

**Aus der Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und
Transplantationschirurgie
der Ludwig-Maximilians-Universität München**

Vorstand: Prof. Dr. Jens Werner

Postmortale Nierentransplantation

Einflussfaktoren auf das Transplantationsergebnis

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Anna-Katharina Amalie Anzenberger

aus

München

2021

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: PD Dr. Manfred Stangl

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Michael Fischereeder
Prof. Dr. Alexander Buchner

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 07.10.2021

Für

Mama

und

Oma & Opa

Inhaltsverzeichnis

<u>Abkürzungsverzeichnis</u>	VI
<u>Abbildungsverzeichnis</u>	VII
<u>Tabellenverzeichnis</u>	IX
<u>1 Einführung</u>	1
<u>1.1 Entwicklung der Nierentransplantation</u>	1
<u>1.2 Postmortale Verteilungssysteme</u>	5
1.2.1 Acceptable Mismatch & Eurotransplant Kidney Allocation System	6
1.2.2 European Senior Program	6
1.2.3 Duale Nierentransplantation	7
<u>1.3 Fragestellung</u>	8
<u>2 Methoden und Patienten</u>	9
<u>2.1 Studienplanung</u>	9
2.1.1 Kriterien	9
2.1.2 Vorgehen	10
<u>2.2 Statistische Auswertung</u>	11
2.2.1 Statistische Maßzahlen	11
2.2.2 Statistische Testverfahren	11
2.2.3 Statistische Modelle	12
2.2.4 Signifikanzniveau	12
2.2.5 Graphische Darstellung	12
<u>2.3 Ein- und Ausschlusskriterien</u>	13
<u>2.4 Patientenkollektiv</u>	13
2.4.1 Empfänger	14
2.4.1.1 Body-Mass-Index	15
2.4.1.2 Zugrundeliegende Nierenerkrankung	16
2.4.1.3 Anzahl der vorangegangenen Nierentransplantationen	17
2.4.1.4 Wartezeit	18
2.4.1.5 HLA-Mismatch zwischen Spender und Empfänger	18
2.4.1.6 HLA-Antikörper des Empfängers	19
2.4.1.7 Ereignis einer Akuten Tubulusnekrose	20
2.4.1.8 Infektionen während des stationären Aufenthalts nach TX	20
2.4.1.9 Kreatininwert ein Jahr nach Transplantation	20
2.4.1.10 Grund des Transplantatversagens	22
2.4.1.11 Todesursache des Empfängers	23

2.4.2 Spender	24
2.4.2.1 Todesursache	24
2.4.2.2 Kreatininwert	24
2.4.2.3 Kalte Ischämiezeit	25
3 Induktive Statistik	26
3.1 Alter der Spender und Empfänger	26
3.1.1 Auswirkung auf Empfängerüberleben	26
3.1.2 Auswirkung auf Transplantatüberleben	27
3.1.3 Auswirkung auf Transplantatfunktion	27
3.1.4 Auswirkung auf Akute Tubulusnekrose	28
3.2 Spenderalter eingeteilt in fünf Gruppen	29
3.2.1 Auswirkung auf Empfängerüberleben	29
3.2.2 Auswirkung auf Transplantatüberleben	31
3.2.3 Auswirkung auf Transplantatfunktion	32
3.2.4 Auswirkung auf Akute Tubulusnekrose	33
3.3 Geschlechterkombination	33
3.3.1 Auswirkung auf Empfängerüberleben	33
3.3.2 Auswirkung auf Transplantatüberleben	34
3.3.3 Auswirkung auf Transplantatfunktion	35
3.3.4 Auswirkung auf Akute Tubulusnekrose	36
3.4 Alter und Geschlechterkombinationen	37
3.4.1 Auswirkung auf Empfängerüberleben	37
3.4.2 Auswirkung auf Transplantatüberleben	37
3.4.3 Auswirkung auf Transplantatfunktion	38
3.4.4 Auswirkung auf Akute Tubulusnekrose	38
3.5 Kalte Ischämiezeit	39
3.5.1 Auswirkung auf Empfängerüberleben	39
3.5.2 Auswirkung auf Transplantatüberleben	40
3.5.3 Auswirkung auf Transplantatfunktion	40
3.5.4 Auswirkung auf Akute Tubulusnekrose	41
3.6 Ereignis einer Akuten Tubulusnekrose	41
3.6.1 Auswirkung auf Empfängerüberleben	42
3.6.2 Auswirkung auf Transplantatüberleben	42
3.6.3 Auswirkung auf Transplantatfunktion	43
3.6.4 Einfluss des stetiges Spenderalters bei vorhandener ATN	44
3.6.4.1 Auswirkung auf Empfängerüberleben	44
3.6.4.2 Auswirkung auf Transplantatüberleben	44
3.6.4.3 Auswirkung auf Transplantatfunktion	44

3.7	Body-Mass-Index	45
3.7.1	Auswirkung auf Empfängerüberleben	46
3.7.2	Auswirkung auf Transplantatüberleben	47
3.7.3	Auswirkung auf Transplantatfunktion	48
3.7.3.1	Auswirkung auf Transplantatfunktion anhand Kreatininwertes	48
3.7.3.2	Auswirkung auf Transplantatfunktion anhand GFR	50
3.7.4	Auswirkung auf Akute Tubulusnekrose	52
3.7.5	Auswirkung auf Infektion	53
3.8	Bakterielle Infektion	55
3.8.1	Auswirkung auf Empfängerüberleben	55
3.8.2	Auswirkung auf das Transplantatüberleben	56
3.8.3	Auswirkung auf Transplantatfunktion	56
3.8.4	Auswirkung auf Akute Tubulusnekrose	57
3.9	HLA-Mismatch	57
3.9.1	Auswirkung auf Empfängerüberleben	60
3.9.1.1	Auswirkung auf Empfängerüberleben; Spender-Altersgruppen	62
3.9.1.2	Auswirkung auf Empfängerüberleben; Empfänger Altersgruppen	63
3.9.2	Auswirkung auf Transplantatüberleben	64
3.9.3	Auswirkung auf Transplantatfunktion	66
3.9.4	Auswirkung auf Akute Tubulusnekrose	69
4	Multivariate Analyse	72
4.1	Cox-Regression des Empfängerüberlebens	72
4.2	Competing-Risk Analyse des TX-Versagens	73
4.3	Lineare Regression der TX-Funktion	74
4.4	Binäre logistische Regression einer ATN	75
5	Information Gain	76
5.1	Empfängerüberleben	76
5.2	Transplantatversagen	77
5.3	Transplantatfunktion	78
5.4	ATN	79
6	Diskussion	80
6.1	Datenerhebung, Patientenkollektiv, Statistik	80
6.2	Alter der Spender und Empfänger	87
6.2.1	Stetiges Alter	87
6.2.2	Spenderalter eingeteilt in fünf Gruppen	90

6.3	Geschlechterkombination	93
6.4	Alter und Geschlechterkombination	95
6.5	Kalte Ischämiezeit	96
6.6	Ereignis einer ATN	97
6.7	Body-Mass-Index	98
6.8	Bakterielle Infektion	102
6.9	HLA-Mismatch	103
6.10	Multivariate Analyse	107
6.11	Information Gain	109
6.12	Ergebnisse und Schlussfolgerungen	114
6.13	Stärken und Schwächen	117
7	Zusammenfassung	118
	Danksagung	120
	Literaturverzeichnis	121
	Anhang	135

Abkürzungsverzeichnis

A

AIC	Akaike Information Criterion
AM	Acceptable Mismatch Programm
ATN	Akute Tubulusnekrose

B

BMI	Body-Mass-Index
bzgl.	bezüglich

C

ca.	circa
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CI	Confidence Interval

D

Don	Spender
-----	---------

E

E	Empfänger
ESP	European Senior Program
ET	Eurotransplant
ETKAS	Eurotransplant Kidney Allocation System

G

GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GN	Glomerulonephritis

H

h	Stunden
HR	Hazard Ratio
HLA	Human Leukocyte Antigen

I

IQ	Interquartilenabstand
----	-----------------------

K

Krea	Kreatininwert
------	---------------

O

OR	Odds Ratio
----	------------

R

RR	Relatives Risiko
----	------------------

S

SD	Standardabweichung
----	--------------------

T

TX	Transplantat, Transplantation
----	-------------------------------

V

v.a	vor allem
V.a.	Verdacht auf
vs.	versus

Z

z.B.	zum Beispiel
------	--------------

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Warteliste Nierentransplantation und Transplantationen im Eurotransplantraum, Bildquelle ²	1
Abbildung 2: Medianes Alter postmortalen Spender in Deutschland 1990-2018, Bildquelle ⁷	3
Abbildung 3: Anteil der Spender-Altersgruppen an den Organspendern 2009-2018, Bildquelle ⁸	3
Abbildung 4: Medianes Alter Empfänger postmortalen Organe, Bildquelle ⁹	4
Abbildung 5: Verteilungsalgorithmus der postmortalen Nierentransplantation, Bildquelle ¹³	5
Abbildung 6: Verlauf des Transplantatversagens und Versterbens nach TX	15
Abbildung 7: BMI-Gruppen Verteilung, Tabelle im Anhang	16
Abbildung 8: Diagnosen des primären Nierenversagens der Empfänger, Tabelle im Anhang	16
Abbildung 9: Gründe des Transplantatversagens im ersten Jahr nach TX, Tabelle im Anhang	21
Abbildung 10: Status zu Kreatininwert 1 Jahr nach Transplantation, Tabelle im Anhang	22
Abbildung 11: Gründe des Transplantatversagens, Tabelle im Anhang	23
Abbildung 12: Todesursachen der Empfänger, Tabelle im Anhang	23
Abbildung 13: Todesursachen der Spender, Tabelle im Anhang	24
Abbildung 14: Status zu Spender-Kreatininwert, Tabelle im Anhang	25
Abbildung 15: Verteilung der Donor-Altersgruppen, Tabelle im Anhang	29
Abbildung 16: Einfluss der Donor-Altersgruppen auf Empfängerüberleben	30
Abbildung 17: Einfluss der Donor-Altersgruppen auf TX-Überleben	31
Abbildung 18: Einfluss der Geschlechterkombination auf das Versterben & Transplantatversagen ...	34
Abbildung 19: Geschlechterkombination und Kreatininwert 1 Jahr nach Transplantation	35
Abbildung 20: Verteilung des Ereignisses einer ATN im Sex-Match, Tabelle im Anhang	36
Abbildung 21: Status zu kalter Ischämiezeit, Tabelle im Anhang	39
Abbildung 22: Einfluss der kalten Ischämiezeit auf das Empfängerüberleben	39
Abbildung 23: Kalte Ischämiezeit und Kreatininwert 1 Jahr nach TX	40
Abbildung 24: Status zu Ereignis einer ATN, Tabelle im Anhang	41
Abbildung 25: Einfluss des Ereignisses einer ATN auf das Empfängerüberleben	42
Abbildung 26: Einfluss des Ereignisses einer ATN auf das TX-Überleben	43
Abbildung 27: Spenderalter und Kreatininwert 1 Jahr nach Transplantation	45
Abbildung 28: Status zu BMI, Tabelle im Anhang	46
Abbildung 29: Einfluss des BMI auf das Empfängerüberleben	46
Abbildung 30: Einfluss des BMI auf das TX-Überleben	47
Abbildung 31: BMI-Gruppen und Kreatininwert 1 Jahr nach Transplantation	49
Abbildung 32 BMI-Gruppen und GFR 1 Jahr nach Transplantation	51
Abbildung 33 BMI-Gruppen und ATN	52
Abbildung 34 BMI-Gruppen und bakterielle Infektion	53
Abbildung 35: Einfluss der bakteriellen Infektion auf das Empfängerüberleben	55
Abbildung 36 Einfluss der bakteriellen Infektion auf das Transplantatüberleben	56
Abbildung 37: Status zu HLA-Mismatch-Gruppen, Tabelle im Anhang	57
Abbildung 38: HLA-Mismatch-Gruppen Verteilung innerhalb der Altersgruppen	59
Abbildung 39: Don-Alter < 65 Jahre; Status zu HLA-Mismatch-Gruppen, Tabelle im Anhang	59
Abbildung 40: Don-Alter ≥ 65 Jahre; Status zu HLA-Mismatch-Gruppen, Tabelle im Anhang	60
Abbildung 41: Einfluss des HLA-Mismatch auf das Empfängerüberleben	60
Abbildung 42: Einfluss des HLA-Mismatch auf Empfängerüberleben, Spenderaltersgruppen	62
Abbildung 43: Einfluss des HLA-Mismatch auf Empfängerüberleben, Empfängeraltersgruppen	63
Abbildung 44: Einfluss des HLA-Mismatch auf das TX-Überleben	64

<i>Abbildung 45: Einfluss des HLA-Mismatch auf das TX-Überleben in Spenderaltersgruppen</i>	<i>65</i>
<i>Abbildung 46: HLA-Mismatch-Gruppen & Kreatininwert 1 Jahr nach Transplantation</i>	<i>67</i>
<i>Abbildung 47: HLA-Mismatch-Gruppen & Kreatininwert 1Jahr nach TX, Spenderaltersgruppen</i>	<i>68</i>
<i>Abbildung 48: HLA-Mismatch-Gruppen und ATN.....</i>	<i>69</i>
<i>Abbildung 49: HLA-Mismatch-Gruppen und ATN in Spenderaltersgruppen</i>	<i>70</i>
<i>Abbildung 50: Information Gain: Empfängerüberleben.....</i>	<i>76</i>
<i>Abbildung 51: Information Gain: Transplantatversagen.....</i>	<i>77</i>
<i>Abbildung 52: Information Gain: Transplantatfunktion.....</i>	<i>78</i>
<i>Abbildung 53: Information Gain: Ereignis einer ATN</i>	<i>79</i>
<i>Abbildung 54 Transplantatüberleben bei präformierten Antikörpern, Bildquelle⁶</i>	<i>83</i>
<i>Abbildung 55: Transplantatüberleben abhängig vom Spenderalter, Bildquelle ⁸⁰</i>	<i>88</i>
<i>Abbildung 56: Transplantatüberleben abhängig vom Empfängeralter, Bildquelle ⁸⁰</i>	<i>89</i>
<i>Abbildung 57: Schaubild der informationsreichsten Attribute anhand des Information Gains.....</i>	<i>114</i>

Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: Veranschaulichung der Datenerhebung.....</i>	<i>10</i>
<i>Tabelle 2: Basisdaten der Empfänger über die Nachbeobachtungszeit von 11,54 Jahren</i>	<i>14</i>
<i>Tabelle 3: Mittelwert mit SD der Nachbeobachtungszeit des jeweiligen Status</i>	<i>14</i>
<i>Tabelle 4: Verteilung der vorangegangenen Nierentransplantationen.....</i>	<i>17</i>
<i>Tabelle 5: Status zur Anzahl der vorangegangenen Nierentransplantationen.....</i>	<i>17</i>
<i>Tabelle 6: Status zur Wartezeit in Jahren</i>	<i>18</i>
<i>Tabelle 7: Verteilung des HLA-Mismatch.....</i>	<i>19</i>
<i>Tabelle 8: Verteilung der maximalen Antikörperanzahl.....</i>	<i>19</i>
<i>Tabelle 9: Verteilung des Ereignisses einer ATN.....</i>	<i>20</i>
<i>Tabelle 10: Status zum Kreatininwert 1 Jahr nach Transplantation.....</i>	<i>20</i>
<i>Tabelle 11: Verteilung des Kreatininwertes 1 Jahr nach Transplantation</i>	<i>21</i>
<i>Tabelle 12: Verteilung des Spender-Kreatininwertes</i>	<i>24</i>
<i>Tabelle 13: Verteilung der kalten Ischämiezeit</i>	<i>25</i>
<i>Tabelle 14: Einfluss des Donor-Alters auf Empfängerüberleben</i>	<i>26</i>
<i>Tabelle 15: Einfluss des Empfänger-Alters auf Empfängerüberleben</i>	<i>26</i>
<i>Tabelle 16: Multivarianter Einfluss des Alters auf Empfängerüberleben</i>	<i>26</i>
<i>Tabelle 17: Einfluss des Donor-Alters auf das TX-Versagen</i>	<i>27</i>
<i>Tabelle 18: Einfluss des Empfänger-Alters auf das TX-Versagen</i>	<i>27</i>
<i>Tabelle 19: Multivarianter Einfluss des Alters auf das TX-Versagen</i>	<i>27</i>
<i>Tabelle 20: Einfluss des Donor-Alters auf die TX-Funktion</i>	<i>27</i>
<i>Tabelle 21: Einfluss des Empfänger-Alters auf die TX-Funktion</i>	<i>27</i>
<i>Tabelle 22 Multivarianter Einfluss des Alters auf die TX-Funktion</i>	<i>28</i>
<i>Tabelle 23: Einfluss des Donor-Alters auf das Ereignis einer ATN</i>	<i>28</i>
<i>Tabelle 24: Einfluss des Empfänger-Alters auf das Ereignis einer ATN</i>	<i>28</i>
<i>Tabelle 25: Multivarianter Einfluss des Alters auf das Ereignis einer ATN.....</i>	<i>28</i>
<i>Tabelle 26: Post Hoc Test: Donor-Altersgruppen, Empfängerüberleben.....</i>	<i>30</i>
<i>Tabelle 27: Post Hoc Test: Donor-Altersgruppen, TX-Versagen</i>	<i>31</i>
<i>Tabelle 28: Einfluss der Donor-Altersgruppen auf die TX-Funktion.....</i>	<i>32</i>
<i>Tabelle 29: Post Hoc Test: Donor-Altersgruppen, TX-Funktion</i>	<i>32</i>
<i>Tabelle 30: Einfluss der Donor-Altersgruppen auf das Ereignis einer ATN.....</i>	<i>33</i>
<i>Tabelle 31: Verteilung der Geschlechterkombination</i>	<i>33</i>
<i>Tabelle 32: Geschlechterkombination und Kreatininwert 1 Jahr nach Transplantation</i>	<i>35</i>
<i>Tabelle 33: Post Hoc Test: Geschlechterkombination, TX-Funktion</i>	<i>36</i>
<i>Tabelle 34: Verteilung des Ereignisses einer ATN innerhalb der Geschlechterkombination</i>	<i>36</i>
<i>Tabelle 35: Multivarianter Einfluss des Alters und der Geschlechterkombination auf Empfängerüberleben</i>	<i>37</i>
<i>Tabelle 36: Multivarianter Einfluss des Alters & der Geschlechterkombination auf TX-Versagen</i>	<i>37</i>
<i>Tabelle 37: Multivarianter Einfluss des Alters & der Geschlechterkombination auf TX-Funktion</i>	<i>38</i>
<i>Tabelle 38: Einfluss des Alters und der Geschlechterkombination auf das Ereignis einer ATN</i>	<i>38</i>
<i>Tabelle 39: Einfluss der kalten Ischämiezeit auf das TX-Versagen.....</i>	<i>40</i>
<i>Tabelle 40: Einfluss der kalten Ischämiezeit auf die TX-Funktion.....</i>	<i>40</i>
<i>Tabelle 41: Einfluss der kalten Ischämiezeit auf das Ereignis einer ATN.....</i>	<i>41</i>
<i>Tabelle 42: Einfluss des Ereignisses einer ATN auf das TX-Versagen</i>	<i>42</i>
<i>Tabelle 43: Ereignis einer ATN und Kreatininwert 1 Jahr nach Transplantation</i>	<i>43</i>
<i>Tabelle 44: Einfluss des Donor-Alters auf das Empfängerüberleben bei ATN</i>	<i>44</i>

