verschiedenen Zentren zu vergleichen und Rückschlüsse zu schließen. Die Einteilung nach Clavien-Dindo bietet dafür eine objektive Möglichkeit. Die Klassifikation ist verständlich und in jeder Situation nachvollziehbar. So konnte in unserer retrospektiven Arbeit jede Art einer postoperativen Komplikation folgerichtig klassifiziert werden.

Kritikpunkte sollten jedoch nicht außer Acht gelassen werden. So existieren beispielsweise keine definierten Zeitkorridore nach der Erfassung von Komplikationen. Während Patienten in unserer Studie insgesamt 12 Monate engmaschig kontrolliert wurden und auch im weiteren Verlauf klinisch evaluiert werden, zeigen andere Studien einen Nachverfolgungszeitraum von nur wenigen Tagen, die der Zeit des Klinikaufenthaltes entsprechen. Spätchirurgische Komplikationen, wie beispielsweise die Entwicklungen von Lymphozelen [69], werden somit nicht immer erfasst. Der Zeitraum der Nachbehandlung von Patienten sollte einheitlich definiert werden und in etablierten Zentren geschehen.

Ein weiterer Kritikpunkt ist die uneinheitliche Klassifikation der Therapie nach interdisziplinärer Erarbeitung und Definition der Komplikation. Die subjektive Beurteilung von Abweichungen des normalen Operations- und Weiterbehandlungsverlaufes erfasst somit individuell verschiedene Komplikationsgrade, da sich die Therapie je nach Zentrum verschieden gestalten lässt. Um Komplikationsraten zwischen verschiedenen Zentren zu vergleichen und nachzuvollziehen, sollte somit der subjektiv „normale Operations- und Genesungsverlauf“ je nach Studie erläutert werden und einheitlich erfasst sein.

5.3 Diskussion der Ergebnisse

Aufgrund dessen, dass die allgemeinen Patientencharakteristika in den beiden Vergleichsgruppen eine hohe Ähnlichkeit aufwiesen, konnten wir den Fokus unserer Studie gezielt auf den Einfluss der Komplikationen setzen. In unserer univariaten Testanalyse zeigten Patienten ein schlechteres Überleben nach 1,3 und 5 Jahren, wenn postoperative Komplikationen die Indikation zur Revision stellten. Insgesamt lässt sich sagen, dass der Anteil an postoperativen Grad-3- & -4-Komplikationen mit 18 % in etwa mit den Zahlen anderer großer Studien vergleichbar ist [71] [108] [78] [88].

5.3.1 Chirurgische Komplikationen

5.3.1.1 Lymphozelen

In unserer Arbeit zeigten sich Lymphozelenansammlungen als die häufigste Komplikation. Insgesamt analysierten wir 21 Lymphozelen, entsprechend 5.8 %. Therapeutisch bestand in jedem Fall die Indikation zur Drainage mittels laparoskopischer Fensterung des Peritoneums.

Zwischen den verschiedenen Studien scheint ein Vergleich relativ schwer nachvollziehbar zu sein, da keine genaue Definition einer Lymphozele existiert. Die Literatur diskutiert in der Pathophysiologie und Form verschiedene Ansätze [115] und sieht zusätzlich die notwendige Immunsuppression als unterstützenden Faktor in der Entstehung einer Lymphozelenansammlung. Dennoch können wir das Spektrum der angegebenen Literatur bestätigen. Demnach tritt eine Lymphozele in bis zu 1-23 % der Fälle auf [116] [117] [118] [119] [120], wobei zwischen asymptomatischer und symptomatischer Lymphozele unterschieden werden muss. Viele Lymphozelen bleiben asymptomatisch, werden nicht diagnostiziert und als Folge dessen auch nicht therapiert [74]. Das sonographisch nachgewiesene Flüssigkeitsvolumen (in ml) bis zur aufkommenden Symptomatik ist sicherlich individuell, sodass hier keine nachvollziehbaren Werte existieren. Symptomatische Lymphozelen mit Indikation zur Revision werden in bekannten Arbeiten mit ca. 5,5 % angegeben [120] [121] [122] [73].

Diese Zahlen unterstützen somit unsere Studie. Wichtig ist außerdem der Zeitraum seit der erfolgreichen Transplantation, da die Entstehung in einem Zeitraum zwischen zwei Wochen und sechs Monaten beziffert wird [69] [70].

5.3.1.2 Hämatome

Wir erfassten in unserer Analyse alle Blutungen mit einer Indikation zur therapeutischen Hämatom-Ausräumung entsprechend Clavien-Dindo Grad 3B (n=10) und Grad 4 (n=1) und ermittelten somit eine Inzidenz von 3.1 % (n=11). Damit liegt der aktuelle Wert unter dem Wert anderer Publikationen [123]. Konservativ behandelte Hämatome wurden nicht erfasst.

Bei drei Patienten wurde zusätzlich eine Re-Anastomose des Ureters durchgeführt. Bei zwei weiteren wurde der Revisionseingriff mit einer Lymphozelen-drainage kombiniert.

Insgesamt wird die Pathogenese postchirurgischer Blutungen in der aktuellen Literatur sehr wenig diskutiert. So wird ein etwaiger Einfluss von Fehlbildungen der Nieren, wie beispielsweise das Vorliegen von multiplen Nierenarterien auf das Blutungsrisiko, beschrieben [93] [123]. Als weitere Risikofaktoren für eine postoperative Blutung gelten eine verspätete Organfunktion (DGF), die Anzahl an Re-Transplantationen sowie die Einnahme von Antikoagulantien [123] [63].

5.3.1.3 Wundinfektionen

Die in unserem Zentrum erfassten Wundinfektionen betrafen allesamt die oberflächlichen und tieferen Weichteilstrukturen. Konservativ behandelte Wundheilungsstörungen wurden in unserer Analyse nicht erfasst. Insgesamt umfasst unsere Studie neun Patienten, die mittels Wund-Debridement entsprechend Clavien-Dindo 3b revidiert werden mussten.

Wundheilungsinfektionen zeigen sich in unserer Studie mit einer Inzidenz von 2.5 %. Sie liegen damit unter dem durchschnittlichen Wert anderer Studien.

Durch intensive Forschung und hohe medizinische Relevanz der Immunsuppressiven Therapie ist der Einfluss der Immunmodulation auf die Wundheilung durchaus bekannt [110] [58] [112] [124]. Sicherlich kam es auch in unserem Zentrum zu Wundheilungsstörungen durch Immunsuppressiva, die durch ihre Therapie entsprechend Clavien-Dindo Grad 1 oder 2 jedoch nicht von uns erfasst wurden. Des Weiteren gilt Diabetes Mellitus (DM) als ein wichtiger Risikofaktor [113] [125]. DM wird in unserer Arbeit als Co-Morbiditätsfaktor betrachtet, zeigte sich in unserer Analyse allerdings als nicht relevant.

5.3.2 Vaskuläre Komplikationen

Vaskuläre Komplikationen zeigten sich in unserer Arbeit mit einer Inzidenz von 2,2 %. Im Vergleich zu aktuellen Studienlagen, die ein Spektrum zwischen 1-23 % angeben [63], liegen wir damit im unteren Bereich.

Insgesamt gilt es jedoch zu berücksichtigen, dass wir in unserer Studie nur jeweils eine Komplikation der Transplantatarterie und eine Komplikation der Transplantatvene berücksichtigt haben. Dies betrifft die Nierenarterienstenose (NAS), die laut Literatur mit 3-23 % jedoch auch als die häufigste vaskuläre Komplikation angegeben wird [89] [90] [91]. In unserer Studie notierten wir insgesamt sechs NAS. Die Nierenvenenthrombose (NVT) wird in der aktuellen Literatur mit 1-8 % beziffert [87]. NVT zeigten sich in unserer Studie insgesamt zwei Mal.

Große Studien zu vaskulären Komplikationen nach Nierentransplantation haben insgesamt ein größeres Spektrum an Komplikationsarten. So werden Transplantatrupturen, Gefäßlazerationen, Fisteln sowie Knick- und Schleifenbildungen zusätzlich in das Spektrum mit einbezogen [78]. Aktas et al nennt zudem auch Lymphozelen und Hämatome als vaskuläre Komplikation [89].

Als Therapie der Wahl einer Nierenarterienstenose wird laut Literatur die Katheter-gesteuerte Angiographie angegeben. Gegenüber einer offen-chirurgischen Intervention weist ein minimal-chirurgischer Eingriff eine geringere Morbidität auf und gilt als schonender. Insgesamt basiert das Therapiekonzept allerdings auf individueller Abwägung. Bei frühen arteriell vaskulären Komplikationen ist

aufgrund der nicht absehbaren Folgen für die Transplantatperfusion eine offen-chirurgische Revision anzustreben.

Darüber hinaus spielen eine relativ hohen Re-Stenose-Rate von 10-12 %, der finanzielle Aspekt sowie der Zeitpunkt der Revision eine entscheidende Rolle. Auch aufgrund dessen sollte bei frühzeitigen vaskulären Komplikationen innerhalb der ersten 21 Tage ein offen-chirurgisches Revisionsverfahren diskutiert werden. Im weiteren Verlauf sollte eine Katheter-gesteuerte Angiographie angestrebt werden.

5.3.3 Urologische Komplikationen

Urologische Komplikationen bilden weiterhin den größten Anteil postoperativer Komplikationen nach einer Nierentransplantation. Sie können das transplantierte Organ im Verlauf stark gefährden. Urologische Komplikationen sollten daher frühzeitig diagnostiziert und revidiert werden. Insgesamt zeigen die renommierten Studien eine urologische Gesamtkomplikationsrate von 3 bis 14 % [108] [109] [126] [77] [127] [128] [83] [82] [80].

Burmeister et al erweitern das Spektrum auf 38 %, indem einfache Infektionen der Harnwege mit in das Spektrum einbezogen werden. [74]. In unserer Arbeit zeigten sich urologische Komplikationen (Ureterstenosen und Ureternekrosen) mit einer Inzidenz von 3.5 % (n=11). Damit liegt unsere Komplikationsrate im unteren Bereich der vergleichenden Wissenschaft. Zwei Patienten (0.5 %) zeigten eine Ureter-Nekrose. Therapeutisch erfolgte hier die Re-Anastomisierung des Ureters. Zehn Patienten (2.8 %) zeigten im postoperativen Verlauf eine Ureterstenose. Therapeutisch erfolgte bei neun Patienten eine Re-Anastomisierung des Ureters, in einem Fall verhalf die Implantation einer DJ-Schiene zur Genesung. Hinsichtlich der Tatsache, dass an unserem Zentrum keine routinemäßige intraoperative DJ-Schienung durchgeführt wird, ist dieser Wert sehr gering.

Wilson et al berichten, dass durch die intraoperative Implantation einer DJ-Schiene signifikant weniger urologische Komplikationen auftreten [129]. Aktuel-

ler hingegen scheint die Argumentation von Liu, dass sich die Implantation einer DJ-Schiene auf die Ausbildung eines Harnwegsinfektes mit allen seinen Risiken und Folgen auswirkt.

Ein frühzeitiges Entfernen scheint somit protektiv zu Wirken [130]. Thompson et al bestätigt beide Theorien und benennt eine Infektion der Harnwege als die häufigste Komplikation nach einer Nierentransplantation [131]. Insgesamt zeigte sich unabhängig von der Art der Komplikation und dem zeitlichen Auftreten dieser, eine statistische Signifikanz auf das Transplantatüberleben (Abbildung 7.).

Die dargestellten Komplikationen nehmen meist einen frühzeitigen Einfluss auf den Transplantatverlauf und beeinflussen diesen innerhalb der ersten zwölf Monate. Einflussgrößen, die das Transplantatüberleben im weiteren Verlauf beeinflussen, wurden als weitere Störfaktoren in unserer Statistik bewertet.

5.4 Diskussion der kardiovaskulären Nebenerkrankungen

Kardiovaskuläre (KV) Nebenerkrankungen besitzen einen hohen prädiktiven Stellenwert in der präoperativen Planung und in der perioperativen Phase einer Organtransplantation. Arteriosklerotische (AS) Pathologien beispielsweise sind gut dokumentiert. Das Risiko eines AS-Events steigt prozentual mit einer abnehmenden GFR. In einer präoperativen Diagnostik von Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz wurden bei 37-58 % der asymptomatischen Patienten relevante Veränderungen der Koronararterien mittels Koronarangiographie (KA) nachgewiesen [132] [133] [134].

Vielerorts besitzen Transplantationszentren – so auch unser Zentrum - etablierte diagnostische Screening-Verfahren um KV-Nebenerkrankungen bei asymptomatischen Patienten zu diagnostizieren und präoperativ entsprechende Therapien einzuleiten. Je nach Ausprägung variiert diese von pharmakologische bis hin zur interventionellen Therapie mittels perkutaner Koronarangiographie (PKA) oder koronarangiographischer Bypassimplantation (KABI).

An unserem Zentrum wird die Indikation zur NLS über die interdisziplinäre Transplantationskonferenz unter Einbindung der jeweiligen Dialysezentren getroffen. An diese sind die Transplantatempfänger zukünftig angebunden. Dennoch kann sich der Gefäßstatus während der mehrjährigen Wartezeit unmerklich signifikant verschlechtern. Das Risiko für perioperative Komplikationen durch die Anwesenheit von KV-Nebenerkrankungen ist demnach signifikant und sollte jederzeit bedacht werden [135] [136] [134].

Das Vorhandensein von KV-Nebenerkrankungen stellt heutzutage das größte Risiko des Patiententodes nach erfolgreicher NLS dar [137]. Lentine et al. beschreiben in einer multizentrischen Studie und 18.000 rekrutierten Patienten nach Nierentransplantation eine Drei-Jahres-Inzidenz von knapp 18 % zwischen 1995 und 2001. Die beschriebenen Risikofaktoren sind, neben der Präsenz von KV-Nebenerkrankungen, ein hohes Alter sowie das weibliche Geschlecht [138].

Auch in dieser Studie konnte gezeigt werden, dass KV-Nebenerkrankungen einen deutlichen Einfluss auf die Entstehung von Komplikationen haben und das perioperative Management beeinflussen. So kommt es vor, dass eine tatsächlich ernstzunehmende kardiovaskuläre Erkrankung letztendlich erst durch das klinische Auftreten einer chirurgischen Komplikation diagnostiziert wird.