<i>Tabelle 45: Einfluss des Donor-Alters auf das TX-Versagen bei ATN.....</i>	<i>44</i>
<i>Tabelle 46: Einfluss des Donor-Alters auf die TX-Funktion bei ATN.....</i>	<i>44</i>
<i>Tabelle 47: Einfluss der BMI-Gruppen auf das TX-Versagen</i>	<i>47</i>
<i>Tabelle 48: Multivarianter Einfluss des Alters und der BMI-Gruppen auf das TX-Versagen</i>	<i>48</i>
<i>Tabelle 49: Einfluss der BMI-Gruppen auf die TX-Funktion</i>	<i>49</i>
<i>Tabelle 50: Post Hoc Test: BMI-Gruppen und Kreatininwert 1 Jahr nach Transplantation</i>	<i>49</i>
<i>Tabelle 51: Einfluss der BMI-Gruppen auf die GFR 1 Jahr nach Transplantation</i>	<i>50</i>
<i>Tabelle 52: Post Hoc Test: BMI-Gruppen, TX-Funktion.....</i>	<i>51</i>
<i>Tabelle 53: Einfluss der BMI-Gruppen auf das Ereignis einer ATN</i>	<i>52</i>
<i>Tabelle 54: Post Hoc Test: BMI-Gruppen, Ereignis einer ATN.....</i>	<i>53</i>
<i>Tabelle 55: Einfluss BMI-Gruppen auf Infektionen</i>	<i>54</i>
<i>Tabelle 56: Post Hoc Test: BMI-Gruppen, bakterielle Infektion.....</i>	<i>54</i>
<i>Tabelle 57: Einfluss der bakteriellen Infektion auf die TX-Funktion.....</i>	<i>56</i>
<i>Tabelle 58: Einfluss des Ereignisses einer ATN auf die bakterielle Infektion</i>	<i>57</i>
<i>Tabelle 59: Übersicht über die HLA-Mismatch-Verteilung</i>	<i>58</i>
<i>Tabelle 60: Verteilung der HLA-Mismatch-Gruppen in den Spenderaltersgruppen</i>	<i>58</i>
<i>Tabelle 61: Post Hoc Tests: HLA-Mismatch-Gruppen, Empfängerüberleben</i>	<i>61</i>
<i>Tabelle 62: Post Hoc Test: HLA-Mismatch-Gruppen, TX-Versagen</i>	<i>65</i>
<i>Tabelle 63: Übersicht über die HLA-Mismatch-Verteilung 1 Jahr nach Transplantation.....</i>	<i>66</i>
<i>Tabelle 64: Einfluss der HLA-Mismatch-Gruppen auf die TX-Funktion.....</i>	<i>66</i>
<i>Tabelle 65: Übersicht der HLA-Mismatch-Gruppen in den Spenderaltersgruppen.....</i>	<i>67</i>
<i>Tabelle 66: Einfluss der HLA-Mismatch-Gruppen auf die TX-Funktion, Spenderaltersgruppen</i>	<i>68</i>
<i>Tabelle 67: Einfluss der HLA-Mismatch-Gruppen auf das Ereignis einer ATN</i>	<i>69</i>
<i>Tabelle 68: Post Hoc Test: HLA-Mismatch-Gruppe, Ereignis einer ATN</i>	<i>70</i>
<i>Tabelle 69: Einfluss der HLA-Mismatch-Gruppen auf das Ereignis einer ATN, Spenderaltersgruppen. 71</i>	<i>71</i>
<i>Tabelle 70: Post Hoc Test: HLA-Mismatch-Gruppe, Ereignis einer ATN, Spenderaltersgruppen</i>	<i>71</i>
<i>Tabelle 71: Cox-Regression des Empfängerüberlebens.....</i>	<i>72</i>
<i>Tabelle 72: Competing-Risk Analyse des TX-Versagens</i>	<i>73</i>
<i>Tabelle 73: Lineare Regression der TX-Funktion.....</i>	<i>74</i>
<i>Tabelle 74: Binäres Regressionsmodel des Ereignisses einer ATN.....</i>	<i>75</i>

1 Einführung

1.1 Entwicklung der Nierentransplantation

Seit Jahren stellt die Niere, unter anderem aufgrund ihrer beidseitigen Anlage, das am häufigsten transplantierte Organ dar.

Zwischen 1963 und 2011 wurden allein in Deutschland über 70.000 Nieren transplantiert¹. Dennoch ist das Missverhältnis zwischen benötigten und tatsächlich zur Verfügung stehenden Organen groß. Dies ist deutlich in unten stehender Abbildung 1 zu erkennen. Eine Möglichkeit zur Minimierung der Patienten auf der Warteliste entstand durch die steigende Anzahl von Lebendspenden.

In Abbildung 1 ist allerdings eine Stagnation sowohl im Bereich der Lebend- als auch der postmortalen Spende zu erkennen.

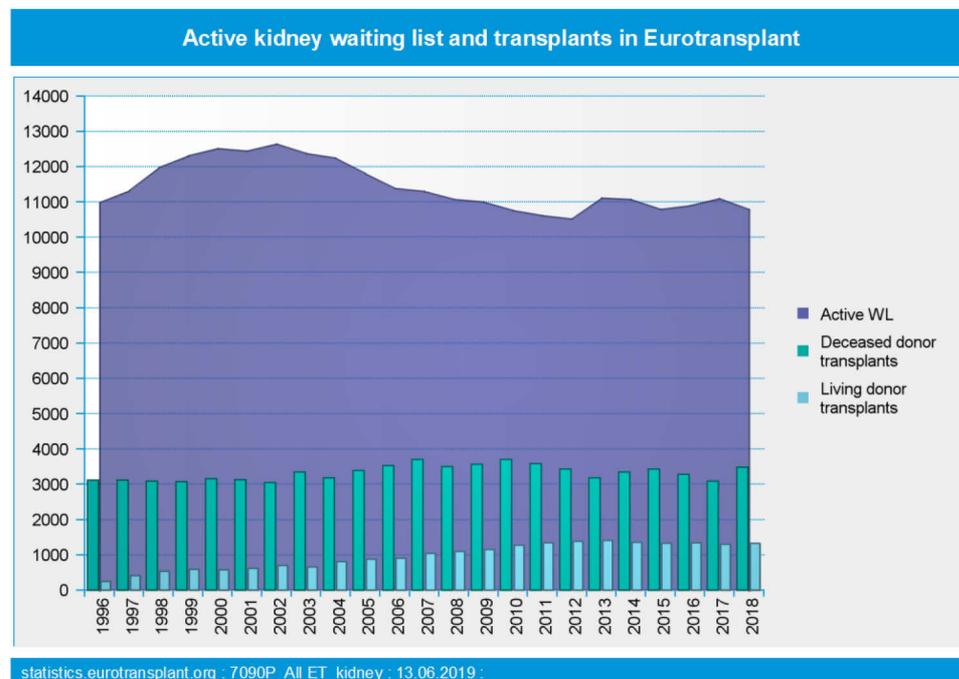


Abbildung 1: Warteliste Nierentransplantation und Transplantationen im Eurotransplant-raum, Bildquelle²

Active WL: aktive Warteliste: auf eine Nierentransplantation wartende Patienten
 Deceased donor transplants: postmortale Nierenspende
 Living donor transplants: Nierenlebendspende

Diese Diskrepanz hat unter anderem Auswirkungen auf die Wartezeit. So muss ein Patient durchschnittlich sechs bis zehn Jahre auf ein Organ warten^{3,4}.

Um den Spenderpool zu vergrößern, gibt es unterschiedliche Lösungsansätze. Im europäischen Vergleich finden sich in Deutschland deutlich weniger postmortale Spender als in anderen Ländern wie z.B. in Spanien⁵. Dies liegt unter anderem an der unterschiedlichen Gesetzgebung zur postmortalen Organspende.

Während in Deutschland die sogenannte „erweiterte Zustimmungslösung“ gilt, haben andere Länder bereits das System der Widerspruchslösung eingeführt. Bei der erweiterten Zustimmungslösung kann ein Mensch aktiv einer Transplantation zustimmen und dies schriftlich dokumentieren. Bei der Widerspruchslösung gilt automatisch jeder hirntote Patient als potentieller Organspender. Der zu Lebzeiten dokumentierte Widerspruch verhindert die Organspende.

Ein Gesetzesvorschlag zur Änderung der Zustimmungs- in eine Widerspruchslösung ist im deutschen Bundestag Anfang 2020 abgelehnt worden.

Allein durch die damit verbundene Berichterstattung und Debatte wurde das Thema Organspende wieder mehr in das Bewusstsein der deutschen Bevölkerung gerufen. Eine fundierte Auseinandersetzung mit dem Thema Organspende ist, unabhängig von der Gesetzessituation, wünschenswert.

Gesetzlich vorgeschrieben ist die Voraussetzung des Hirntods für eine Organentnahme in Deutschland.

In drei Mitgliedstaaten des Eurotransplant-Raumes ist auch eine Spende nach Kreislaufstillstand möglich⁶. Dies kann zur weiteren Vergrößerung des Organangebots genutzt werden. Ob diese Art der Transplantation von Vorteil ist, ist Gegenstand mehrerer Studien⁶. Inwieweit das Verständnis der Bevölkerung für diese Art des Todes und v.a. des Todeszeitpunktes vorhanden ist, sollte dennoch kritisch hinterfragt werden.

Ein weiterer Ansatzpunkt zur Vergrößerung des Spenderpools besteht in der Transplantation älterer Organe.

Durch die Organknappheit und den demographischen Wandel werden die Organspender und Empfänger immer älter und der Anteil an Spendern, die über 65 Jahre sind, steigt. Dies zeigen auch die Abbildung 2, Abbildung 3 und Abbildung 4.

3 Einführung

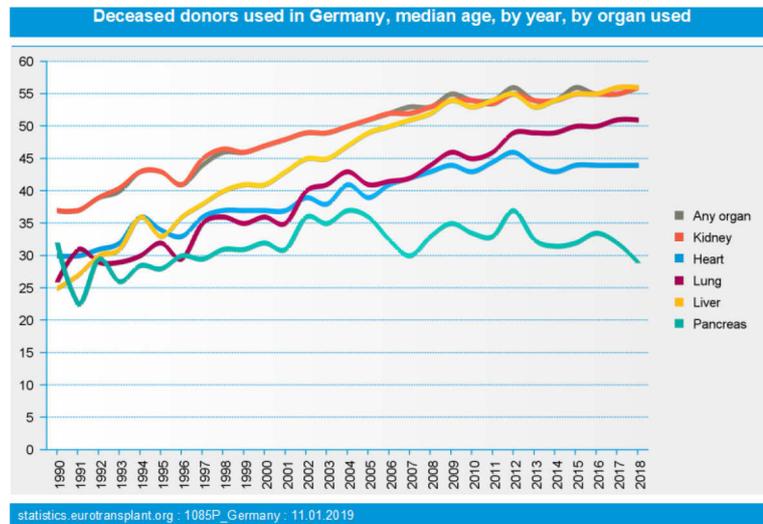


Abbildung 2: Medianes Alter postmortalen Spender in Deutschland 1990-2018, Bildquelle ⁷
orange: medianes Alter postmortalen Nierenspender in Deutschland

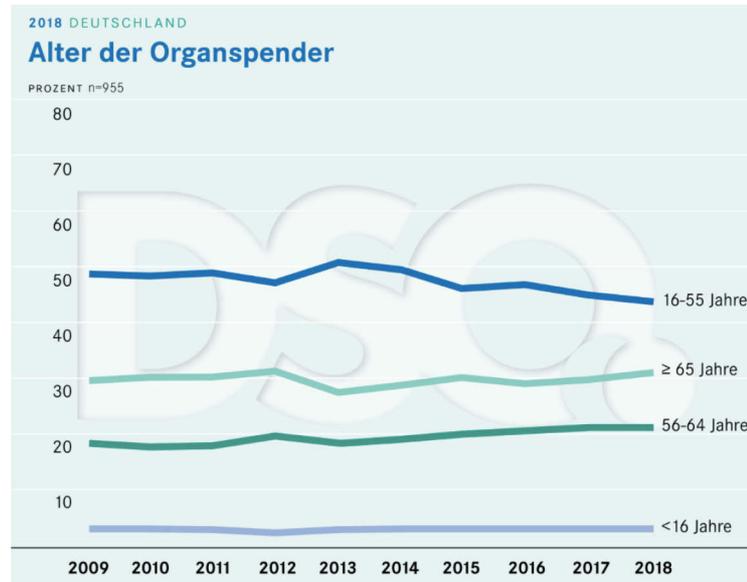


Abbildung 3: Anteil der Spender-Altersgruppen an den Organspendern 2009-2018, Bildquelle ⁸

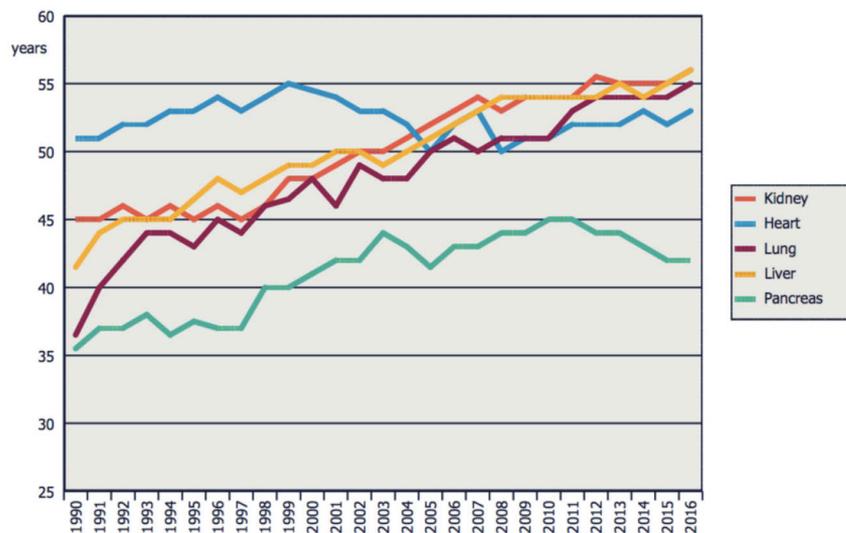


Abbildung 4: Medianes Alter Empfänger postmortaler Organe, Bildquelle ⁹

orange: medianes Alter der Nierenempfänger postmortaler Spender

Bis vor ca. 25 Jahren war es unüblich, Organe eines über 65-jährigen Spenders zu transplantieren und die Organe wurden aufgrund des Alters abgelehnt¹⁰.

Mehrere Studien, die schließlich zur Einführung des „European Senior Programm“ geführt haben, zeigen jedoch, dass auch Organe älterer Spender transplantiert werden können. Darauf soll in Kapitel 1.2.2 (Seite 6) im Zuge der Verteilungssysteme genauer eingegangen werden.

Andere Möglichkeiten zur Vergrößerung des Spendenangebots sind Gegenstand der Forschung. So versucht z.B. Antony Atala Organe mit Hilfe eines 3D-Druckers herzustellen. Der Drucker stellt mit einer biologisch abbaubaren Tinte die Struktur des Organs her. Diese wird dann mit einem Gel gefüllt, das verschiedene Stammzellen enthält, im besten Fall die des Empfängers¹¹. Ziel ist es, diese Organe so lebensecht wie möglich, funktionsfähig und ohne große Abstoßungsreaktionen in Menschen transplantieren zu können.

Neueste Ansätze aus Japan gehen bis hin zur „Produktion“ menschlicher Organe in Tieren, sogenannten Mensch-Tier-Chimären. Induzierte pluripotente Stammzellen, die zum Wachstum menschlicher Organe führen, sollen Tierembryonen eingesetzt werden. In Zukunft ist es in Japan erlaubt, diese Embryonen austragen zu lassen¹². Ziel der Forschung ist es, mit diesen Organen die Organknappheit zu überwinden.

Eine längere und bessere Funktionsweise der Transplantate führt zwar nicht zu einer Erweiterung des Spenderpools, hat aber eine positive Auswirkung auf die Warteliste. Es kommt bei vielen Empfängern im Laufe ihres Lebens zum Versagen des Transplantats. Dadurch gelangen sie immer wieder zurück auf die Warteliste für ein neues

Transplantat. Eine längere und bessere Transplantatfunktion kann diese Rückkehr verzögern oder sogar eliminieren. So entwickelt sich die Nierentransplantation auch auf dieser Ebene weiter. Je besser die Übereinstimmung zwischen Spender und Empfänger ist, desto besser ist es für das Transplantat. Dies wird in vielen Aspekten, wie z.B. dem HLA-Match, versucht umzusetzen.