Ramphul et al erstellten anhand retrospektiver Daten eine Risikostratifizierung für die Wahrscheinlichkeit eines KV-Events [139]. Die Kohorte bestand aus 231 Patienten, die auf eine Nierentransplantation warteten. Anhand eines festgelegten Protokolls konnten die Patienten je nach Alter (>/< 60 Jahre) und relevanten systemischen Nebenerkrankungen, wie einem Diabetes mellitus (DM), Myokardinfarkt (MI) oder einer diagnostizierten pAVK, einer definierten Risikogruppe zugeteilt werden. Patienten der „Hoch-Risikogruppe“ waren statistisch höheren Alters und wiesen einen höheren BMI auf. Allerdings waren kardiovaskuläre Events nach der Transplantation im Rahmen des stationären Aufenthaltes bei Lebendspende-Empfängern ein seltenes Ereignis. Daher wurde in der vorliegenden Arbeit gänzlich auf eine entsprechende Analyse verzichtet.

5.5 Einflussgrößen / Risikofaktoren/Organ- und Patientenüberleben durch Komplikationen

Während wir in dieser Arbeit zeigen konnten, dass sich postoperative Komplikationen, unabhängig von der Art, negativ auf das Transplantat- sowie Patientenüberleben auswirken, werden an dieser Stelle Risikofaktoren diskutiert, die eventuelle Einflussgrößen auf den Prozess darstellen oder diesen sogar einleiten. Unter Betrachtung der Nebenerkrankungen untersuchen wir dessen Einfluss auf das Auftreten chirurgischer Komplikationen.

Dieser erfolgte unter der Verwendung des CCI und einer spezifischen Differenzierung vaskulärer, kardiovaskulärer und hepatischer Nebenerkrankungen. Insgesamt zeigen sich vorliegende Nebenerkrankungen als signifikanter Risikofaktor für einen Organverlust [42]. Besonders kardiovaskulär vorerkrankte Patienten zeigen dabei signifikant schlechtere Kurz- und Langzeitergebnisse im Überleben.

Abbildung 11.) veranschaulicht den Einfluss von KV-Nebenerkrankungen auf das langfristige Patientenüberleben. In unserer Studie zeigten 20 % der vorerkrankten Transplantationspatienten eine Revisionsindikation. Das ist in etwa vergleichbar mit den Zahlen anderer Studien [140].

Adipositas, in unserer Studie nicht klar definiert, zeigte einen Einfluss auf das Komplikationsrisiko. Lange Zeit lag der arbiträre Grenzwert des BMI bei 31 kg/m². Im Laufe der Zeit wurde der zentrumsspezifische Grenzwert allerdings verlassen. So hatten Patienten mit der Indikation zur Revisionsoperation (Gruppe 1) ein leicht höheres Körpergewicht im Vergleich zu denen, die keine Revisionsindikation zeigten (Tabelle 5).

Die aktuelle Literatur bestätigt unsere Arbeit und spricht für adipöse Patienten ein erhöhtes Risiko für Wundinfektionen aus [141] [142]. Laut Pham und Danovitch et al sind Patienten mit einem BMI >30 kg/m² übergewichtig und haben ein erhöhtes Risiko für den postoperativen Genesungsprozess. Akute Abstoßungen, der Organverlust sowie eine verspätete Funktionalität (DGF – Delayed graft Function) des Organs sind weitere Risikofaktoren [143].

In der Frühphase wurde die Transplantatfunktion an unserem Zentrum durch regelmäßige Kontrollen des Serum-Kreatinin-Wertes ermittelt. Nach 3, 6 und 12 Monaten erfolgten ambulante Serum-Kreatinin-Kontrollen, um auf eine verzögerte Funktionalität des transplantierten Organs hinzuweisen. DGF hat nachweislich einen negativen Effekt auf das Spenderorgan [144] [145] [146] und ist in der Literatur einheitlich definiert als eine Dialysepflichtigkeit innerhalb der ersten Woche nach der Transplantation. Andere Studien[147] nennen dabei die meist toxisch-medikamentös-induzierte akute Tubulus-Nekrose als die häufigste Ursache [148]. Die Pathophysiologie ist jedoch sekundär signifikant, solange die Funktionsaufnahme nach einer Woche nicht abzusehen ist [149] [42] [144]. In unserer Analyse erfassten wir alle Patienten anhand definierter Parameter und konnten DGF in unserer Kohorte analysieren.

Die kalte Ischämie-Zeit (KIZ) sowie das immunologische Risiko zeigten keinen signifikanten Einfluss auf die Entwicklung von postoperativen Komplikationen. Die warme Ischämie-Zeit (WIZ) war bei Patienten mit Revisionsindikation im Schnitt jedoch 2,6 Minuten länger als bei Patienten ohne Revisionsindikation. Dieser Wert zeigte sich somit als signifikanter Einflussfaktor ($p=0,005$) für eine Revisionsindikation.

Für uns zeigte sich diese Signifikanz als überraschend, da die Transplantationsabläufe in unserem Zentrum einem hohen Standard entsprechen und von erfahrenen Chirurgen durchgeführt werden. Ponticelli et al bestätigt unser Ergebnis allerdings in einer Analyse der WIZ bei postmortalen Nierenspenden [150].

Andere Arbeiten unterteilen die WIZ in Phase 1 und Phase 2. Besonders in der zweiten Phase der warmen Ischämie-Zeit nimmt einen schädlichen Einfluss auf das Langzeitüberleben. Die zweite Phase der WIZ entspricht dabei der Konstruktion der Anastomosen bis zur Reperfusion des gespendeten Organs im Empfängerorganismus [151] [152]. Diese Theorie scheint plausibel, da sich die Anastomosennaht sicherlich als eine der größten und Herausforderungen während der Nierentransplantation darstellt.

Die statistische Analyse der immunologischen Faktoren zeigte in unseren Vergleichsgruppen keine signifikanten Merkmale. Die medikamentöse Immunsupp-

ression war innerhalb der Kohorte gleich. Auch für Patienten nach einer Revisionsoperation wurden an dieser Stelle keine Veränderungen vorgenommen. Generell berichtet die Literatur jedoch über einen Einfluss von immunsuppressiven Medikamenten auf die Entstehung von chirurgischen Komplikationen. Besonders den neueren mTOR-Inhibitoren wird ein negativer Einfluss auf die Gesamtkomplikationsrate zugesprochen. Das Medikament Sirolimus etwa scheint besonders in Kombination mit MMF ein signifikant höheres Auftreten von Lymphozelen zu zeigen [124]. Neuere Calcineurin-Inhibitoren, wie beispielsweise Tacrolimus, zeigen gegenüber Cyclosporin A ein erhöhtes Risiko für gastrointestinale und neurologische Komplikationen sowie die Häufung eines postoperativen DM [51] [153].

Auch hinsichtlich der präoperativen Mismatch-Diagnostik der Antikörper zeigte die statistische Analyse keinen signifikanten Einfluss. Gruppe 2 wies prozentual einen minimal höheren Anteil an präformierten Antikörpern gegenüber der Vergleichsgruppe 1 auf. Ebenso wurden mehr akute Abstoßungen und ein höherer Anteil an HLA-Mismatches analysiert. Wie in 1.7.1 bereits beschrieben, nehmen besonders die HLA-DR-Antikörper Einfluss auf immunologische Prozesse und waren für unsere Arbeit von großer Relevanz. Die immunologische Komponente ist medizinisch somit von Wichtigkeit. Statistisch gesehen ergibt sich in unserer Analyse allerdings keine Signifikanz.

Große klinische Studien publizierten bessere Langzeitergebnisse nicht-Verwandter Nierenlebendspenden gegenüber postmortalen Nierenspenden, die hinsichtlich postoperativer Komplikationen und dem Gesamtüberleben denen von Verwandten-Nierenspenden gleichzusetzen waren. Die HLA-Kompatibilität war also nicht ausschlaggebend für das Gesamtüberleben einer Nierenspende [37] [34] [154].

Folgerichtig sollte ein unzureichendes präoperatives Mismatch-Screening niemals eine Kontraindikation für eine realisierbare Nierentransplantation darstellen. In Anbetracht dieser Hintergründe haben wir anhand eines standardisierten Klassifikationssystems versucht, chirurgische Komplikationen nach einer Nierenlebendspende optimal zu erfassen und richtig zu interpretieren. Durch eine strukturierte Analyse der individuellen Patientencharakteristika wurden bestehende Nebenerkrankungen in gut definierte Gruppen unterteilt, um etwaige Ri-

sikofaktoren selektiv zu erfassen und ihren Einfluss auf das Organ- und Patientenüberleben zu evaluieren. Postoperative Komplikationen nach Nierenlebendtransplantation haben insgesamt einen langfristigen Einfluss auf das Organ- sowie Patientenüberleben und werden zusätzlich durch Störfaktoren beeinflusst.

6 Zusammenfassung

Diese Arbeit beruht auf der retrospektiven Analyse von 359 prospektiv aktualisierten Patientenakten aus der Chirurgischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München, bei denen im Zeitraum zwischen Mai 1995 und November 2014 eine Nierenlebendtransplantation durchgeführt wurde. Das Ziel der Datenerhebung bestand darin, den Einfluss von postoperativen Komplikationen, die einer chirurgischen Revision bedürfen, anhand der Clavien-Dindo-Klassifikation zu analysieren. Relevant waren für unsere Erfassung alle Grad 3- und Grad 4-Komplikationen nach Clavien-Dindo.

Hinsichtlich des Gesamtüberlebens von Transplantat- und Transplantatempfänger wurde die Erhebung einer postoperativen Komplikation vorgenommen. Die Art der jeweiligen Komplikation war in unserer Analyse dabei nicht relevant.

Bei 65 Patienten wurde postoperativ die Indikation zur Revision gestellt (Gruppe 1). Die restlichen 294 Patienten zeigten keine Grad 3- oder Grad 4-Komplikation und bildeten die statistische Vergleichsgruppe (Gruppe 2).

Die Gesamtkomplikationsrate nach einer Nierentransplantation lag in unserer Arbeit mit 18 % im Spektrum der renommierten Literatur und beeinflusst das Transplantatüberleben im Zeitraum von 1,3 und 5 Jahren signifikant ($p=0.008$).

Mit einer Inzidenz von 5.8 % ($n=21$) zeigten sich Lymphozelen als die häufigste postoperative Komplikation. Urologische Komplikationen zeigten sich entgegen der Literatur mit 3.3 % ($n=11$) relativ selten. Dies könnte jedoch durch die unterschiedliche Dokumentation und Interpretation von Komplikationen bedingt sein.

Während statistisch kein Einfluss des Patientenalters, des Body-Mass-Index (BMI) oder der kalten Ischämie-Zeit (KIZ) festzustellen war, scheinen eine ver-

spätete Funktionsaufnahme (DGF) des Transplantats, die warme Ischämie-Zeit (WIZ) ($p=0.005$) sowie das Vorliegen von kardiovaskulären (KV) Nebenerkrankungen ($p=0.003$) einen negativen Einfluss auf die Entstehung von postoperativen Komplikationen zu haben. Präoperativ gesicherte KV-Nebenerkrankungen scheinen den postoperativen Verlauf besonders stark zu beeinflussen.

Ebenso können postoperative Komplikationen eine bislang inapparente, dann aber klinisch relevante kardiovaskuläre Nebenerkrankung demaskieren. Dies könnte besonders zutreffen, wenn zur Beherrschung hohe Katecholamin-Dosierungen benötigt werden oder persistierende septische Konstellationen vorliegen. Bei Beobachtung des Verlaufs der Überlebensraten rückt die Relevanz KV-Nebenerkrankungen allerdings erst nach einigen Jahren in den Vordergrund.

Die Möglichkeit der Nierentransplantation hat die Medizin in den vergangenen Jahrzehnten positiv geprägt. Transplantierte Patienten weisen eine deutlich höhere Lebensqualität auf und leben länger als Patienten mit einer Dialysetherapie. Durch die Möglichkeit der Lebendniere spende, die auch bei schlechten immunologischen-Spender-Empfänger-Konstellationen zu realisieren ist, könnten in Zukunft immer mehr Patienten versorgt werden.

Chirurgische Komplikationen im postoperativen Verlauf sind in der Medizin allerdings alltäglich. Sie repräsentieren eine chirurgische Abteilung und sind ein Qualitätsmerkmal. Komplikationen nehmen einen negativen Einfluss auf den Heilungsprozess und müssen oftmals interventionell versorgt werden.

Dabei existiert kein einheitliches Procedere für die verschiedenen Diagnosen und Therapien. Für eine bessere Datenerhebung und eine standardisierte Analyse von Studien mit vergleichbaren Schwerpunkten ist ein etabliertes Klassifikationssystem postoperativer Komplikationen unabdingbar. Um die Transplantationsmedizin weiterhin auf einem hohen Standard zu erhalten und die Komplikationsraten weiter zu senken, bedarf es in der Akutsituation einer schnellen Einleitung von gezielter, nachvollziehbarer Diagnostik und Therapie.

7 Abkürzungsverzeichnis

Anti- Thymozyten Antigen	ATG
Arteriosklerose	AS
Body Mass Index	BMI
Charlson Comorbidity Index	CCI
Chronisch obstruktive Pulmonalerkrankung	COPD
Cyclosporin A	CyA
Cytomegalievirus	CMV
Delayed Graft function	DGF
Deutsche Stiftung Organtransplantation	DSO
Diabetes Mellitus	DM
Enzyme linked immunosorbent assay	ELISA
Glomeruläre Filtrationsrate	GFR
Harnwegsinfektion	HWI
Humanes Leukozyten Antigen	HLA
Haupthistokompatibilitätsindex	MHC
Kalte Ischämie-Zeit	KIZ
Kardiovaskuläre Nebenerkrankungen	KV
Koronarangiografie	KA
Koronarangiographisch Bypass-Implantation	KABI
Mycofenolat Mofetil	MMF
Nierenarterienstenose	NAS
Nierenarterienthrombose	NAT
Nierenvenenthrombose	NVT
Panel reaktive Antikörper	PRA
Peripher arterielle Verschlusskrankheit	pAVK
Perkutane Angiographie	PKA
Tacrolimus	Tac
Warme Ischämiezeit	WIZ

8 Danksagung und Widmung

Ein großer Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Markus Rentsch aus dem Universitätsklinikum München Großhadern. Nach ausführlicher Erklärung des Projektes, tagelangen Erläuterungen über E-Mail, Telefon und persönliche Betreuung während der Datenerhebung, aber auch in der Phase des Schreibens, war Markus immer eine tragende Säule dieser Arbeit. Sowohl fachlich, als auch persönlich. Vielen Dank!