Bei der Allokation müssen immer Kompromisse getroffen und es muss abgewogen werden, welche Kriterien eine höhere Priorität haben. Um dies entscheiden zu können, benötigt es Studien und Analysen, die aufzeigen, welche Kriterien zu beachten sind und welche davon eine große Rolle spielen. So können bestehende Verteilungssysteme evaluiert, angepasst und weiterentwickelt werden.

1.2 Postmortale Verteilungssysteme

Im Folgenden soll ein Überblick über die bestehenden Verteilungssysteme im Bereich der postmortalen Nierentransplantation dargestellt werden.

Die Abbildung 5 zeigt den grundsätzlichen Verteilungsalgorithmus der Nierentransplantation laut Eurotransplant.

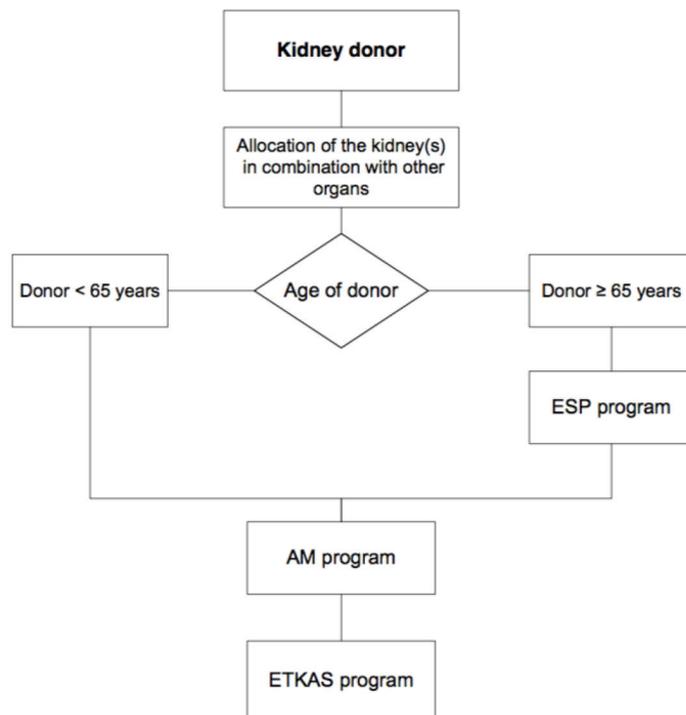


Abbildung 5: Verteilungsalgorithmus der postmortalen Nierentransplantation, Bildquelle ¹³

- AM: Acceptable Mismatch
- ETKAS: Eurotransplant Kidney Allocation System
- ESP: European Senior Program

Die Spenderorgane werden zuerst an Empfänger mit kombinierten Organtransplantationen vergeben. Danach wird nach dem Spenderalter in zwei Wege aufgeteilt.

So werden Transplantate der unter 65-jährigen direkt über das AM und, falls dort keine Verteilung stattfinden kann, im ETKAS System verteilt.

Spendernieren von über 65-Jährigen werden zuerst im ESP angeboten, sollte hier keine Verteilung stattfinden, werden sie genauso verteilt wie die unter 65-jährigen Organe. Auf Empfängerseite wird ein Empfänger priorisiert, der eine kombinierte Nierentransplantation mit einem anderen Organ benötigt¹³.

Potentielle Empfänger einer alleinigen Nierentransplantation, die älter als 65 Jahre sind, müssen sich in Deutschland bei Aufnahme auf die Warteliste zwischen dem „Acceptable Mismatch Program“ (AM) und „Eurotransplant Kidney Allocation System“ (ETKAS) oder einer Verteilung durch das „European Senior Program“ (ESP) entscheiden¹⁰.

1.2.1 Acceptable Mismatch & Eurotransplant Kidney Allocation System

Das AM-Programm vermittelt das Organ an immunisierte Empfänger mit dem Ziel der Minimierung von immunogenen Abstoßungsreaktionen aufgrund von momentaner oder historischer Sensibilisierung gegenüber HLA-Oberflächenmolekülen¹³. Es wird untersucht, gegen welche Antigene der Empfänger *nicht* reagiert und keine Alloantikörper gebildet hat. Falls möglich, wird dahingehend eine Zuteilung vorgenommen. Es wird also *nicht* nach dem besten HLA-Match transplantiert¹⁴.

Für die Zuteilung ist außerdem eine Blutgruppenkompatibilität wichtig¹⁴.

Das AM-Programm hat Vorrang vor dem ETKAS-Verteilungssystem.

Im ETKAS Verteilungssystem, eingeführt 1996, liegt der Auswahl des Spenders die Blutgruppen-Kombination zugrunde. Hierbei wird blutgruppenident transplantiert¹⁴. Des Weiteren wird eine Rangzuordnung aufgrund des Alters, der vorhandenen Antikörper, des HLA-Matches zwischen Empfänger und Spender, der Wartezeit und der, anhand der Entfernung zwischen Spenderort und Transplantationszentrum vermuteten kürzesten kalten Ischämiezeit angefertigt.

Hierzu wird ein Punktesystem verwendet. Der Empfänger mit den meisten Punkten bekommt das Organ zuerst angeboten¹³.

So soll derjenige das Nierentransplantat erhalten, der potentiell das längste Transplantatüberleben und somit auch die beste Überlebenschance hat¹⁵.

Inwieweit das Transplantatversagen und das Empfängerüberleben zusammenhängen, bleibt dabei offen.

1.2.2 European Senior Program

Eurotransplant führte aufgrund der Altersentwicklung 1999 das sogenannte ‚European Senior Program‘ ein. „Ziel dieses Programms war die Vermittlung von Organen

von Spendern im Alter von ≥ 65 Jahren an Empfänger im Alter von ≥ 65 Jahren [...]“¹⁶ ohne die Berücksichtigung von HLA-Kriterien.

Die Organe sollen regional verteilt werden, um die kalte Ischämiezeit kurz zu halten. Dies soll sich positiv auf die Funktion des Transplantats auswirken.

Außerdem soll durch dieses Programm eine kürzere Wartezeit ermöglicht werden^{13,16-18}.

Die Empfänger werden nach Wartezeit einem Rang zugeordnet¹³ und die Kombination zwischen Spender und Empfänger wird vor allem anhand der ABO-Kriterien (Blutgruppen identisch¹⁴) und einem negativen Antikörper-Match erstellt¹⁹.

2013 wurden ca. 20% der postmortalen Spenden innerhalb des ESP transplantiert¹⁴. Positive Ergebnisse bei einer Transplantation im Rahmen des ESP^{16,17} und ein Profit durch die Transplantation bei alten Empfängern¹⁰ ermutigen zu dieser Verteilung.

Frei et al. evaluierten, dass die kalte Ischämiezeit um ca. fünf Stunden verringert werden konnte und das Empfängerüberleben und Transplantatversagen durch das ESP nicht negativ beeinflusst wurde²⁰. Die Risikofaktoren des ESP bestehen in einer verzögerten Transplantatfunktion, die das Risiko zu versterben (40%) und das Risiko für Abstoßungsreaktionen (57%) erhöht^{10,20}.

Hinsichtlich des HLA-Matches zeigt sich pro fehlendem Übereinstimmungsmerkmal eine Erhöhung des Risikos für eine Abstoßung um mindestens 13%¹⁰.

Das Risiko eines Transplantatversagens steigt mit jeder Stunde Verlängerung der kalten Ischämie um 3%¹⁰.

Deutschland ist in sieben Transplantationsregionen unterteilt, innerhalb derer die ESP-Nieren verteilt werden²¹. Kann ein Organ so nicht vermittelt werden, wird es über das allgemeine Verteilungssystem angeboten.

1.2.3 Duale Nierentransplantation

Eine weitere Möglichkeit, potentielle Nieren von Spendern über 75 Jahren nicht ablehnen zu müssen, ist die Doppeltransplantation. Dadurch kann unter optimalen Umständen die Nierenfunktion länger erhalten bleiben und die Rückkehr auf die Warteliste verzögert oder gar verhindert werden.

Hierbei werden beide Nieren eines Spenders auf einen Empfänger transplantiert¹³. Ergebnisse zeigen ein vergleichbares Empfänger- und Transplantatüberleben zwischen dualer Nierentransplantation und Transplantation einer Niere²².

Unabhängig von den genannten Verteilungssystemen oder der Frage einer Lebend- oder postmortalen Nierentransplantation hat eine Transplantation Vorteile gegenüber der Dialyse. Ein nicht zu negierender Faktor sind die geringeren Kosten für die Gesellschaft bei einer erfolgreichen Transplantation²³. Wichtiger ist jedoch die signifikant höhere Lebensqualität und die höhere Lebenserwartung²³⁻²⁶.

1.3 Fragestellung

Eine Möglichkeit zur Optimierung der Spender- und Empfängersituation ist die Transplantation von älteren Spenderorganen oder die Sicherstellung der längeren Funktion der Transplantate.

Hieraus entstehen die Fragestellungen dieser Arbeit.

Im Einzelnen sollten folgende Fragen beantwortet werden:

- Hat das Spenderalter einen Einfluss auf das Ergebnis nach Transplantation?
 - Welchen Einfluss hat dabei das Empfängeralter?
- Hat die Geschlechterkombination einen Einfluss auf das Ergebnis nach Transplantation?
 - Ist dies abhängig vom Alter?
- Welchen Einfluss hat das Auftreten einer ATN auf das Ergebnis nach Transplantation?
 - Zeigt das Spenderalter bei stattgehabter ATN weiterhin einen Einfluss?
- Hat der Empfänger-BMI vor Transplantation einen Einfluss auf das Ergebnis nach Transplantation?
- Hat das HLA-Match einen Einfluss auf das Ergebnis nach Transplantation?
 - Sollte ein HLA-Match auch bei älteren Spendern durchgeführt werden?
- Welche Variablen sind die informationsreichsten für das Ergebnis nach Transplantation?

Zusätzlich wurde aufgrund der Datenlage ermittelt:

- Hat die kalte Ischämiezeit einen Einfluss auf das Ergebnis nach Transplantation?
- Hat eine Infektion des Empfängers Einfluss auf das Ergebnis nach Transplantation?

Das Ergebnis nach Transplantation bezieht sich hierbei auf das Empfängerüberleben, das Transplantatversagen, die Transplantatfunktion und/oder die Akute Tubulusnekrose.

2 Methoden und Patienten

2.1 Studienplanung

Diese Arbeit beschäftigt sich mit der postmortalen Nierenspende.

Die Transplantation der Organe fand in der viszeralchirurgischen Klinik am Klinikum der Universität München (Großhadern) statt.

Zur Analyse des Einflusses älterer Spender wurde eine retrospektive Fall-Kontroll-Studie durchgeführt. Zu Beginn der Planung wurde ein Beobachtungszeitraum von zehn Jahren festgelegt, beginnend mit Januar 2005 bis Ende 2015.

Im Verlauf zeigte sich, dass die Datenbeschaffung der weiter zurückliegenden Transplantationen länger dauerte. Somit war es möglich, Transplantationen bis Ende November 2016 einzuschließen.

Der Nachbeobachtungszeitraum fand bis 31.12.2017 statt.

Ziel war es, einen Nachbeobachtungszeitraum von mindestens einem Jahr zu ermöglichen.

2.1.1 Kriterien

Vor Beginn der Datenerhebung wurde festgelegt, welche medizinisch relevanten Daten erhoben werden sollten.

Von Interesse waren die folgenden Daten des Empfängers:

- Alter zum Transplantationszeitpunkt
- Geschlecht
- Größe und Gewicht
- Zugrundeliegende Nierenerkrankung
- weitere Vorerkrankungen / Transplantationen anderer Organe
- Vorherige Nierentransplantation und Anzahl
- Datum der ersten Dialyse zur Errechnung der Zeit zwischen Dialyse und TX
- HLA-Mismatch
- Anzahl der maximalen Antikörper
- Ereignis einer Akuten Tubulusnekrose (ATN)
- Bakterielle / virale Infektionen
- Kreatininwert 1 Jahr nach Transplantation
- Kreatininwert bei letzter klinischer Vorstellung
- Datum des Transplantatversagens anhand erneuter Dialysepflicht
- Grund des Transplantatversagens
- Datum und Grund des Versterbens
- Zeitpunkt der letzten vorhandenen Daten

Daraus errechneten sich:

- Zeit zwischen Dialyse und TX
- Zeit zwischen TX und Transplantatversagen
- Zeit zwischen TX und Tod des Empfängers
- Zeit zwischen TX und Erhebungszeitpunkt
- BMI
- Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) berechnet aus Geschlecht, Alter, BMI

Auf Seiten des Spenders interessierten folgende Merkmale:

- Alter
- Geschlecht
- Todesursache
- Kreatininwert vor Organspende
- kalte Ischämiezeit

2.1.2 Vorgehen

Die der Analyse zugrundeliegenden Daten stammen aus den elektronischen Datenbanken von Eurotransplant und der Deutschen Stiftung für Organtransplantation sowie aus klinikinternen Speichern (SAP-System). Es wurden keine Untersuchungen am Patienten durchgeführt.

Anhand pseudonymisierter Daten aus dem Aktenstudium wurden die relevanten Informationen gewonnen und mit Hilfe der ET-Nummer des Empfängers nach folgendem Prinzip in eine Excel-Tabelle eingetragen und vervollständigt.

Tabelle 1: Veranschaulichung der Datenerhebung

Spalten: erhobene Kriterien und daraus gewonnene Parameter

ET: Eurotransplant

ET-Nummer	Empfänger Geschlecht	Empfänger Kriterien	Donor Geschlecht	Donor Kriterien	Zeitabstände	Ein-/Ausschluss
00000	weiblich		männlich		von-bis	ja/nein

Um eine statistische Auswertung zu ermöglichen, wurden die Kriterien nach Abschluss der Datenerhebung codiert.

Neben der gängigen Codierung einiger Merkmale wurden nierentransplantationsspezifische Daten entsprechend dem wissenschaftlichen Stand und Normen von Eurotransplant codiert.

Darauf wird bei der Vorstellung der Ergebnisse eingegangen.

2.2 Statistische Auswertung

Als primäre Ziele der statistischen Analyse wurden Ergebnisse hinsichtlich des Empfängerüberlebens, des Transplantatversagens, der Transplantatfunktion anhand des Kreatininwertes ein Jahr nach Transplantation und des Auftretens einer ATN festgelegt.

Die Beobachtungszeit umfasst den Zeitraum zwischen dem Tag der Transplantation und dem Ende der Studie. Endpunkte der Analyse umfassen in der jeweiligen Auswertung das Transplantatversagen und das Empfängerversterben. Diese Fälle wurden als „right censoring“ aufgefasst.

Das Ende des Beobachtungsraums war das Transplantatversagen, der Tod des Empfängers oder der letzte Zeitpunkt, an dem Untersuchungsergebnisse erhoben wurden. Das Transplantatversagen und das Empfängerversterben wurden über die gesamte Nachbeobachtungszeit ausgewertet.

Zur Datenerhebung, Speicherung und Einteilung in Gruppen wurde das Programm Microsoft Excel verwendet.

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit R („The R Foundation“, Wien, Österreich).

2.2.1 Statistische Maßzahlen

Um einen Überblick über die statistischen Maßzahlen zu ermöglichen, wurde hier eine kurze Auflistung der verwendeten Maßzahlen und ihrer Darstellung aufgeführt.

- Median
- Interquartilenabstand (IQ)
- Minimale und maximale Extremwerte
- Mittelwert
- Standardabweichung (SD)

Bei Medianen sind in eckigen Klammern die Werte der Interquartilsabstände, also die 25. und 75. Perzentile angegeben.

2.2.2 Statistische Testverfahren

Alle Vergleiche zwischen diskreten Merkmalen, wie z.B. ATN und Geschlecht, wurden mit Hilfe des χ^2 -Tests getestet.

Beim Vergleich von stetigen Merkmalen zwischen zwei Gruppen wurde ein Mann-Whitney-U-Test verwendet, bei drei oder mehr Gruppen ein Kruskal-Wallis-Test. Die Alphafehlerkorrektur wurde mithilfe der Dunn-Sidak Methode durchgeführt.

2.2.3 Statistische Modelle

Folgenden statistischen Modelle wurden angewendet:

- Empfängerüberleben: Cox-Regression mit Hazard Ratio (HR)
- Transplantatversagen: Competing Risk Regression mit HR
- TX-Funktion: Lineare Regression
- Ereignis einer ATN: Logistische Regression mit Odds Ratio (OR)
- In allen Modellen angegeben: 95% Konfidenzintervall
- Rangfolge: AIC (Akaike Information Criterion)

Das Empfängerüberleben wurde univariant mit Log rank Tests und multivariant mit Cox-Regressionen berechnet.

Die Analysen zum Transplantatversagen wurden mit Hilfe univarianter, kumulierter Inzidenzfunktionen und multivariater Competing Risk Regression nach dem Fine-gray-Modell erstellt.

Bei allen multivarianten Analysen mit binärer Zielvariable (ATN) wurde eine logistische Regressionsanalyse erstellt, bei stetiger Zielvariable (Kreatininwert) eine lineare Regression.

Das *lower* und *upper Confidence Interval* (CI) bezeichnet die Grenzen des Konfidenzintervalls bei 2,5% und 97,5%. Im Fließtext wurden diese in eckigen Klammern angegeben.

Um das bestmögliche Vorhersagemodell zu den vorhandenen Daten und zu Daten anderer Studien zu finden, wurden mit Hilfe des AICs verschiedene Modellkandidaten verglichen. Da weniger komplexe Modelle bevorzugt werden, wird pro zusätzliche Variable eine Art „Strafterm“ berechnet. Das Modell mit dem niedrigsten AIC wird bevorzugt.

Durch den Information Gain lässt sich eine Art Rangfolge der Variablen ableiten.

2.2.4 Signifikanzniveau

Das Signifikanzniveau wurde bei einem p-Wert von 5% festgelegt. P-Werte $\leq 0,05$ wurden mit *, $\leq 0,01$ mit** und $\leq 0,001$ mit *** markiert.

War ein „over all“ Gruppenvergleich signifikant, wurde eine Vergleich der einzelnen Gruppen zueinander mit Hilfe der Post Hoc Tests nach Dunn-Sidak durchgeführt.

2.2.5 Graphische Darstellung

Zur graphischen Veranschaulichung der Ergebnisse wurden Excel und das Programm R verwendet. Die Kreis- und Säulendiagramme zeigen den prozentualen Anteil der Parameter.

Kaplan-Meier-Kurven wurden zur Darstellung des Empfängerüberlebens verwendet. Competing Risk Analysen, dargestellt als kumulierte Inzidenzfunktionen, wurden bei der Analyse des Transplantatversagens verwendet.

Box-Plots und das Linien-Diagramm wurden zur Darstellung der Kreatininwerte ein Jahr nach Transplantation angewendet.

Der Information Gain ist ein Balkendiagramm, das die Veränderung des AICs durch Entnehmen einzelner Variablen aus dem Modell zeigt.

2.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Am Klinikum Großhadern wurden im Zeitraum 01.01.2005 bis 30.11.2016 1012 Nierentransplantationen durchgeführt. Dabei wurden 319 Nierentransplantationen nach Lebendspende und 693 Transplantationen nach postmortaler Spende durchgeführt.

Einschlusskriterien waren die Volljährigkeit des Empfängers zum Zeitpunkt der Transplantation und die alleinige Nierentransplantation beim Empfänger.

Ausgeschlossen wurden mehrfache Nierentransplantation im Beobachtungszeitraum, hierbei wurde nur eine Nierentransplantation einbezogen. Außerdem wurden Empfänger mit Transplantationen in anderen Organsystemen, wie z.B. Herztransplantationen, die vor der Nierentransplantation stattfanden, ausgeschlossen.

2.4 Patientenkollektiv

Das ursprüngliche Empfängerkollektiv nach postmortaler Spende umfasste 693 Patienten. Das entspricht 68,5% aller Nierentransplantationen am Klinikum Großhadern in diesem Zeitraum. Davon wurden 39 aufgrund von Minderjährigkeit und vorherigen Transplantationen in anderen Organsystemen ausgeschlossen. Bei 22 Transplantationen wurde aufgrund mehrfacher Nierentransplantation im Beobachtungszeitraum nur eine Transplantation aufgenommen.

Somit gingen in die retrospektive Analyse 632 Patienten ein. Dies entspricht 91,2% des ursprünglichen Kollektivs und 62,5% aller Nierentransplantationen am Klinikum Großhadern.

Im folgenden Abschnitt wird ein Überblick über das Patientenkollektiv der Dissertation gegeben.

Die minimale Nachbeobachtungszeit betrug 0,00 Jahre, die maximale 11,54 Jahre und im Median 4,05 [1,53; 6,75] Jahre.

2.4.1 Empfänger

Das mediane Alter der Empfänger betrug 56,0 [46,0; 65,0] Jahre.

Von 632 Empfängern waren 231 weiblich und 401 männlich.

Bei 159 Empfängern kam es im Beobachtungszeitraum zu einem Transplantatversagen. Das Transplantatversagen wurde als erneuter Dialysebeginn definiert.

Tabelle 2: Basisdaten der Empfänger über die Nachbeobachtungszeit von 11,54 Jahren
prozentuale Angaben am Gesamtkollektiv

Merkmal	Wert	%-Anteil am Gesamtkollektiv
Geschlecht		
	weiblich	231 36,6%
	männlich	401 63,4%
Transplantatversagen gesamt	159	25,1 %
Tod gesamt	128	20,3 %
	vor Transplantatversagen	73 11,6%
	mit Transplantatversagen	55 8,7%
lebend gesamt	504	79,7 %
	mit funktionsf. Transplantat	400 63,3%
	mit Transplantatversagen	104 16,4%

Eingeteilt wurden die Daten nach drei Kriterien, dem sogenannten Status des Empfängers (im Folgenden „Status“ genannt):

Transplantatversagen (TX-Versagen), Tod mit funktionierendem Transplantat (Tod) und Empfänger lebt mit funktionierendem Transplantat (Funktion).

Das Transplantatversagen beinhaltet sowohl das alleinige Transplantatversagen als auch die Kombination mit dem Versterben des Empfängers innerhalb von sieben Tagen nach Transplantatversagen. Die Angaben beziehen sich auf die letzte vorhandene Information über den Patienten.

Tabelle 3: Mittelwert mit SD der Nachbeobachtungszeit des jeweiligen Status

	Alle	TX-Versagen	Tod	Funktion
n	632	159	73	400
Nachbeobachtungszeit in Jahren	4,42 (SD 3,08)	2,68 (SD 2,85)	3,61 (SD 2,98)	5,27 (SD 2,85)

Abbildung 6 schafft einen Überblick über den Verlauf des Transplantatversagens und des Todes vor Transplantatversagen geben.

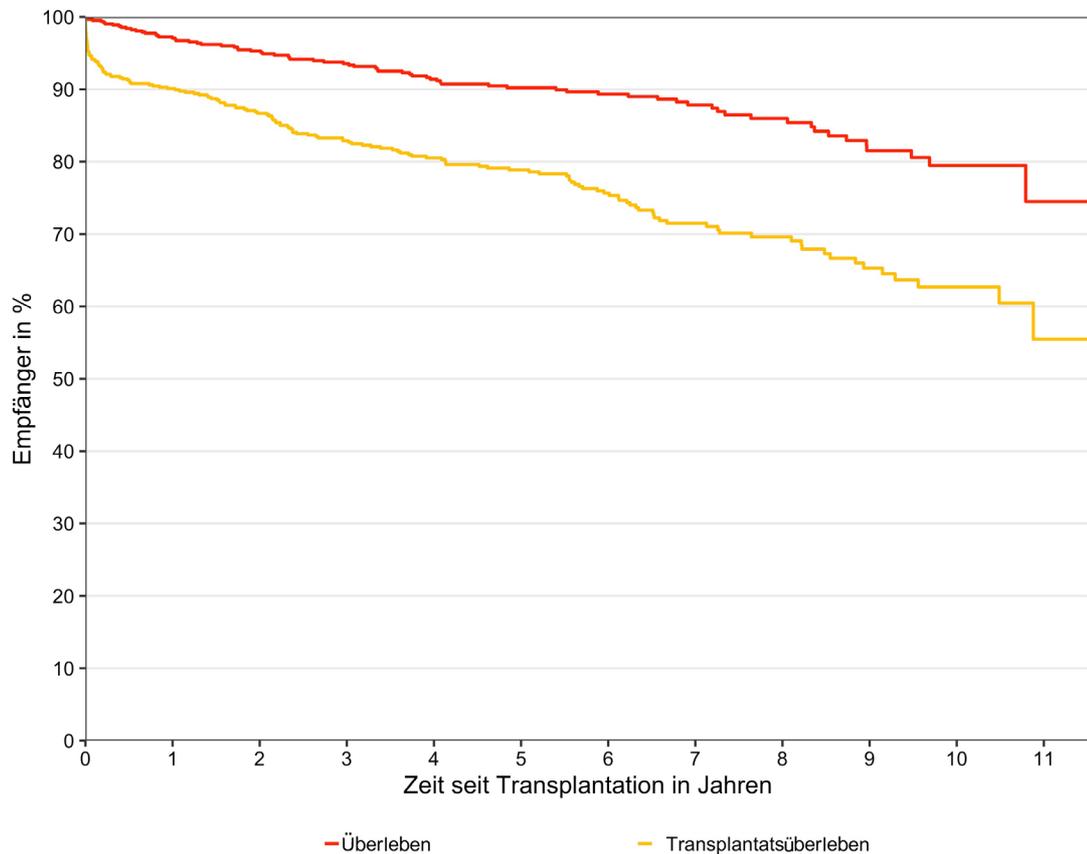


Abbildung 6: Verlauf des Transplantatversagens und Versterbens nach TX

2.4.1.1 Body-Mass-Index

Der Body-Mass-Index (BMI) vor Transplantation wurde aus der Größe und dem Gewicht des Empfängers vor der Transplantation errechnet, in $\frac{kg}{m^2}$ angegeben und entsprechend den Vorgaben der Deutschen Adipositas Gesellschaft eingeteilt²⁷.

BMI 1: Untergewicht mit BMI <18,5

BMI 2: Normalgewicht mit BMI 18,5 - 24,9

BMI 3: Präadipositas mit BMI 25-29,9

BMI 4: Adipositas mit BMI ≥ 30

Abbildung 7 zeigt einen Überblick über die BMI-Verteilung. Die Einteilung in Bezug auf den Status findet sich im Kapitel 3.7 (Seite 45). 48,1% der Empfänger sind adipös oder präadipös.

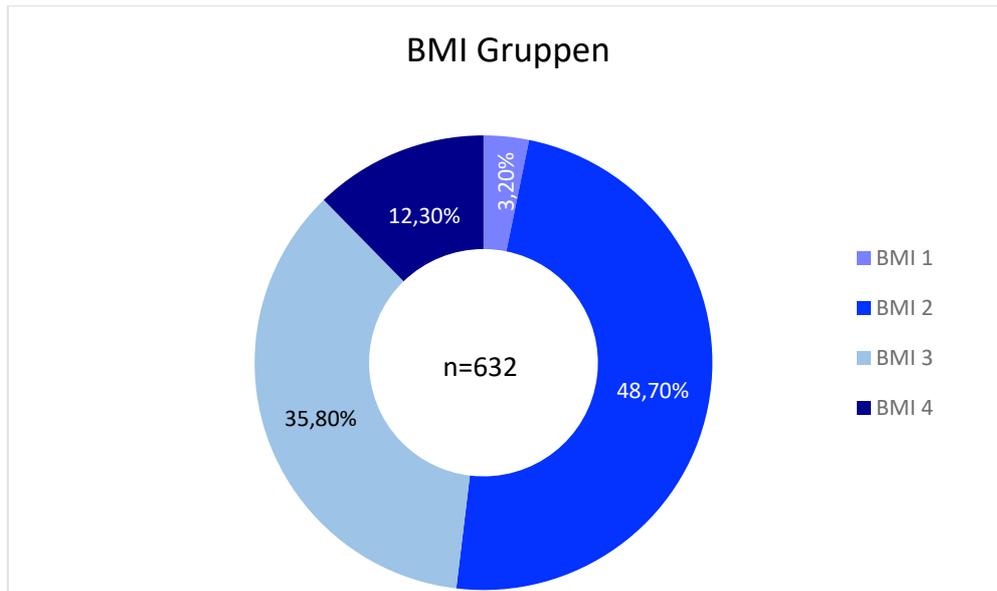


Abbildung 7: BMI-Gruppen Verteilung, Tabelle im Anhang

2.4.1.2 Zugrundeliegende Nierenerkrankung

Die zugrundeliegenden Nierenerkrankungen wurden wie folgt aufgeschlüsselt:

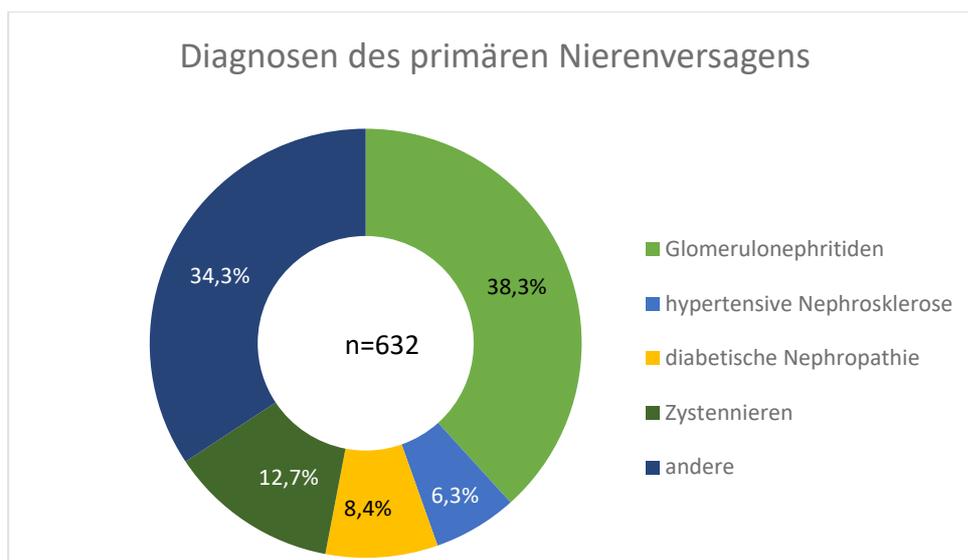


Abbildung 8: Diagnosen des primären Nierenversagens der Empfänger, Tabelle im Anhang

Die Gruppe der Glomerulonephritiden umfasst alle Autoimmunerkrankungen der Niere wie chronisch interstitielle Nephritis, extrakapilläre GN mit Halbmond, familiäre Nephritis, fokal sklerosierende GN, fokal segmentale Glomerulosklerose, chronische GN, chronische IgA-GN, Goodpasture Syndrom, IgA-Nephritis, Immunkomplex-Nephritis, interstitielle Nephritis, Lupusnephritis, Membrano-proliferative GN, Mesangio-proliferative GN, Minimal-Change-GN, chronische Nephritis bei familiärem Mittelmeerfieber, perimembranöse GN, proliferative GN, rapid progressive GN v.a. GN und v.a. interstitielle Nephritis.

Zur Gruppe der hypertensiven Nephrosklerosen zählen Glomerulosklerose, maligne Nephrosklerose und Nephrosklerose an sich.

Die diabetischen Nephropathien enthalten die diabetischen Nephropathien bei Typ 1 und 2 Diabetes.

Hereditäre und erworbene polyzystische Nierenerkrankungen wurden unter „Zysten-nieren“ zusammengefasst.

In der Gruppe der „Anderen“ finden sich Amyloidosen, Dysplasien, vaskuläre und weitere tubulointerstitielle Erkrankungen, sowie nicht klassifizierte Erkrankungen.

2.4.1.3 Anzahl der vorangegangenen Nierentransplantationen

In dieser Tabelle soll gezeigt werden, wie viele Nierentransplantationen, die im Beobachtungszeitraum liegende Transplantation eingeschlossen, beim Empfänger stattgefunden haben. Im Kollektiv sind mit 80,5% v.a. erstmalige Nierentransplantationen zu verzeichnen.

Tabelle 4: Verteilung der vorangegangenen Nierentransplantationen

	Anzahl der TX			Σ
	1	2	≥ 3	
n	509	93	30	632
%	80,5	14,7	4,8	100

Diese Statustabelle bezieht sich auf die letzte vorhandene Information über den Patienten. Dabei zeigt sich, dass der Anteil an lebenden Empfängern mit funktionierendem Transplantat sinkt, wenn mehrfache Transplantationen vorgenommen wurden.

Tabelle 5: Status zur Anzahl der vorangegangenen Nierentransplantationen

Anzahl TX	Σ	TX-Versagen	Tod	Funktion
1	510 (100%)	127 (24,9%)	51 (10,0%)	332 (65,1%)
2	93 (100%)	23 (24,7%)	17 (18,2%)	53 (56,9%)
≥ 3	30 (100%)	9 (30,0%)	5 (16,6%)	16 (53,3%)

2.4.1.4 Wartezeit

Angegeben wird die Wartezeit in Jahren zwischen der ersten Dialyse und der Transplantation. Diese Angaben beziehen sich auf die letzte vorhandene Information über den Patienten.

Tabelle 6: Status zur Wartezeit in Jahren

Alle	TX-Versagen	Tod	Funktion
6,10 [3,70;7,92]	5,75 [3,66; 7,66]	5,15 [3,44; 7,71]	6,38 [3,84; 8,02]

2.4.1.5 HLA-Mismatch zwischen Spender und Empfänger

Das HLA-Mismatch beschäftigt sich mit der Nichtübereinstimmung der Oberflächenmoleküle auf Leukozyten zwischen Spender und Empfänger.

Chromosom 6 codiert für Gene des Major Histocompatibility Complexes (MHC). Beim Menschen wird dies als Human Leucocyte Antigen (HLA) bezeichnet. Drei Gene codieren für MHC-I-Proteine (HLA-A, HLA-B, HLA-C) und drei Gene codieren für MHC-II-Proteine (HLA-DR, HLA-DQ, HLA-DP).

Die MHC-Proteine sind ein wichtiger Baustein in der Antigenpräsentation und somit der Immunabwehr. Für eine Transplantation werden die Oberflächenmoleküle A, B und DR mit jeweils zwei Allelen abgeglichen. Eine vollständige Übereinstimmung der Antigene wurde mit dem Wert 0, keine Übereinstimmung mit dem Wert 1 codiert. Somit ergibt sich eine HLA-Mismatch-Summe aus A, B und DR zwischen 0 und 6. Ein HLA-Mismatch von 6 stellt eine Disparität in allen Allelen dar. Die Anzahl des Mismatches gibt die Gruppe an.

Vermehtes HLA-Mismatch führt zu einer schnelleren immunologischen Reaktion, humoralen Immunisierung, vermehrten Abstoßungsreaktionen und einem schnelleren Transplantatversagen²⁸⁻³⁰. Komorbiditäten durch vermehrtes Mismatch sind z.B. Non-Hodgkin-Lymphome und Hüftfrakturen³¹. Je mehr Übereinstimmungen es in den HLA-Oberflächenmoleküle zwischen Spender und Empfänger gibt, desto höher sind die Erfolgsaussichten der Transplantation. Außerdem wird im ETKAS-Verteilungssystem das beste Match bevorzugt^{32,33}.

Die Tabelle 7 zeigt eine Übersicht über die HLA-Mismatch Verteilung. Das HLA-Mismatch von 3 kommt mit 24,4% am häufigsten vor. Der Bezug auf den Status des Transplantats wird in Kapitel 3.9 dargestellt.

Tabelle 7: Verteilung des HLA-Mismatch

	Mismatch							Σ
	0	1	2	3	4	5	6	
n	97	48	111	154	102	90	30	632
%	15,3	7,6	17,6	24,4	16,1	14,2	4,8	100

2.4.1.6 HLA-Antikörper des Empfängers

Ein Screening vor Aufnahme auf die Warteliste soll schon bestehende Antikörper des Empfängers gegen HLA-Merkmale eines potentiellen Spenders herausfinden.

Diese präformierten Alloantikörper können z.B. durch Schwangerschaft, frühere Bluttransfusionen oder Transplantationen entstehen^{34,35}. Dies kann zu vermehrten Abstoßungsreaktionen führen³⁵.