Die Grundlage dieser Arbeit entstand während meiner ersten klinischen Semester an der Ludwig-Maximilians-Universität in München zwischen 2014 und 2015. Die zwei wichtigsten Menschen in meinem Leben haben mich über die letzten Jahre hinweg immer wieder motiviert, haben Inhalte hinterfragt, korrigiert und Kritik geäußert. In schlechten Phasen habt ihr stets den richtigen Anstoß gegeben. Danke für eure alltägliche Hilfe! Danke Mama, danke Papa!

Zu guter Letzt gilt dieser Absatz einer kleinen Erinnerung an meine Münchner Studentzeit, die mir zwischen 2013 und 2018 einen ganz besonderen Weg geebnet und eine unvorstellbare Zeit bereitet hat. In der Daimlerstraße 3 am Josephsplatz wurden einige Geschichten geschrieben für die an dieser Stelle vermutlich eine eigene Promotionsarbeit notwendig wäre. Vielen Dank Severin Hoerterer, Maximilian Fischhaber und André Kafka.

9 Literaturverzeichnis

Quellenregister

1. Danovitch, G.M., *Handbook of Kidney Transplantation*. 2005, USA: Lippincott Williams&Wilkins.
2. Barnieh, L., et al., *A Scoping Review for Strategies to Increase Living Kidney Donation*. Clin J Am Soc Nephrol, 2017.
3. Nagy, J., *A note on the early history of renal transplantation: Emerich (Imre) Ullmann*. Am J Nephrol, 1999. **19**(2): p. 346-9.
4. Druml, W., *The beginning of organ transplantation: Emerich Ullmann (1861-1937)*. Wien Klin Wochenschr, 2002. **114**(4): p. 128-37.
5. Druml, W. and C. Druml, *Emerich Ullmann (1861-1937): not only a pioneer of kidney transplantation*. J Nephrol, 2004. **17**(3): p. 461-6.
6. Matevossian, E., et al., *Surgeon Yurii Voronoy (1895-1961) - a pioneer in the history of clinical transplantation: in memoriam at the 75th anniversary of the first human kidney transplantation*. Transpl Int, 2009. **22**(12): p. 1132-9.
7. Markic, D., et al., *[Kidney transplantation--a successful story started 110 years ago]*. Acta Med Croatica, 2012. **66 Suppl 2**: p. 59-63.
8. Hatzinger, M., et al., *[The history of kidney transplantation]*. Urologe A, 2016. **55**(10): p. 1353-1359.
9. Starzl, T.E., *History of clinical transplantation*. World J Surg, 2000. **24**(7): p. 759-82.
10. Murray, J.E., J.P. Merrill, and J.H. Harrison, *Renal homotransplantation in identical twins. 1955*. J Am Soc Nephrol, 2001. **12**(1): p. 201-4.
11. Murray, J.E., J.P. Merrill, and J.H. Harrison, *Kidney transplantation between seven pairs of identical twins*. Ann Surg, 1958. **148**(3): p. 343-59.
12. Eigler, F.W., *[The history of kidney transplantation in Germany]*. Zentralbl Chir, 2002. **127**(11): p. 1001-8.
13. Atkins, R.C., *The epidemiology of chronic kidney disease*. Kidney Int Suppl, 2005(94): p. S14-8.
14. Zoccali, C., A. Kramer, and K.J. Jager, *Chronic kidney disease and end-stage renal disease-a review produced to contribute to the report 'the status of health in the European union: towards a healthier Europe'*. NDT Plus, 2010. **3**(3): p. 213-224.
15. Klaric, D., *[END-STAGE RENAL DISEASE, DIALYSIS TREATMENT AND MANAGEMENT OF COMORBIDITY]*. Acta Med Croatica, 2016. **70**(4-5): p. 241-7.
16. Meguid El Nahas, A. and A.K. Bello, *Chronic kidney disease: the global challenge*. Lancet, 2005. **365**(9456): p. 331-40.
17. Jassal, S.V., D.E. Schaubel, and S.S. Fenton, *Predicting mortality after kidney transplantation: a clinical tool*. Transpl Int, 2005. **18**(11): p. 1248-57.
18. Levey, A.S., et al., *A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group*. Ann Intern Med, 1999. **130**(6): p. 461-70.
19. Najafi, I., et al., *Patient outcome in primary peritoneal dialysis patients versus those transferred from hemodialysis and transplantation*. Int Urol Nephrol, 2012. **44**(4): p. 1237-42.
20. Van Biesen, W., et al., *The role of APD in the improvement of outcomes in an ESRD program*. Semin Dial, 2002. **15**(6): p. 422-6.
21. Dreikorn, K. and L. Rohl, *[Therapy of terminal kidney failure through transplantation]*. Dtsch Med Wochenschr, 1974. **99**(41): p. 2043-6.
22. Salonen, T., et al., *Cost analysis of renal replacement therapies in Finland*. Am J Kidney Dis, 2003. **42**(6): p. 1228-38.