Bei der Untersuchung wird das Empfängerserum mit Spenderlymphozyten von 50-60 HLA-Typen versetzt.

Hierfür werden mononukleäre Zellen aus dem Blut von Blutspendern der Normalbevölkerung und ggf. T- oder B-Lymphozyten verwendet^{36,37}.

Der prozentuale Anteil der Zellen, die mit dem Empfängerserum reagiert haben, wird an Eurotransplant weitergegeben. Dort wird berechnet, welcher Anteil der potentiellen Organspender im Spenderpool für den Patienten *nicht* geeignet sind. Ein prozentualer Anteil an mit dem Empfängerserum reaktiven Zellen von weniger als 6% wird als nicht immunisiert, von 6-85% als immunisiert und von über 85% als hoch immun eingeteilt. Eine niedrige Immunisierung wird zur Transplantation bevorzugt^{35,37}. Tabelle 8 zeigt die Antikörper-Verteilung in unserem Kollektiv. Mit 65,2% waren mehr als die Hälfte der Empfänger nicht immunisiert.

Tabelle 8: Verteilung der maximalen Antikörperanzahl

	AK Anzahl			Σ
	<6%	6-85%	>85%	
n	412	172	48	632
%	65,2	27,2	7,6	100

2.4.1.7 Ereignis einer Akuten Tubulusnekrose

Die Akute Tubulusnekrose wurde definiert als verzögerte Funktion des Transplantats. Dadurch musste der Empfänger nach Transplantation erneut dialysiert werden. ATN bezeichnet mehr als eine Dialyse innerhalb der ersten 7 Tage nach Transplantation. Tabelle 9 zeigt einen Überblick über die ATN Verteilung im Empfängerkollektiv. Bei mehr als die Hälfte der Empfänger funktionierte das Transplantat ohne Verzögerungen. Der Bezug auf den Status des Transplantats wird in Kapitel 3.6 gezeigt.

Tabelle 9: Verteilung des Ereignisses einer ATN

	ATN		Σ
	0	1	
n	426	206	632
%	67,4	32,6	100

2.4.1.8 Infektionen während des stationären Aufenthalts nach TX

Bei 172 Empfängern wurde während des stationären Aufenthalts in Folge der Transplantation eine Infektion festgestellt. 98 Empfänger hatten eine rein bakterielle Infektion, 18 eine bakterielle und virale Infektion und 56 eine virale Infektion. Bei bakteriellen Infektionen handelt es sich v.a. um Harnwegsinfekte und Wundinfekte mit extended-spectrum betalaktamasehaltigen Keimen. Virale Infektionen umfassen v.a. Cytomegalievirus (CMV) Infektionen.

2.4.1.9 Kreatininwert ein Jahr nach Transplantation

Der Kreatininwert, angegeben in $\frac{mg}{dl}$, stellt einen Anhaltspunkt für die Funktionsfähigkeit der Niere dar. Der Wert wurde ein Jahr nach Transplantation zur Überprüfung der Transplantatfunktion bestimmt und in vier Gruppen unterteilt.

Es wurden 542 Empfänger in die Analyse einbezogen. Von 90 Empfängern war aufgrund von Transplantatversagen oder Tod vor Transplantatversagen innerhalb des ersten Jahres nach Transplantation oder aufgrund fehlender Daten kein Kreatininwert zu erheben. Diese Patienten wurden somit bei der Kreatininwert-Auswertung ein Jahr nach Transplantation ausgeschlossen.

Tabelle 10: Status zum Kreatininwert 1 Jahr nach Transplantation

prozentuale Angaben am Gesamtkollektiv

ausgeschlossene Daten 1 Jahr nach TX	TX-Versagen	Tod	Daten nicht vorhanden
90 (14,24%)	66 (10,44%)	18 (2,85%)	6 (0,95%)

Das TX-Versagen beinhaltet hier, wie bei jedem Status, sowohl das alleinige Transplantatversagen als auch das Transplantatversagen in Kombination mit dem Versterben des Empfängers. Der Tod gibt das Versterben mit funktionierendem Transplantat an. Die Gründe des Transplantatversagens innerhalb des ersten Jahres nach Transplantation sind in Abbildung 9 dargestellt. Infektionen zeigen mit 9,1% den geringsten Anteil. Die anderen Ursachen sind nahezu gleich verteilt. Keinerlei Funktionsaufnahme des Transplantats zeigt mit 24,3% den größten Anteil.

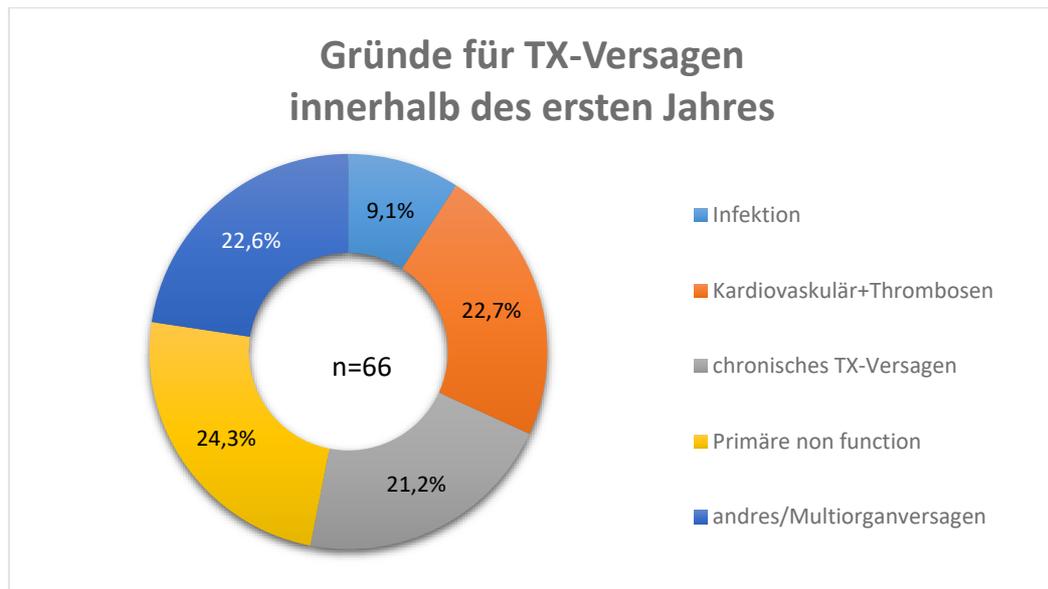


Abbildung 9: Gründe des Transplantatversagens im ersten Jahr nach TX, Tabelle im Anhang

Ein Kreatininwert von $\leq 1,2 \frac{mg}{dl}$ entspricht einer sehr guten Funktion.

Die Werte $1,3-1,6 \frac{mg}{dl}$ entsprechen einer guten, $1,7-2,0 \frac{mg}{dl}$ einer befriedigenden und $>2,0 \frac{mg}{dl}$ einer schlechten Funktion.

Nachfolgende Tabelle 11 und Abbildung 10 zeigen die Verteilung des Kreatininwertes.

Tabelle 11: Verteilung des Kreatininwertes 1 Jahr nach Transplantation

	Kreatinin in $\frac{mg}{dl}$				Σ
	$\leq 1,2$	$1,3-1,6$	$1,7-2,0$	$\geq 2,1$	
n	126	161	101	154	542
%	23,25	29,71	18,63	28,41	100

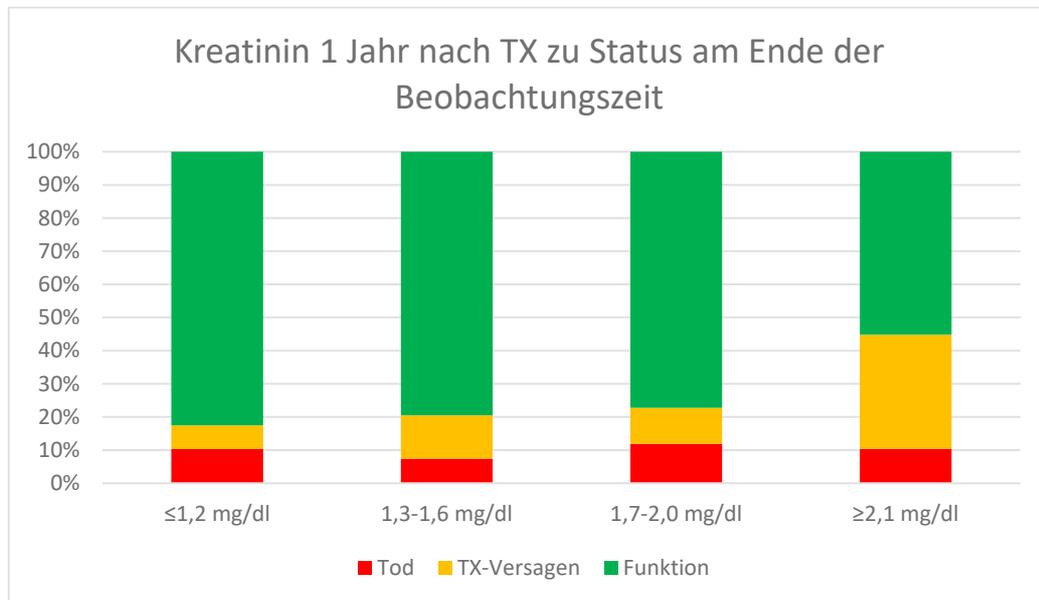


Abbildung 10: Status zu Kreatininwert 1 Jahr nach Transplantation, Tabelle im Anhang

Ab einem Kreatininwert ein Jahr nach Transplantation von $\geq 2,1 \frac{mg}{dl}$ zeigt sich ein deutlicher Anstieg des Transplantatversagens.

2.4.1.10 Grund des Transplantatversagens

Die Gründe für ein Transplantatversagen über die gesamte Zeit betrachtet zeigt Abbildung 11. „Transplantatversagen“ wurde mit erneuter Aufnahme der Dialyse definiert.

Zur Gruppe der Infektionen gehören sowohl bakterielle als auch virale Infektionen. Zu den kardiovaskulären Ursachen und Thrombosen gehören z.B. Nierenvenenthrombosen und im Rahmen von Herzinfarkten unterversorgte Transplantate.

Chronisches Transplantatversagen beginnt 27 Tage nach Transplantation. Dabei handelt es sich um eine chronische Abstoßungsreaktion. CD4-positive T-Helferzellen wandern in die Gefäßwände, wodurch eine intrinsische Entzündung in den Endothelzellen stattfindet. Als Folge kommt es zur interstitiellen, glomerulären und vaskulären Fibrose. Diese Form der Abstoßung ist meist therapieresistent³⁸.

Die „primäre non function“ wurde definiert als ATN in Verbindung mit einem Transplantatversagen.

Unter „anderes“ wurden z.B. Karzinome, Calciphylaxie, Entzündungen, Nekrosen etc. zusammengefasst.

Alle unbekanntenen Ursachen des Transplantatversagens wurden entsprechend codiert.

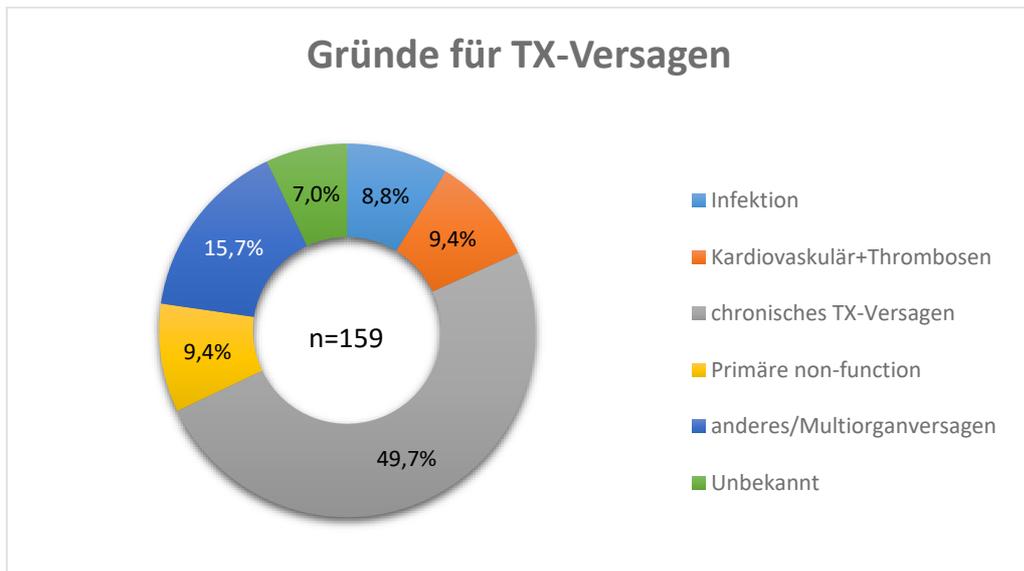


Abbildung 11: Gründe des Transplantatversagens, Tabelle im Anhang

2.4.1.11 Todesursache des Empfängers

Kardiovaskuläre Ursache stellen die häufigste Todesursache der Empfänger dar. Infektionen beinhalten sowohl bakterielle als auch virale Infektionen. Zur Gruppe der sonstigen Todesursachen wurden Sturz, Suizid und gastrointestinale Blutungen gerechnet.

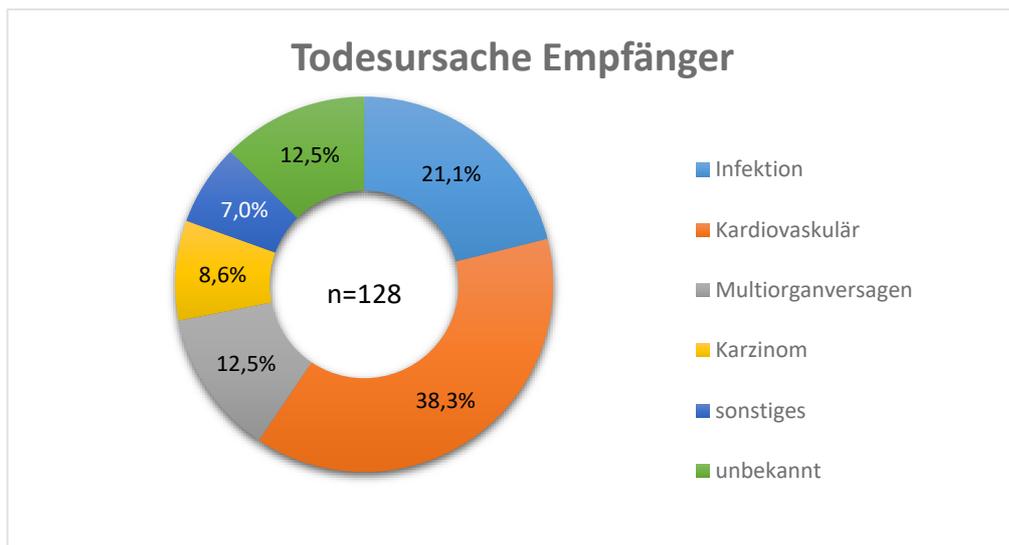


Abbildung 12: Todesursachen der Empfänger, Tabelle im Anhang

2.4.2 Spender

Die Spender waren im Median 57,0 [46,0; 67,0] Jahre alt. Es spendeten 296 (46,8%) Frauen und 336 (53,2%) Männer ihre Niere.

2.4.2.1 Todesursache

Der Hirntod des Spenders bildet die Voraussetzung zur postmortalen Spende.

Die unten genannten Todesursachen gehen diesem voraus.

Cerebrovaskuläre Ereignisse umfassen v.a. Verschlüsse der Carotiden und thrombembolische Ereignisse. Unter anderen Todesursachen sind Subduraleshämatom, Trauma, Infektion und zahlreiche andere Ursachen aufgeführt.

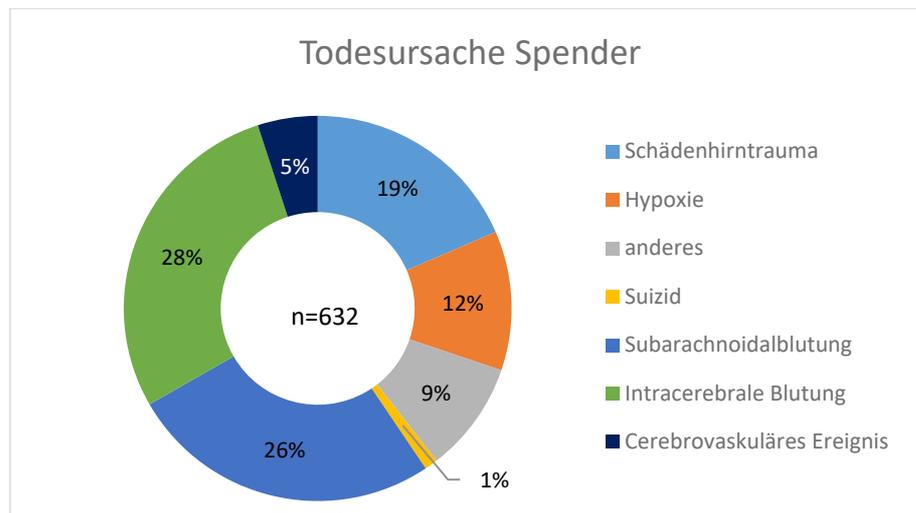


Abbildung 13: Todesursachen der Spender, Tabelle im Anhang

2.4.2.2 Kreatininwert

Ein Anhaltspunkt für die Funktion der Spenderniere ist der Kreatininwert vor Transplantation, angegeben in $\frac{mg}{dl}$. Die Verteilung dieser Gruppen ist in Tabelle 12 dargestellt und zeigt, dass bei über 80% der Spender eine sehr gute Funktion der Niere angenommen werden konnte.

Tabelle 12: Verteilung des Spender-Kreatininwertes

	Kreatininwert in $\frac{mg}{dl}$				Σ
	$\leq 1,2$	1,3-1,6	1,7-2,0	$\geq 2,1$	
n	515	61	26	30	632
%	81,5	9,7	4,1	4,7	100

Abbildung 14 zeigt die Auswirkung des Spenderkreatininwertes auf den Status am Ende der Nachbeobachtungszeit.

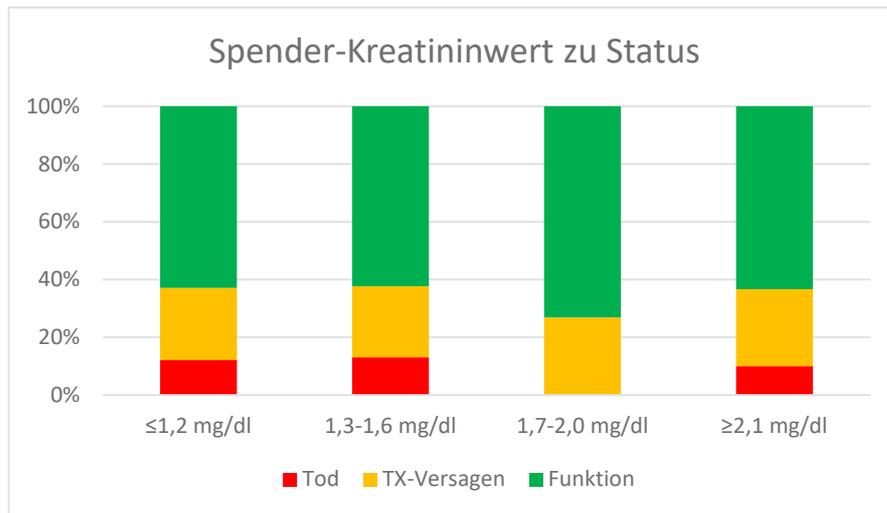


Abbildung 14: Status zu Spender-Kreatininwert, Tabelle im Anhang

2.4.2.3 Kalte Ischämiezeit

Die kalte Ischämiezeit dokumentiert die Zeit, die sich das Organ außerhalb des Körpers in gekühlter Transportflüssigkeit befindet. Diese Zeit sollte so kurz wie möglich gehalten werden.

Es wurde eine Einteilung in drei Gruppen vorgenommen. Die Tabelle 13 soll die Verteilung der kalten Ischämiezeit in Stunden zeigen. Transplantationen mit einer kalten Ischämiezeit von ≥ 24 Stunden fanden nur in 5% der Fälle statt. Ein Bezug auf den Status und eine genauere Auswertung findet sich in Kapitel 3.5 (Seite 39).

Tabelle 13: Verteilung der kalten Ischämiezeit

	kalte Ischämiezeit			Σ
	$\leq 12h$	$< 24h$	$\geq 24h$	
n	290	310	32	632
%	45,9	49,1	5,0	100

3 Induktive Statistik

Die statistischen Zielvariablen waren in den nachfolgenden Analysen das Empfängerüberleben, das Transplantatversagen, die Funktion des Transplantats gemessen anhand des Kreatininwertes ein Jahr nach Transplantation und das Auftreten einer Akuten Tubulusnekrose.

3.1 Alter der Spender und Empfänger

3.1.1 Auswirkung auf Empfängerüberleben

Ob das Alter des Spenders und Empfängers Einfluss auf das Empfängerüberleben nehmen, wurde zuerst univariant, dann multivariant ermittelt.

Tabelle 14: Einfluss des Donor-Alters auf Empfängerüberleben

	HR	lower CI	upper CI	p-Wert
DonAlter	1,022	1,007	1,038	0,005**

Tabelle 15: Einfluss des Empfänger-Alters auf Empfängerüberleben

	HR	lower CI	upper CI	p-Wert
EAlter bei TX	1,082	1,054	1,111	<0,001***

Tabelle 16: Multivarianter Einfluss des Alters auf Empfängerüberleben

	HR	lower CI	upper CI	p-Wert
DonAlter	0,992	0,977	1,008	0,330
EAlter bei TX	1,091	1,057	1,125	<0,001***

Univariant haben das Spender- und Empfängeralter einen signifikanten Einfluss auf das Empfängerüberleben. Multivariat bleibt das Empfängeralter als signifikanter Faktor erhalten.

Pro zunehmendem Altersjahr des Empfängers steigt das Risiko des Empfängers zu versterben um 8,2%. Das Spenderalter hat unter Hinzunahme des Empfängeralters keinen signifikanten Einfluss. Das Empfängeralter hat somit größeren Einfluss auf das Empfängerüberleben als das Spenderalter.

3.1.2 Auswirkung auf Transplantatüberleben

Welche Auswirkungen das Alter auf das Transplantatversagen hat, wurde im Folgenden analysiert. Dazu wurden zuerst die Variablen univariant, dann multivariant anhand einer Competing Risk Analyse getestet.

Tabelle 17: Einfluss des Donor-Alters auf das TX-Versagen

	HR	lower CI	upper CI	p-Wert
DonAlter	1,019	1,008	1,029	<0,001***

Tabelle 18: Einfluss des Empfänger-Alters auf das TX-Versagen

	HR	lower CI	upper CI	p-Wert
EAlter bei TX	1,012	0,999	1,026	0,071

Tabelle 19: Multivarianter Einfluss des Alters auf das TX-Versagen

	HR	lower CI	upper CI	p-Wert
DonAlter	1,018	1,006	1,032	0,003**
EAlter bei TX	0,995	0,984	1,015	0,951

Die Auswertungen zeigen, dass für das Transplantatversagen das Spenderalter signifikant entscheidend ist. Pro zunehmendem Altersjahr des Spenders steigt das Risiko eines Transplantatversagens um 1,9%. Die Hinzunahme des Empfängeralters liefert keine wesentliche Veränderung.

3.1.3 Auswirkung auf Transplantatfunktion

Die Auswirkung auf die Transplantatfunktion, bestimmt anhand des Kreatininwertes ein Jahr nach Transplantation, wurde anhand linearer Modelle zuerst univariant, dann multivariant ermittelt.

Tabelle 20: Einfluss des Donor-Alters auf die TX-Funktion

	Beta	lower CI	upper CI	p-Wert
(Intercept)	0,931	0,712	1,15	<0,001***
DonAlter	0,016	0,012	0,0195	<0,001***

Tabelle 21: Einfluss des Empfänger-Alters auf die TX-Funktion

	Beta	lower CI	upper CI	p-Wert
(Intercept)	1,45	1,16	1,74	<0,001***
EAlter bei TX	0,006	0,001	0,0115	0,021*

Tabelle 22 Multivarianter Einfluss des Alters auf die TX-Funktion

	Beta	lower CI	upper CI	p-Wert
(Intercept)	1,138	0,853	1,424	<0,001***
DonAlter	0,018	0,014	0,023	<0,001***
EAlter bei TX	-0,007	-0,012	-0,001	0,027*

Das Spender- und Empfängeralter haben uni- und multivariant einen signifikanten Einfluss auf die Transplantatfunktion. Der Kreatininwert steigt um $0,018 \frac{mg}{dl}$ mit jedem zunehmenden Spenderaltersjahr bei gleichbleibendem Empfängeralter. Die statistische Analyse zeigt, dass der Kreatininwert mit jedem zunehmenden Empfängeraltersjahr bei gleichbleibendem Spenderalter geringfügig sinkt. Da der Kreatininwert mit zwei Nachkommastellen angegeben wird, ist dies hier vernachlässigbar.

3.1.4 Auswirkung auf Akute Tubulusnekrose

Welchen Einfluss die Altersvariablen auf das Auftreten einer ATN haben, zeigen im Folgenden univariante und multivariante Tests.

Tabelle 23: Einfluss des Donor-Alters auf das Ereignis einer ATN

	Odds Ratio	lower CI	upper CI	p-Wert
(Intercept)	0,186	0,096	0,348	<0,001***
DonAlter	1,017	1,006	1,028	0,002**

Tabelle 24: Einfluss des Empfänger-Alters auf das Ereignis einer ATN

	OR	lower CI	upper CI	p-Wert
(Intercept)	0,321	0,148	0,679	<0,003***
EAlter bei TX	1,008	0,994	1,021	0,275

Tabelle 25: Multivarianter Einfluss des Alters auf das Ereignis einer ATN

	OR	lower CI	upper CI	p-Wert
(Intercept)	0,225	0,100	0,494	<0,001***
DonAlter	1,020	1,007	1,034	0,003**
EAlter bei TX	0,993	0,977	1,010	0,430

Das stetige Spenderalter hat einen signifikanten Einfluss auf das Auftreten einer ATN. Je älter der Spender desto höher ist die Wahrscheinlichkeit für ein Auftreten einer ATN. Mit jedem zunehmenden Altersjahr des Spenders steigt das Risiko einer ATN um 1,7%. Das Empfängeralter zeigt uni- und multivariant keinen signifikanten Einfluss.

3.2 Spenderalter eingeteilt in fünf Gruppen

Das Spenderalter wurde in fünf Gruppen eingeteilt, um herauszufinden, wie sich diese Altersgruppen bei der jeweiligen Fragestellung verhalten. Eine Altersaufteilung wurde aufgrund der Vergleichbarkeit mit der vorhandenen Literatur vorgenommen. Die Altersgruppen wurden ab 50 Jahren in 5-Jahresschritten gegliedert.

Unter 50-jährige Spender als jüngste Gruppe, 50- bis 64-jährige, 65- bis 69-jährige, 70- bis 74-jährige und über 75-jährige. Im hohen Alter wurde nicht weiter aufgeteilt, da die Spenderanzahl sonst zu gering wäre. Abbildung 15 stellt die Zusammensetzung der Spenderaltersgruppen dar. Zu jeweils ca. 1/3 zeigen sich in unserem Kollektiv die Spender unter 50 Jahren und zwischen 50 und 64 Jahren.

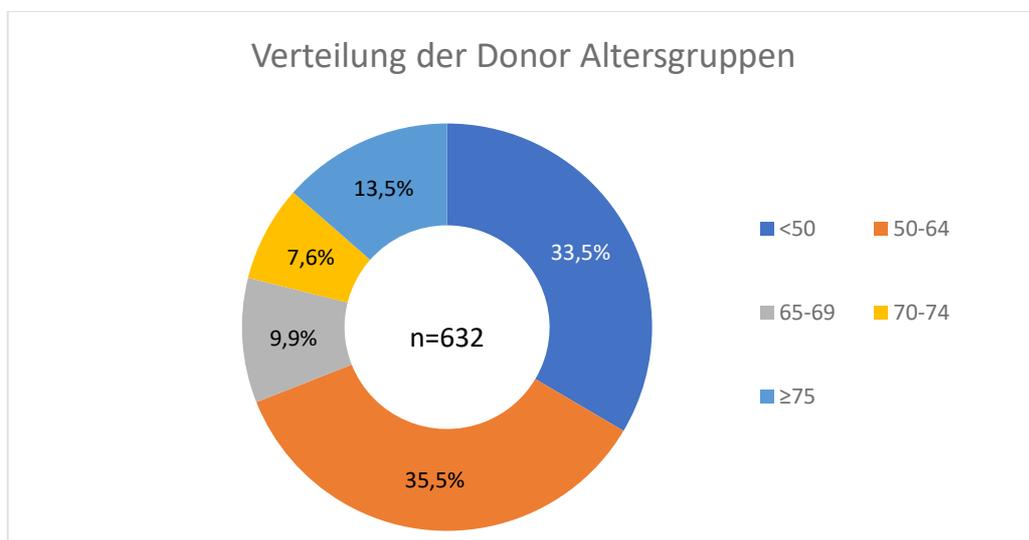


Abbildung 15: Verteilung der Donor-Altersgruppen, Tabelle im Anhang

3.2.1 Auswirkung auf Empfängerüberleben

Der Einfluss der Spenderaltersgruppen auf das Empfängerüberleben wurde untersucht. Verglichen wurden alle Altersgruppen miteinander.

Wie aus der Abbildung 16 ersichtlich, hatte das Alter der Transplantate eingeteilt nach Spenderalter in fünf Altersgruppen, einen signifikanten Einfluss auf das Empfängerüberleben ($p < 0,001$). Das Überleben des Empfängers ist bei Spendern unter 64 Jahren am besten. Der anschließende Post Hoc Test, ein Vergleich der einzelnen Gruppen gegeneinander, zeigt, dass sich die unter 50-jährigen Transplantate von den über 70-jährigen Transplantaten signifikant unterscheiden. Des Weiteren unterscheiden sich die 50- bis 65-jährigen Transplantate von den über 75-jährigen Transplantaten.

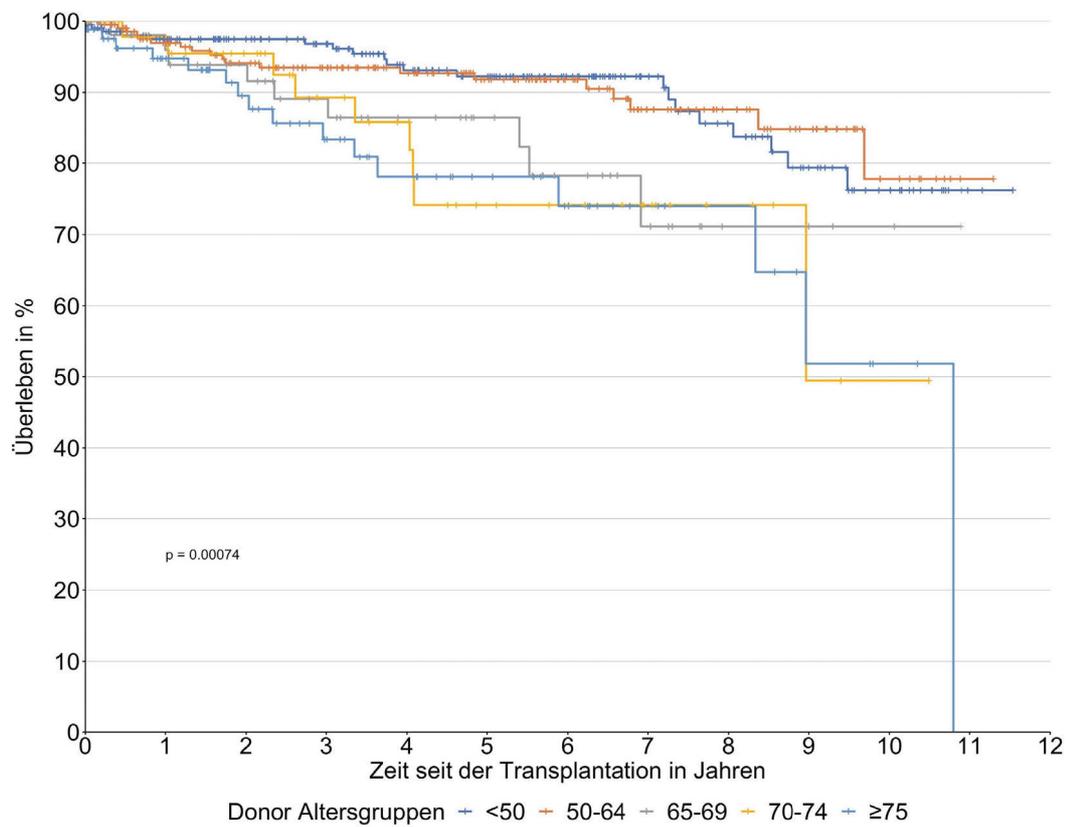


Abbildung 16: Einfluss der Donor-Altersgruppen auf Empfängerüberleben

n: <50=212 50-64=224 55-69=62 70-74=49 ≥75=85

Tabelle 26: Post Hoc Test: Donor-Altersgruppen, Empfängerüberleben

p-Werte des jeweiligen Gruppenvergleichs

DonAlterGruppe	<50	50-64	65-69	70-74
50-64	0,9527			
65-69	0,0899	0,1186		
70-74	0,0361*	0,0624	0,8055	
≥75	0,0036**	0,0071**	0,5205	0,8055

3.2.2 Auswirkung auf Transplantatüberleben

Zuerst wurde der Einfluss der Spenderaltersgruppen auf das Transplantatversagen analysiert. Hierbei zeigt sich ein signifikanter Einfluss des Spenderalters in Gruppen auf das Transplantatversagen ($p=0,028$).

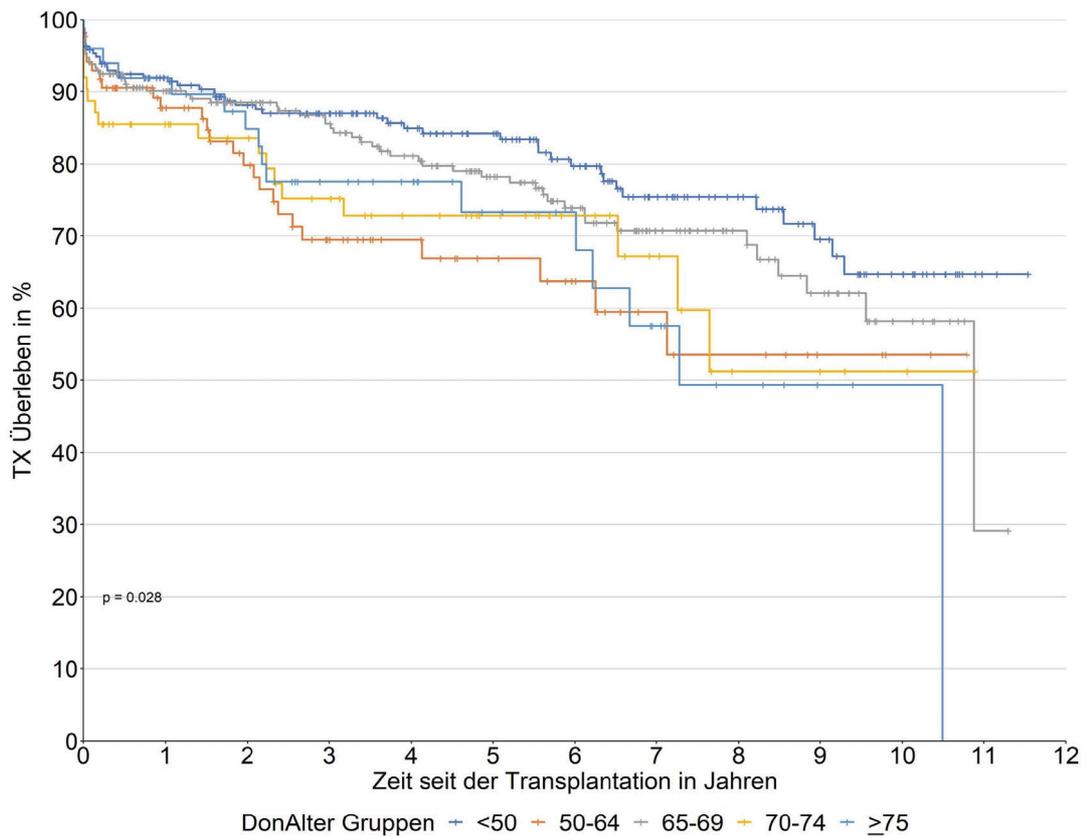


Abbildung 17: Einfluss der Donor-Altersgruppen auf TX-Überleben

n: <50=212 50-64=224 55-69=62 70-74=49 ≥75=85

Ein anschließender Post Hoc Test lieferte keine aussagekräftigen Ergebnisse. Dies ist in der Literatur bekannt und wird in der Diskussion näher erläutert.