23. Portoles, J., et al., *Peritoneal dialysis and kidney transplant. A two-way ticket in an integrated renal replacement therapy model*. Nefrologia, 2011. **31**(4): p. 441-8.
24. 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.
25. Singh, P. and M. Bhandari, *Renal replacement therapy options from an Indian perspective: dialysis versus transplantation*. Transplant Proc, 2004. **36**(7): p. 2013-4.
26. Heuer, M., et al., *[Kidney procurement and transplantation from a surgical perspective]*. Dtsch Med Wochenschr, 2009. **134**(9): p. 412-6.
27. de Groot, I.B., et al., *Difference in quality of life, fatigue and societal participation between living and deceased donor kidney transplant recipients*. Clin Transplant, 2013. **27**(4): p. E415-23.
28. Terasaki, P.I., et al., *High survival rates of kidney transplants from spousal and living unrelated donors*. N Engl J Med, 1995. **333**(6): p. 333-6.
29. Weitz, J., et al., *Living-donor kidney transplantation: risks of the donor--benefits of the recipient*. Clin Transplant, 2006. **20 Suppl 17**: p. 13-6.
30. Weng, F.L. and K.C. Mange, *A comparison of persons who present for preemptive and nonpreemptive kidney transplantation*. Am J Kidney Dis, 2003. **42**(5): p. 1050-7.
31. Kasiske, B.L., et al., *Preemptive kidney transplantation: the advantage and the advantaged*. J Am Soc Nephrol, 2002. **13**(5): p. 1358-64.
32. Segoloni, G.P., *[Transplantation before dialysis: a statement in favor]*. G Ital Nefrol, 2009. **26**(6): p. 650-3.
33. Unsal, M.G., et al., *Comparison of Preemptive Kidney Transplantation With Nonpreemptive Kidney Transplantation in a Single Center: A Follow-up Study*. Transplant Proc, 2015. **47**(5): p. 1385-7.
34. 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.
35. Santori, G., et al., *Kidney transplantation from living donors genetically related or unrelated to the recipients: a single-center analysis*. Transplant Proc, 2012. **44**(7): p. 1892-6.
36. Voiculescu, A., et al., *Kidney transplantation from related and unrelated living donors in a single German centre*. Nephrol Dial Transplant, 2003. **18**(2): p. 418-25.
37. Ahmad, N., et al., *Living-unrelated donor renal transplantation: an alternative to living-related donor transplantation?* Ann R Coll Surg Engl, 2008. **90**(3): p. 247-50.
38. Chkhotua, A.B., et al., *Kidney transplantation from living donors: comparison of results between related and unrelated donor transplants under new immunosuppressive protocols*. Isr Med Assoc J, 2003. **5**(9): p. 622-5.
39. Organtransplantation, D.S. https://www.dso.de/DSO-Infografiken/DOT_2018_08_39_Anteil_NierenTX_Lebendspende.jpg, May 2019
40. Tedla, F.M., et al., *Hypertension in chronic kidney disease: navigating the evidence*. Int J Hypertens, 2011. **2011**: p. 132405.
41. Charlson, M., et al., *Validation of a combined comorbidity index*. J Clin Epidemiol, 1994. **47**(11): p. 1245-51.
42. Hernandez, D., et al., *Predicting delayed graft function and mortality in kidney transplantation*. Transplant Rev (Orlando), 2008. **22**(1): p. 21-6.
43. Jassal, S.V., D.E. Schaubel, and S.S. Fenton, *Baseline comorbidity in kidney transplant recipients: a comparison of comorbidity indices*. Am J Kidney Dis, 2005. **46**(1): p. 136-42.
44. van der Vliet, J.A., et al., *Influence of prolonged cold ischemia in renal transplantation*. Clin Transplant, 2011. **25**(6): p. E612-6.
45. Salahudeen, A.K., N. Haider, and W. May, *Cold ischemia and the reduced long-term survival of cadaveric renal allografts*. Kidney Int, 2004. **65**(2): p. 713-8.

46. Perez Valdivia, M.A., et al., *Impact of cold ischemia time on initial graft function and survival rates in renal transplants from deceased donors performed in Andalusia*. *Transplant Proc*, 2011. **43**(6): p. 2174-6.
47. Mundt, H.M., et al., *Optimized donor management and organ preservation before kidney transplantation*. *Transpl Int*, 2016. **29**(9): p. 974-84.
48. Kransdorf, E.P., et al., *HLA Population Genetics in Solid Organ Transplantation*. *Transplantation*, 2017. **101**(9): p. 1971-1976.
49. Lim, W.H., et al., *Novel aspects of epitope matching and practical application in kidney transplantation*. *Kidney Int*, 2017.
50. Mishra, M.N. and K.V. Baliga, *Significance of panel reactive antibodies in patients requiring kidney transplantation*. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2013. **24**(3): p. 495-9.
51. Pirsch, J.D., et al., *A comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine for immunosuppression after cadaveric renal transplantation*. *FK506 Kidney Transplant Study Group*. *Transplantation*, 1997. **63**(7): p. 977-83.
52. 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.
53. Hrebinko, R., et al., *Ganciclovir for invasive cytomegalovirus infection in renal allograft recipients*. *Transplant Proc*, 1991. **23**(1 Pt 2): p. 1346-7.
54. Snyderman, D.R., *Review of the efficacy of cytomegalovirus immune globulin in the prophylaxis of CMV disease in renal transplant recipients*. *Transplant Proc*, 1993. **25**(5 Suppl 4): p. 25-6.
55. Metselaar, H.J., et al., *Prevention of cytomegalovirus-related death by passive immunization. A double-blind placebo-controlled study in kidney transplant recipients treated for rejection*. *Transplantation*, 1989. **48**(2): p. 264-6.
56. Hornef, M.W., et al., *Coincidence of Epstein-Barr virus reactivation, cytomegalovirus infection, and rejection episodes in renal transplant recipients*. *Transplantation*, 1995. **60**(5): p. 474-80.
57. Martin, R.C., 2nd, M.F. Brennan, and D.P. Jaques, *Quality of complication reporting in the surgical literature*. *Ann Surg*, 2002. **235**(6): p. 803-13.
58. Dean, P.G., et al., *Wound-healing complications after kidney transplantation: a prospective, randomized comparison of sirolimus and tacrolimus*. *Transplantation*, 2004. **77**(10): p. 1555-61.
59. Troppmann, C., et al., *Higher surgical wound complication rates with sirolimus immunosuppression after kidney transplantation: a matched-pair pilot study*. *Transplantation*, 2003. **76**(2): p. 426-9.
60. Valente, J.F., et al., *Comparison of sirolimus vs. mycophenolate mofetil on surgical complications and wound healing in adult kidney transplantation*. *Am J Transplant*, 2003. **3**(9): p. 1128-34.
61. M.Wiesener, A.W.K.B.K.A., *BANFF-Klassifikation der Histologie von Nierentransplantaten und therapeutische Konsequenzen*. *Der Nephrologe*, 2015: p. 113-122
62. Racusen, L.C., et al., *The Banff 97 working classification of renal allograft pathology*. *Kidney Int*, 1999. **55**(2): p. 713-23.
63. Humar, A. and A.J. Matas, *Surgical complications after kidney transplantation*. *Semin Dial*, 2005. **18**(6): p. 505-10.
64. Dindo, D., N. Demartines, and P.A. Clavien, *Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey*. *Ann Surg*, 2004. **240**(2): p. 205-13.
65. Clavien, P.A., J.R. Sanabria, and S.M. Strasberg, *Proposed classification of complications of surgery with examples of utility in cholecystectomy*. *Surgery*, 1992. **111**(5): p. 518-26.