Tabelle 27: Post Hoc Test: Donor-Altersgruppen, TX-Versagen

p-Werte des jeweiligen Gruppenvergleichs

DonAlterGruppe	<50	50-64	65-69	70-74
50-64	0,336			
65-69	0,140	0,336		
70-74	0,140	0,297	0,931	
≥75	0,089	0,177	0,842	0,842

3.2.3 Auswirkung auf Transplantatfunktion

Ob das Spenderalter in Gruppen einen Einfluss auf die Transplantatfunktion hat, wurde mit Hilfe des Kruskal-Wallis-Tests ermittelt. Dabei zeigt sich eine Signifikanz im Unterschied der Kreatininwerte ein Jahr nach Transplantation.

Table 28: Einfluss der Donor-Altersgruppen auf die TX-Funktion

Krea1J: medianer Kreatininwert ein Jahr nach Transplantation

DonAlter Gruppe	Don <50	Don 50-64	Don 65-69	Don 70-74	Don ≥75	p-Wert
n	177	178	46	42	59	
Krea1J in $\frac{mg}{dl}$	1,40 [1,10; 1,80]	1,65 [1,30; 2,28]	1,85 [1,40; 2,20]	1,90 [1,45; 2,60]	2,00 [1,60; 2,35]	<0,001***

Ein anschließender Post Hoc Test lieferte folgende Ergebnisse:

Table 29: Post Hoc Test: Donor-Altersgruppen, TX-Funktion

p-Werte des jeweiligen Gruppenvergleichs

DonAlterGruppe	<50	50-64	65-69	70-74
50-64	<0,001***			
65-69	<0,001***	0,548		
70-74	<0,001***	0,164	0,469	
≥75	<0,001***	0,007**	0,148	0,522

Anhand des Post Hoc Tests lässt sich erkennen, dass sich der Kreatininwert ein Jahr nach Transplantation bei den Spendern unter 50 Jahren signifikant von allen anderen Altersgruppen unterscheidet. Des Weiteren unterscheiden sich die über 75-jährigen Nieren signifikant von den 50- bis 64-jährigen. Das führt, unter Berücksichtigung des Kreatininwertes ein Jahr nach Transplantation, zu der Annahme, dass die unter 50-jährigen Transplantate die beste Funktion aufweisen. Die Transplantate der über 75-jährigen Spender weisen den schlechtesten Kreatininwert auf und sind zusätzlich auch signifikant schlechter als die Spendernieren der 50- bis 64-jährigen.

3.2.4 Auswirkung auf Akute Tubulusnekrose

Das Auftreten einer Akuten Tubulusnekrose ist nicht signifikant unterschiedlich in den Spenderaltersgruppen.

Tabelle 30: Einfluss der Donor-Altersgruppen auf das Ereignis einer ATN

ATN 0: Kein Ereignis einer ATN liegt vor

		Don <50	Don 50-64	Don 65-69	Don 70-74	Don ≥75	p-Wert
n		212	224	62	49	85	
ATN:							0,153
0	n	156	144	43	30	53	
	%	73,6	64,3	69,4	61,2	62,4	
1	n	56	80	19	19	32	
	%	26,4	35,7	30,6	38,8	37,6	

3.3 Geschlechterkombination

Im Folgenden interessieren die Auswirkungen der Geschlechterkombination, da bei den derzeitigen Vergabekriterien nicht auf eine Übereinstimmung der Geschlechter von Spender und Empfänger geachtet wird.

Die Kombination ist mit zwei Buchstaben bezeichnet. F steht für Frau, M für Mann. Der erste Buchstabe der Kombination steht für das Spendergeschlecht, der zweite für das Empfängergeschlecht. Die Kombination wird im Folgenden als Sex-Match bezeichnet.

Die Verteilung der Geschlechterkombinationen zeigt keinen signifikanten Unterschied ($p=0,306$) und wird in Tabelle 31 dargestellt.

Tabelle 31: Verteilung der Geschlechterkombination

	Sex-Match				Σ
	FF	FM	MM	MF	
n	102	194	207	129	632
%	16,1	30,7	32,8	20,4	100

3.3.1 Auswirkung auf Empfängerüberleben

Die statistischen Tests zeigen keinen signifikanten Einfluss der Kombination auf das Überleben des Empfängers ($p=0,92$). Eine Abbildung hierzu findet sich im Kapitel 3.3.2 (Seite 34) zusammen mit der Auswirkung auf das Transplantatversagen.

3.3.2 Auswirkung auf Transplantatüberleben

Ebenso wie das Empfängerüberleben wird das Transplantatversagen nicht signifikant von der Geschlechterkombination beeinflusst ($p=0,31$).

Abbildung 18 zeigt, neben der Auswirkung auf das Transplantatversagen in den unterschiedlichen Geschlechterkombinationen, den Einfluss auf das Empfängerüberleben. Die Geschlechterkombination zeigt in keiner der Fragestellungen einen signifikanten Einfluss.

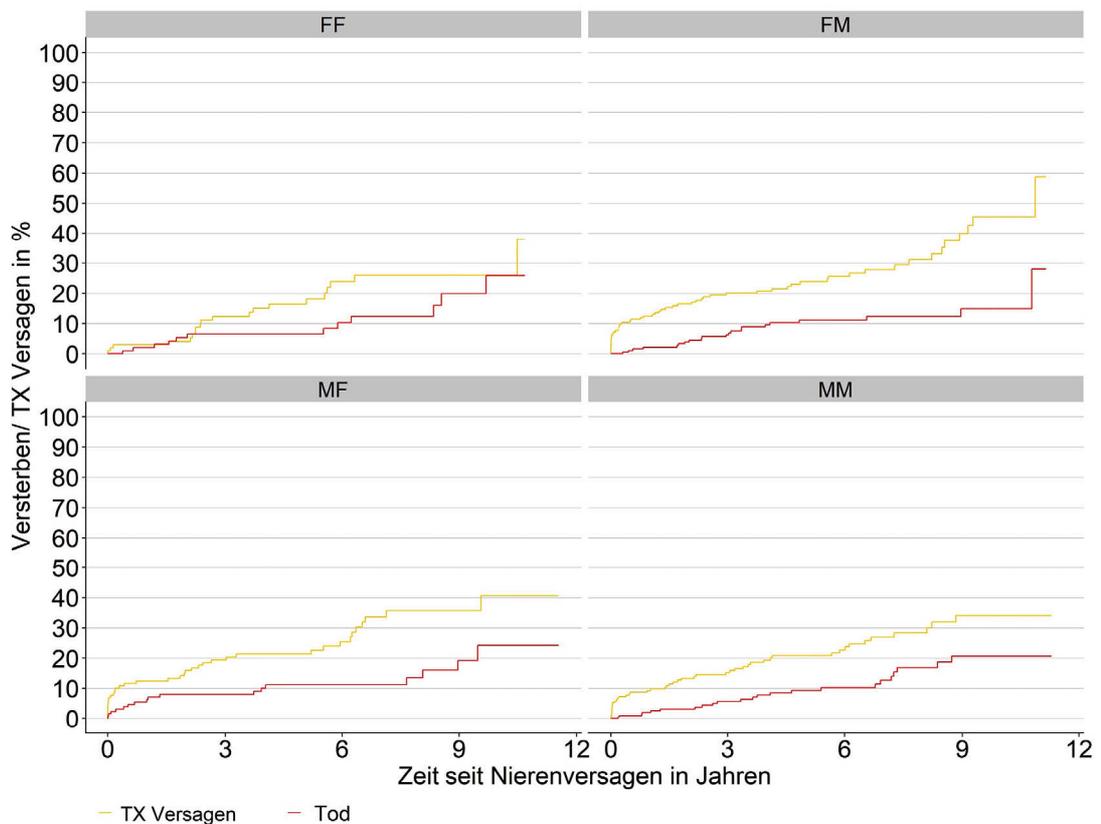


Abbildung 18: Einfluss der Geschlechterkombination auf das Versterben & Transplantatversagen

3.3.3 Auswirkung auf Transplantatfunktion

Die Auswertung zeigt, dass die Geschlechterkombinationen signifikante Einflüsse auf die Transplantatfunktion haben. In der Tabelle 32 sind die medianen Kreatininwerte in den Geschlechterkombinationen abgebildet.

Tabelle 32: Geschlechterkombination und Kreatininwert 1 Jahr nach Transplantation

Krea1J: medianer Kreatininwert ein Jahr nach Transplantation

	FF	FM	MF	MM	p-Wert
n	96	164	101	181	
Krea 1J in $\frac{mg}{dl}$	1,50 [1.10;2.00]	1,80 [1.50;2.30]	1,40 [1.10;1.92]	1,60 [1.30;2.10]	<0,001 ***

Die Kreatininwerte wurden anhand einer Box-Plot Graphik verdeutlicht. Die FM-Transplantation weist den höchsten Kreatininwert ein Jahr nach Transplantation auf.

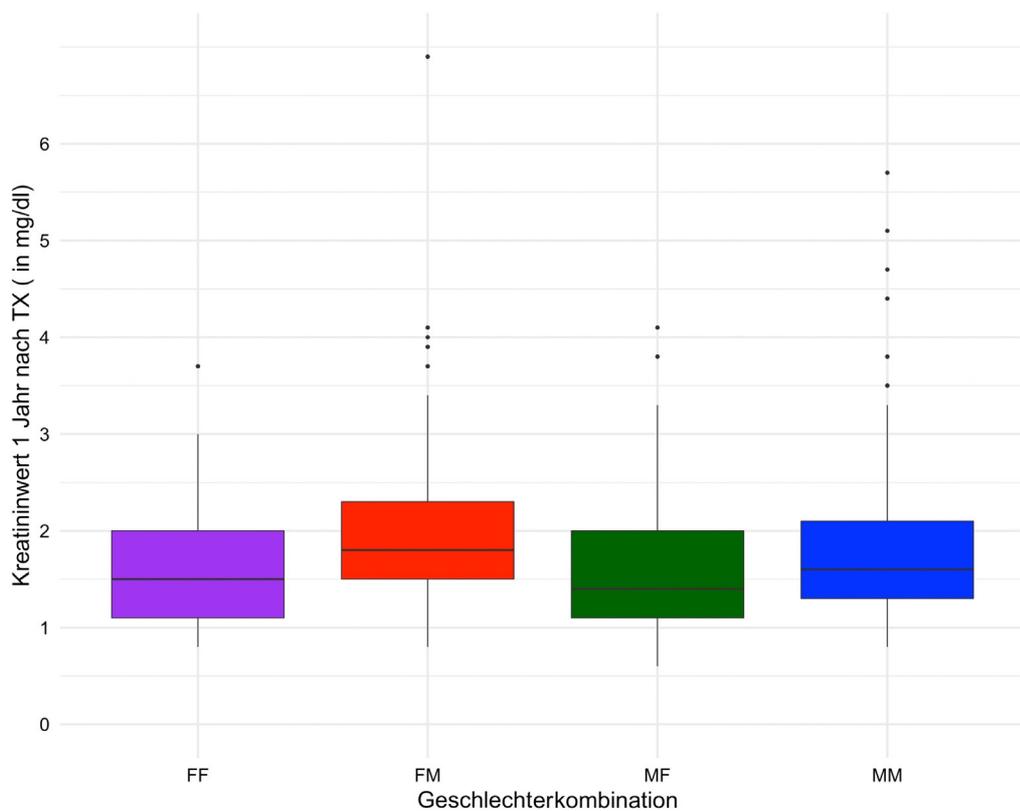


Abbildung 19: Geschlechterkombination und Kreatininwert 1 Jahr nach Transplantation

n: FF=96 FM=164 MF=101 MM=181

Ein angeschlossener Post Hoc Test sollte die Signifikanzen zwischen den Geschlechterkombinationen ermitteln.

Tabelle 33: Post Hoc Test: Geschlechterkombination, TX-Funktion

p-Werte des jeweiligen Gruppenvergleichs

Geschlechterkombination	FF	FM	MF
FM	<0,001***		
MF	0,54	<0,001***	
MM	0,02*	0,01*	<0,01**

Die Geschlechterkombination MF hat gegenüber allen anderen Kombinationen außer FF signifikant die beste Transplantatfunktion ein Jahr nach Transplantation.

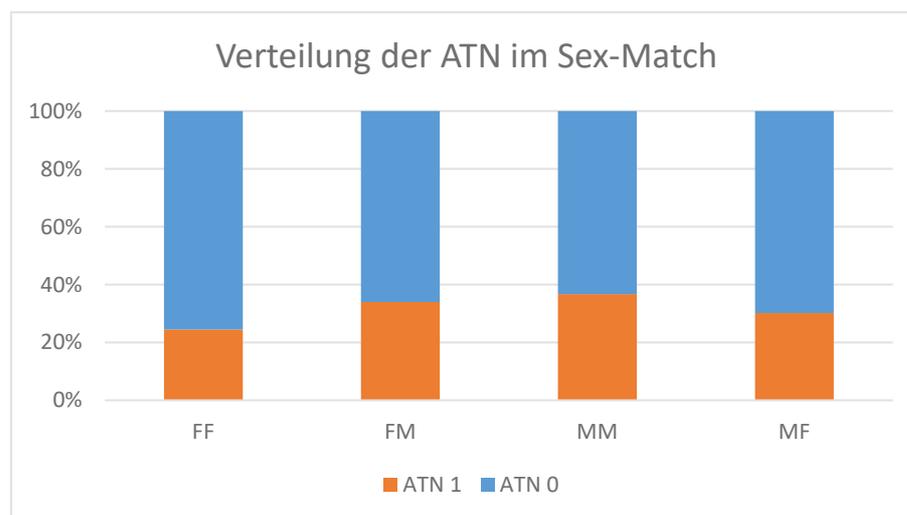
3.3.4 Auswirkung auf Akute Tubulusnekrose

Die Auswirkungen der Geschlechterkombinationen auf das Auftreten einer ATN war Ziel der Fragestellung. In Tabelle 34 und Abbildung 20 wurde das Auftreten einer ATN in den Geschlechterkombinationen dargestellt. Es zeigt sich ein vermehrtes Vorkommen bei männlichen Empfängern.

Tabelle 34: Verteilung des Ereignisses einer ATN innerhalb der Geschlechterkombination

ATN 0: kein Ereignis einer ATN

	ATN										Σ
	0					1					
	FF	FM	MM	MF	Σ	FF	FM	MM	MF	Σ	
n	77	128	131	90	426	25	66	76	39	206	632
%	12,2	20,3	20,7	14,2	67,4	4,0	10,4	12,0	6,2	32,6	

**Abbildung 20: Verteilung des Ereignisses einer ATN im Sex-Match, Tabelle im Anhang**

Es konnte kein signifikanter ($p=0,16$) Unterschied zwischen den Geschlechterkombinationen und dem Auftreten einer Akuten Tubulusnekrose festgestellt werden.

3.4 Alter und Geschlechterkombinationen

Das Alter des Spenders und Empfängers wurde als stetige Variable verwendet. Die Altersvariablen wurden in Kapitel 3.1, die Geschlechterkombination in Kapitel 3.3 analysiert. Der multivariante Einfluss sowohl des Alters als auch der Geschlechterkombination wurde analysiert.

3.4.1 Auswirkung auf Empfängerüberleben

Ob das stetige Alter des Spenders und Empfängers und die Geschlechterkombination Einfluss auf das Empfängerüberleben aufweisen, sollte in Tabelle 35 gezeigt werden.

Tabelle 35: Multivarianter Einfluss des Alters und der Geschlechterkombination auf Empfängerüberleben

Referenzkategorie FF

	HR	lower CI	upper CI	p-Wert
DonAlter	0,993	0,977	1,009	0,398
EAlter bei TX	1,090	1,057	1,125	<0,001***
Sex-Match				0,9004
FM	0,829	0,405	1,696	0,608
MF	1,025	0,488	2,153	0,948
MM	1,003	0,497	2,026	0,993

Multivariant ist nur das Empfängeralter signifikant. Somit wird hier das Ergebnis der univariante Analyse übernommen. Dieses zeigt, dass mit jedem zunehmenden Empfängeraltersjahr das Risiko des Empfängers zu versterben um 8,2% steigt.

3.4.2 Auswirkung auf Transplantatüberleben

Der Einfluss des Alters und der Geschlechterkombination auf das Transplantatversagen wurde in Tabelle 36 untersucht.

Tabelle 36: Multivarianter Einfluss des Alters & der Geschlechterkombination auf TX-Versagen

Referenzkategorie FF

	HR	lower CI	upper CI	p-Wert
DonAlter	1,019	1,006	1,032	0,004**
EAlter bei TX	0,999	0,983	1,014	0,855
Sex-Match				0,380
FM	1,459	0,873	2,439	0,150
MF	1,561	0,903	2,701	0,111
MM	1,292	0,765	2,184	0,338

Nur das Spenderalter hat einen signifikanten Einfluss auf das Transplantatversagen, nicht das Empfängeralter oder die Geschlechterkombination. Pro zunehmendem Spenderaltersjahr steigt univariant das Risiko eines Transplantatversagens um 1,9%.

3.4.3 Auswirkung auf Transplantatfunktion

Mit Tabelle 37 wurde der Einfluss auf den Kreatininwert ein Jahr nach Transplantation dargestellt.