66. Clavien, P.A., et al., *The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience*. *Ann Surg*, 2009. **250**(2): p. 187-96.
67. Matas, A.J., et al., *Morbidity and mortality after living kidney donation, 1999-2001: survey of United States transplant centers*. *Am J Transplant*, 2003. **3**(7): p. 830-4.
68. Akbar, S.A., et al., *Complications of renal transplantation*. *Radiographics*, 2005. **25**(5): p. 1335-56.
69. Ebadzadeh, M.R. and M. Tavakkoli, *Lymphocele after kidney transplantation: where are we standing now?* *Urol J*, 2008. **5**(3): p. 144-8.
70. Mihaljevic, A.L., et al., *Prophylaxis of lymphocele formation after kidney transplantation via peritoneal fenestration: a systematic review*. *Transpl Int*, 2017. **30**(6): p. 543-555.
71. Odland, M.D., *Surgical technique/post-transplant surgical complications*. *Surg Clin North Am*, 1998. **78**(1): p. 55-60.
72. Zargar-Shoshtari, M.A., et al., *Symptomatic lymphocele after kidney transplantation: a single-center experience*. *Urol J*, 2008. **5**(1): p. 34-6.
73. Khaulil, R.B., et al., *Post-transplant lymphoceles: a critical look into the risk factors, pathophysiology and management*. *J Urol*, 1993. **150**(1): p. 22-6.
74. Burmeister, D., et al., *[Urological complications after kidney transplantation]*. *Urologe A*, 2006. **45**(1): p. 25-31.
75. Colfry, A.J., Jr., et al., *Urological complications in renal transplantation*. *J Urol*, 1974. **112**(5): p. 564-6.
76. Dreikorn, K., R. Horsch, and W. Rossler, *[Surgical-urologic complications after kidney transplantation]*. *Urologe A*, 1982. **21**(5): p. 256-64.
77. Emiroglu, R., et al., *Urologic complications in 1275 consecutive renal transplantations*. *Transplant Proc*, 2001. **33**(1-2): p. 2016-7.
78. Eufrazio, P., et al., *Surgical complications in 2000 renal transplants*. *Transplant Proc*, 2011. **43**(1): p. 142-4.
79. Krajewski, W., et al., *[Lymphocele--urological complication after renal transplantation]*. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*, 2013. **67**: p. 326-30.
80. Rainer, K., et al., *[Urological complications following renal transplantation (author's transl)]*. *Urol Int*, 1976. **31**(4): p. 272-89.
81. Reyna-Sepulveda, F., et al., *Outcomes and Surgical Complications in Kidney Transplantation*. *Int J Organ Transplant Med*, 2017. **8**(2): p. 78-84.
82. Shoskes, D.A., et al., *Urological complications in 1,000 consecutive renal transplant recipients*. *J Urol*, 1995. **153**(1): p. 18-21.
83. Starzl, T.E., et al., *Urological complications in 216 human recipients of renal transplants*. *Ann Surg*, 1970. **172**(1): p. 1-22.
84. Ayvazoglu Soy, E.H., et al., *Vascular Complications After Renal Transplant: A Single-Center Experience*. *Exp Clin Transplant*, 2017. **15**(Suppl 1): p. 79-83.
85. Bruno, S., G. Remuzzi, and P. Ruggenenti, *Transplant renal artery stenosis*. *J Am Soc Nephrol*, 2004. **15**(1): p. 134-41.
86. Fervenza, F.C., et al., *Renal artery stenosis in kidney transplants*. *Am J Kidney Dis*, 1998. **31**(1): p. 142-8.
87. Keller, A.K., T.M. Jorgensen, and B. Jespersen, *Identification of risk factors for vascular thrombosis may reduce early renal graft loss: a review of recent literature*. *J Transplant*, 2012. **2012**: p. 793461.
88. Emiroglu, R., et al., *Vascular complications in renal transplantation*. *Transplant Proc*, 2001. **33**(5): p. 2685-6.
89. Aktas, S., et al., *Analysis of vascular complications after renal transplantation*. *Transplant Proc*, 2011. **43**(2): p. 557-61.

90. Patel, N.H., et al., *Renal arterial stenosis in renal allografts: retrospective study of predisposing factors and outcome after percutaneous transluminal angioplasty*. Radiology, 2001. **219**(3): p. 663-7.
91. Lacombe, M., *Arterial stenosis complicating renal allotransplantation in man: a study of 38 cases*. Ann Surg, 1975. **181**(3): p. 283-8.
92. Libicher, M., et al., *Interventional therapy of vascular complications following renal transplantation*. Clin Transplant, 2006. **20 Suppl 17**: p. 55-9.
93. Osman, Y., et al., *Vascular complications after live donor renal transplantation: study of risk factors and effects on graft and patient survival*. J Urol, 2003. **169**(3): p. 859-62.
94. de Freitas, R.A.P., M.L. de Lima, and M. Mazzali, *Early Vascular Thrombosis After Kidney Transplantation: Can We Predict Patients at Risk?* Transplant Proc, 2017. **49**(4): p. 817-820.
95. Penny, M.J., et al., *Renal graft thrombosis. A survey of 134 consecutive cases*. Transplantation, 1994. **58**(5): p. 565-9.
96. Yalci, A., et al., *Evaluation of Infectious Complications in the First Year After Kidney Transplantation*. Transplant Proc, 2015. **47**(5): p. 1429-32.
97. Kotagiri, P., et al., *Urinary Tract Infections in the First Year Post-Kidney Transplantation: Potential Benefits of Treating Asymptomatic Bacteriuria*. Transplant Proc, 2017. **49**(9): p. 2070-2075.
98. Ricart, M.J., et al., *Cytomegalovirus: occurrence, severity, and effect on graft survival in simultaneous pancreas-kidney transplantation*. Nephrol Dial Transplant, 2005. **20 Suppl 2**: p. ii25-ii32, ii62.
99. Kaufman, D.B., et al., *Risk factors and impact of cytomegalovirus disease in simultaneous pancreas-kidney transplantation*. Transplantation, 2001. **72**(12): p. 1940-5.
100. Krocak, T., J. Koulack, and T. McGregor, *Management of Complicated Ureteric Strictures After Renal Transplantation: Case Series of Pyelovesicostomy With Boari Flap*. Transplant Proc, 2015. **47**(6): p. 1850-3.
101. Jin, P., et al., *[Treatment of ureteral fistula and stricture following renal transplantation with Boari flap]*. Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban, 2017. **42**(1): p. 78-82.
102. 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.
103. Cecka, J.M., *The OPTN/UNOS Renal Transplant Registry*. Clin Transpl, 2005: p. 1-16.
104. Cecka, J.M., *Kidney transplantation in the United States*. Clin Transpl, 2008: p. 1-18.
105. Fehrman-Ekholm, I., et al., *[Living donor kidney transplantation--a successful story. Very cost-effective--and the donors live long with good health]*. Lakartidningen, 2011. **108**(48): p. 2492-5.
106. Timsit, M.O., et al., *[Surgical complications of renal transplantation]*. Prog Urol, 2016. **26**(15): p. 1066-1082.
107. Chalise, P.R., et al., *Urological complication after kidney transplantation*. Kathmandu Univ Med J (KUMJ), 2010. **8**(31): p. 299-304.
108. Kocak, T., et al., *Urological and surgical complications in 362 consecutive living related donor kidney transplantations*. Urol Int, 2004. **72**(3): p. 252-6.
109. El-Mekresh, M., et al., *Urological complications after living-donor renal transplantation*. BJU Int, 2001. **87**(4): p. 295-306.
110. Humar, A., et al., *Are wound complications after a kidney transplant more common with modern immunosuppression?* Transplantation, 2001. **72**(12): p. 1920-3.
111. Flechner, S.M., et al., *The impact of sirolimus, mycophenolate mofetil, cyclosporine, azathioprine, and steroids on wound healing in 513 kidney-transplant recipients*. Transplantation, 2003. **76**(12): p. 1729-34.
112. Ueno, P., et al., *Wound Healing Complications in Kidney Transplant Recipients Receiving Everolimus*. Transplantation, 2017. **101**(4): p. 844-850.

113. Mousley, M., *Diabetes and its effect on wound healing and patient care*. Nurs Times, 2003. **99**(42): p. 70, 73-4.
114. Harraz, A.M., et al., *Toward a standardized system for reporting surgical outcome of pediatric and adolescent live donor renal allotransplantation*. J Urol, 2012. **187**(3): p. 1041-6.
115. Bischof, G., et al., *Management of lymphoceles after kidney transplantation*. Transpl Int, 1998. **11**(4): p. 277-80.
116. Fuller, T.F., et al., *Management of lymphoceles after renal transplantation: laparoscopic versus open drainage*. J Urol, 2003. **169**(6): p. 2022-5.
117. Choudhrie, A.V., et al., *Symptomatic lymphocoeles post renal transplant*. Saudi J Kidney Dis Transpl, 2012. **23**(6): p. 1162-8.
118. Markic, D., et al., *[Lymphocele and renal transplantation]*. Acta Med Croatica, 2011. **65**(4): p. 305-9.
119. Bailey, S.H., et al., *Laparoscopic treatment of post renal transplant lymphoceles*. Surg Endosc, 2003. **17**(12): p. 1896-9.
120. Doehn, C., et al., *Laparoscopic fenestration of posttransplant lymphoceles*. Surg Endosc, 2002. **16**(4): p. 690-5.
121. Gruessner, R.W., et al., *Laparoscopic drainage of lymphoceles after kidney transplantation: indications and limitations*. Surgery, 1995. **117**(3): p. 288-95.
122. Lange, V., et al., *Laparoscopic deroofing of post-transplant lymphoceles*. Transpl Int, 1994. **7**(2): p. 140-3.
123. Hernandez, D., et al., *Retrospective analysis of surgical complications following cadaveric kidney transplantation in the modern transplant era*. Nephrol Dial Transplant, 2006. **21**(10): p. 2908-15.
124. Barba, J., et al., *New immunosuppressive therapies and surgical complications after renal transplantation*. Transplant Proc, 2012. **44**(5): p. 1275-80.
125. Perez-Saez, M.J. and J. Pascual, *Kidney Transplantation in the Diabetic Patient*. J Clin Med, 2015. **4**(6): p. 1269-80.
126. Rigg, K.M., G. Proud, and R.M. Taylor, *Urological complications following renal transplantation. A study of 1016 consecutive transplants from a single centre*. Transpl Int, 1994. **7**(2): p. 120-6.
127. Dinckan, A., et al., *Early and late urological complications corrected surgically following renal transplantation*. Transpl Int, 2007. **20**(8): p. 702-7.
128. Zavos, G., et al., *Urological complications: analysis and management of 1525 consecutive renal transplantations*. Transplant Proc, 2008. **40**(5): p. 1386-90.
129. Wilson, C.H., D.A. Rix, and D.M. Manas, *Routine intraoperative ureteric stenting for kidney transplant recipients*. Cochrane Database Syst Rev, 2013(6): p. Cd004925.
130. Liu, S., et al., *Early Removal of Double-J Stents Decreases Urinary Tract Infections in Living Donor Renal Transplantation: A Prospective, Randomized Clinical Trial*. Transplant Proc, 2017. **49**(2): p. 297-302.
131. Thompson, E.R., et al., *Early versus late ureteric stent removal after kidney transplantation*. Cochrane Database Syst Rev, 2018. **1**: p. Cd011455.
132. Nakano, T., et al., *Association of kidney function with coronary atherosclerosis and calcification in autopsy samples from Japanese elders: the Hisayama study*. Am J Kidney Dis, 2010. **55**(1): p. 21-30.
133. Chonchol, M., et al., *Chronic kidney disease is associated with angiographic coronary artery disease*. Am J Nephrol, 2008. **28**(2): p. 354-60.
134. Fishbane, S., *Cardiovascular risk evaluation before kidney transplantation*. J Am Soc Nephrol, 2005. **16**(4): p. 843-5.
135. Lentine, K.L., D.C. Brennan, and M.A. Schnitzler, *Incidence and predictors of myocardial infarction after kidney transplantation*. J Am Soc Nephrol, 2005. **16**(2): p. 496-506.

136. Kasiske, B.L., J.R. Maclean, and J.J. Snyder, *Acute myocardial infarction and kidney transplantation*. J Am Soc Nephrol, 2006. **17**(3): p. 900-7.
137. Israni, A.K., et al., *Predicting coronary heart disease after kidney transplantation: Patient Outcomes in Renal Transplantation (PORT) Study*. Am J Transplant, 2010. **10**(2): p. 338-53.
138. Lentine, K.L., et al., *De novo congestive heart failure after kidney transplantation: a common condition with poor prognostic implications*. Am J Kidney Dis, 2005. **46**(4): p. 720-33.
139. Sachdeva, M., et al., *Weight trends in United States living kidney donors: Analysis of the UNOS database*. World J Transplant, 2015. **5**(3): p. 137-44.
140. Jeloka, T.K., et al., *Renal transplant outcome in high-cardiovascular risk recipients*. Clin Transplant, 2007. **21**(5): p. 609-14.
141. Lynch, R.J., et al., *Obesity, surgical site infection, and outcome following renal transplantation*. Ann Surg, 2009. **250**(6): p. 1014-20.
142. Merion, R.M., et al., *Obesity and renal transplantation*. Surg Gynecol Obstet, 1991. **172**(5): p. 367-76.
143. Pham, P.T., G.M. Danovitch, and P.C. Pham, *Kidney transplantation in the obese transplant candidates: to transplant or not to transplant?* Semin Dial, 2013. **26**(5): p. 568-77.
144. Figueiredo, A., et al., *Risk factors for delayed renal graft function and their impact on renal transplantation outcome*. Transplant Proc, 2007. **39**(8): p. 2473-5.
145. McLaren, A.J., et al., *Delayed graft function: risk factors and the relative effects of early function and acute rejection on long-term survival in cadaveric renal transplantation*. Clin Transplant, 1999. **13**(3): p. 266-72.
146. Quiroga, I., et al., *Major effects of delayed graft function and cold ischaemia time on renal allograft survival*. Nephrol Dial Transplant, 2006. **21**(6): p. 1689-96.
147. Troppmann, C., et al., *Delayed graft function in the absence of rejection has no long-term impact. A study of cadaver kidney recipients with good graft function at 1 year after transplantation*. Transplantation, 1996. **61**(9): p. 1331-7.
148. Boom, H., et al., *Delayed graft function influences renal function but not survival*. Transplant Proc, 2001. **33**(1-2): p. 1291.
149. Mallon, D.H., et al., *Defining delayed graft function after renal transplantation: simplest is best*. Transplantation, 2013. **96**(10): p. 885-9.
150. Ponticelli, C., *Ischaemia-reperfusion injury: a major protagonist in kidney transplantation*. Nephrol Dial Transplant, 2014. **29**(6): p. 1134-40.
151. Kukla, U., et al., *Effect of the Second Warm Ischemia Time and Its Components on Early and Long-term Kidney Graft Function*. Transplant Proc, 2016. **48**(5): p. 1365-9.
152. Weissenbacher, A., et al., *The faster the better: anastomosis time influences patient survival after deceased donor kidney transplantation*. Transpl Int, 2015. **28**(5): p. 535-43.
153. Webster, A.C., et al., *Tacrolimus versus ciclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients: meta-analysis and meta-regression of randomised trial data*. Bmj, 2005. **331**(7520): p. 810.
154. Simforoosh, N., et al., *Living Unrelated Versus Related Kidney Transplantation: A 25-Year Experience with 3716 Cases*. Urol J, 2016. **13**(1): p. 2546-51.