Tabelle 37: Multivarianter Einfluss des Alters & der Geschlechterkombination auf TX-Funktion
Referenzkategorie FF

	Beta	lower CI	upper CI	p-Wert
(Intercept)	0,981	0,676	1,286	<0,001***
DonAlter	0,018	0,013	0,022	<0,001***
EAlter bei TX	-0,007	-0,013	-0,001	0,020*
Sex-Match				<0,001***
FM	0,364	0,185	0,544	<0,001***
MF	-0,016	-0,214	0,182	0,871
MM	0,264	0,086	0,441	0,004**

Sowohl das Spender- und Empfängeralter als auch die Geschlechterkombination haben einen signifikanten Einfluss auf die Transplantatfunktion.

3.4.4 Auswirkung auf Akute Tubulusnekrose

Der Einfluss des stetigen Alters auf das Auftreten einer ATN unter Einbeziehung der Geschlechterkombination war Ziel dieser Auswertung.

Tabelle 38: Einfluss des Alters und der Geschlechterkombination auf das Ereignis einer ATN
Referenzkategorie FF

	Odds Ratio	lower CI	upper CI	p-Wert
(Intercept)	0,146	0,058	0,356	<0,001***
DonAlter	1,021	1,008	1,035	0,002**
EAlter bei TX	0,993	0,977	1,009	0,399
Sex-Match				0,121
FM	1,517	0,887	2,648	0,134
MF	1,372	0,762	2,503	0,295
MM	1,879	1,109	3,261	0,021*

Bei zunehmendem Spenderalter und ansonsten gleichbleibenden Parametern ist das Spenderalter signifikant. Die Geschlechterkombination FF zu MM ist, bei ansonsten gleichbleibenden Bedingungen, ebenfalls signifikant. Das bedeutet ein erhöhtes Risiko einer MM-Transplantation im Gegensatz zu einer FF-Transplantation für das Auftreten einer ATN und ein erhöhtes Risiko pro zunehmendem Spenderaltersjahr um 2,1%.

3.5 Kalte Ischämiezeit

Ob die kalte Ischämiezeit Einfluss auf die untersuchten Parameter hat, war Ziel dieser Auswertung. Die Abbildung 21 zeigt den Status zum Ende der Nachbeobachtungszeit. Hier zeigen sich nur geringe Unterschiede der Verteilung in den unterschiedlichen Gruppen.

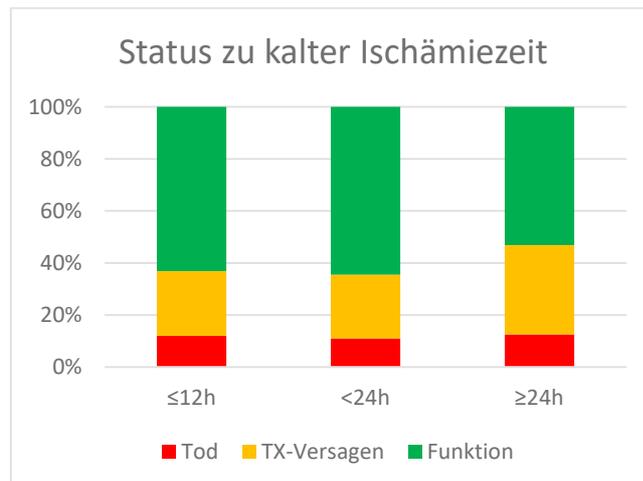


Abbildung 21: Status zu kalter Ischämiezeit, Tabelle im Anhang

3.5.1 Auswirkung auf Empfängerüberleben

Die kalte Ischämiezeit zeigt keinen signifikanten Einfluss auf das Empfängerüberleben. Hierbei wurden alle Gruppen miteinander verglichen ($p=0,91$).

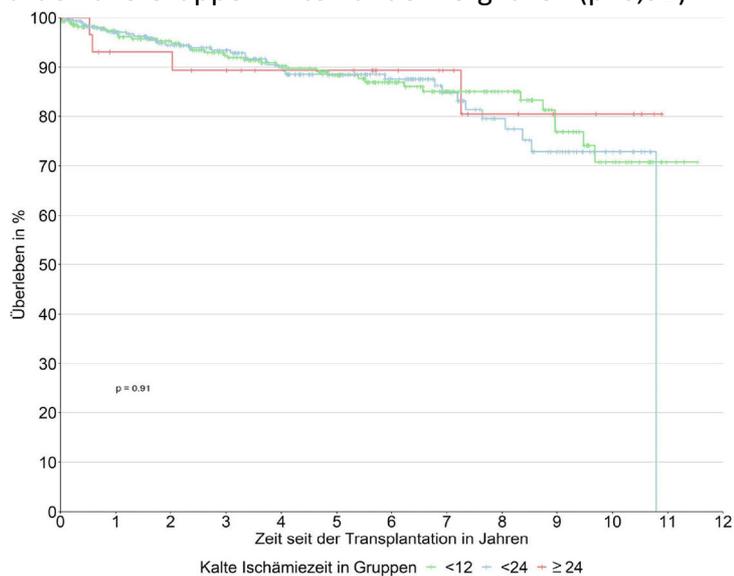


Abbildung 22: Einfluss der kalten Ischämiezeit auf das Empfängerüberleben

n: <12h=290 <24h=310 ≥24h=32

3.5.2 Auswirkung auf Transplantatüberleben

Auf das Transplantatversagen zeigt die kalte Ischämiezeit in unserer Auswertung ebenfalls keinen signifikanten Einfluss ($p=0,75$).

Tabelle 39: Einfluss der kalten Ischämiezeit auf das TX-Versagen
Referenzkategorie <12h

	HR	lower CI	upper CI	p-Wert
Gruppen				0,75
<24h	1,086	0,787	1,499	0,62
≥24h	1,235	0,670	2,276	0,5

3.5.3 Auswirkung auf Transplantatfunktion

Die Funktion des Transplantats ein Jahr nach Transplantation wurde ebenfalls nicht signifikant beeinflusst ($p=0,421$).

Tabelle 40 und Abbildung 23 zeigen eine genauere Darstellung der Kreatininwerte ein Jahr nach Transplantation. Diese sind mit einem Median von 1,60 identisch.

Tabelle 40: Einfluss der kalten Ischämiezeit auf die TX-Funktion
Krea1J: medianer Kreatininwert ein Jahr nach Transplantation

	Alle	<12	<24	≥24	p-Wert
n	542	251	264	27	
Krea1J in $\frac{mg}{dl}$	1,60 [1.30;2.10]	1,60 [1.30;2.20]	1,60 [1.30;2.10]	1,60 [1.20;2.10]	0,559

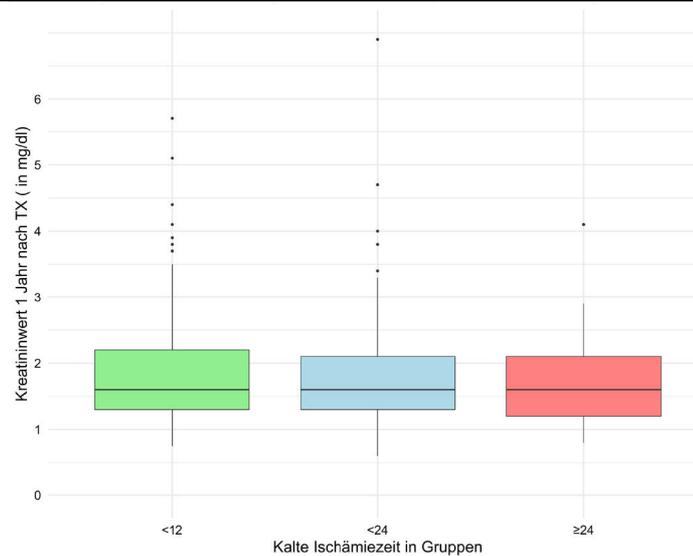


Abbildung 23: Kalte Ischämiezeit und Kreatininwert 1 Jahr nach TX

n: <12h=251 <24h=264 ≥24h=27

3.5.4 Auswirkung auf Akute Tubulusnekrose

Die Auswertung zeigt, dass die kalte Ischämiezeit keinen signifikanten Einfluss auf das Ereignis einer ATN aufweist ($p=0,40$).

Tabelle 41: Einfluss der kalten Ischämiezeit auf das Ereignis einer ATN

		OR	lower CI	upper CI	p-Wert
	(Intercept)	0,436	0,339	0,560	<0,001***
kalte Ischämiezeit	≤12h				0,404
	<24h	1,176	0,834	1,658	0,356
	≥24h	1,571	0,743	3,320	0,237

3.6 Ereignis einer Akuten Tubulusnekrose

Hier soll zuerst ein Überblick über die Verteilung der ATN im Bezug zum Status des Transplantats am Ende der Nachbeobachtungszeit gegeben werden. In Abbildung 24 sieht man geringe Unterschiede im Status zwischen den Gruppen bei aufgetretener ATN und ohne.

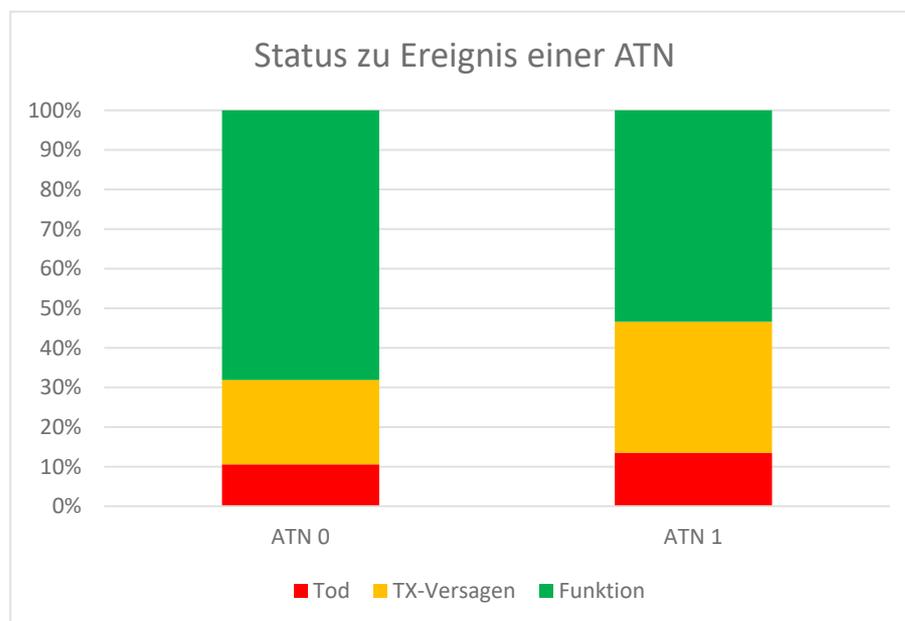


Abbildung 24: Status zu Ereignis einer ATN, Tabelle im Anhang

3.6.1 Auswirkung auf Empfängerüberleben

Anhand der beiden Überlebenskurven in Abbildung 25 und dem angegebenen p-Wert ($p < 0,007$) zeigt sich, dass das Ereignis einer ATN einen signifikanten Einfluss auf das Empfängerüberleben aufweist.

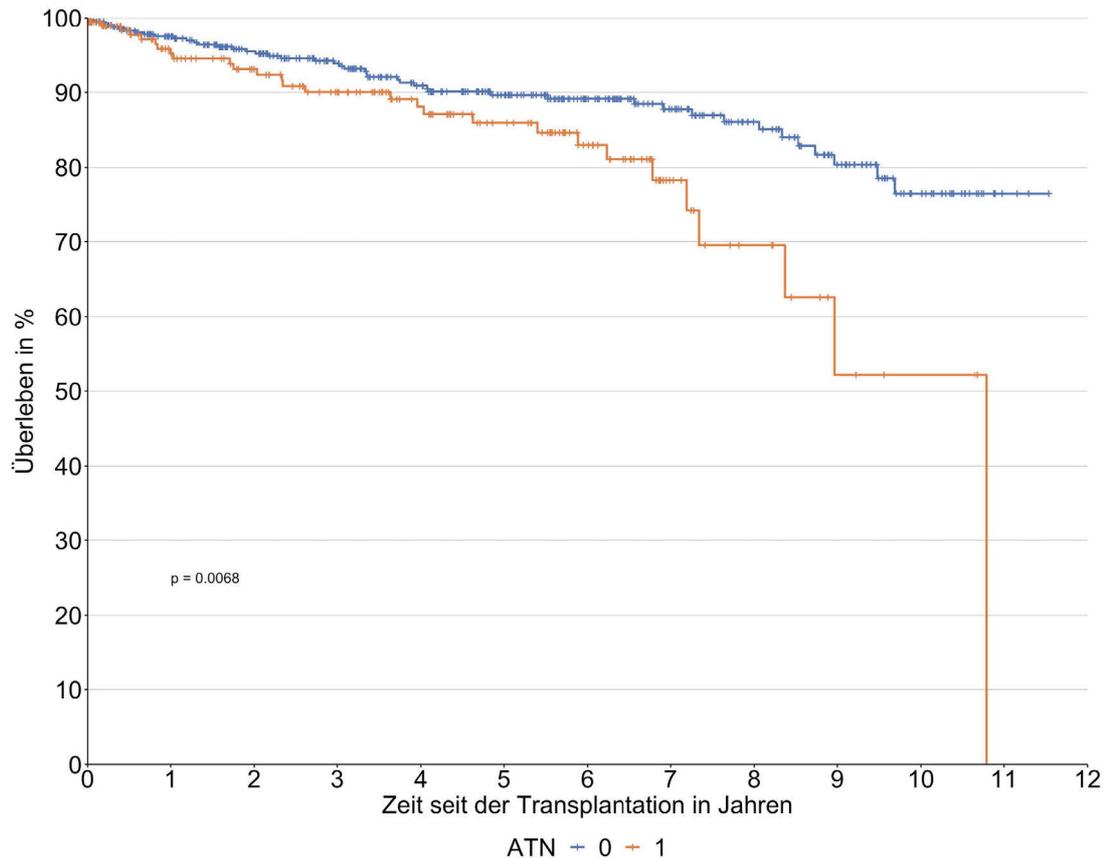


Abbildung 25: Einfluss des Ereignisses einer ATN auf das Empfängerüberleben

n: ATN0=426 ATN1=206

3.6.2 Auswirkung auf Transplantatüberleben

Ob das Ereignis einer ATN Auswirkung auf das Transplantatversagen hat, wurde in folgender Auswertung getestet.

Tabelle 42: Einfluss des Ereignisses einer ATN auf das TX-Versagen

	HR	lower CI	upper CI	p-Wert
ATN 1	1,925	1,404	2,641	<0,001***

Referenzkategorie ATN 0

ATN1: Ereignis einer ATN

Das Ereignis einer ATN führt signifikant zu einem 92,5% höherem Risiko eines Transplantatversagens. Die Abbildung 26 zeigt, dass das Transplantatversagen hierbei innerhalb des ersten Jahres nach Transplantation auftritt. Danach ist der Kurvenverlauf mit den Transplantaten ohne ATN zu vergleichen.

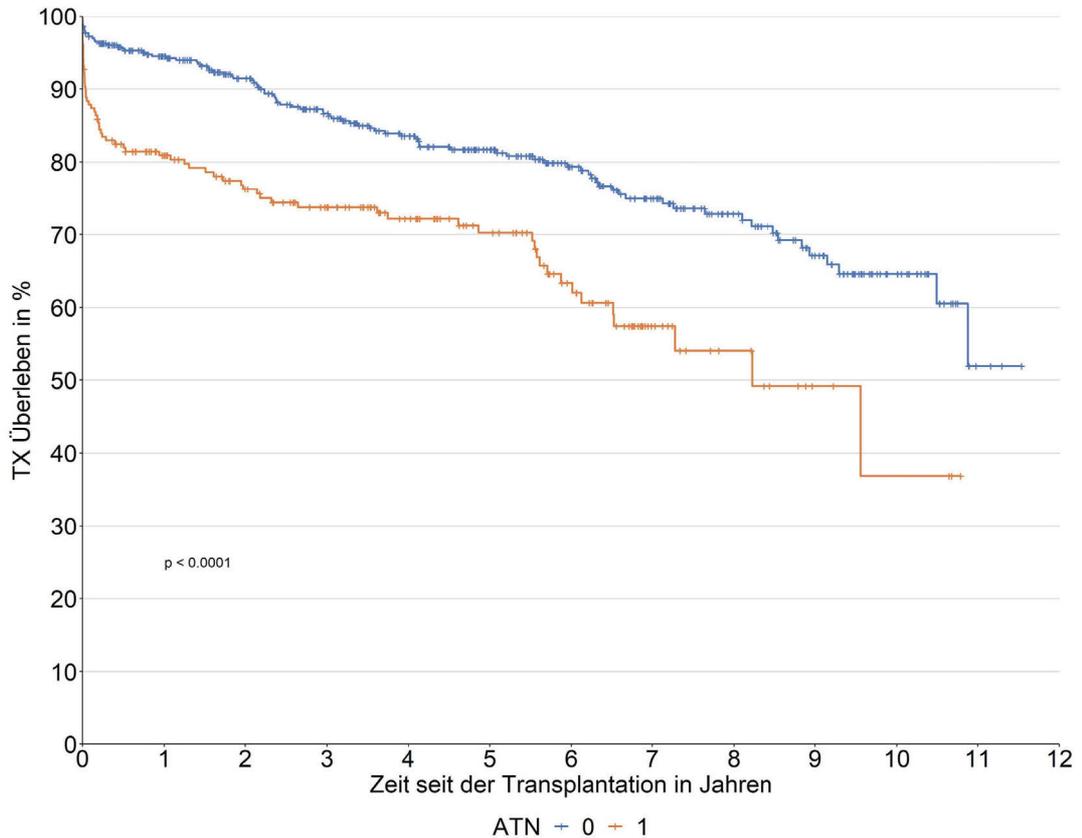


Abbildung 26: Einfluss des Ereignisses einer ATN auf das TX-Überleben

n: ATN0=426 ATN1=206

3.6.3 Auswirkung auf Transplantatfunktion

Getestet wurde, ob das Auftreten einer ATN Einfluss auf die Transplantatfunktion hat. Dabei lässt sich ein signifikant höherer Kreatininwert ein Jahr nach Transplantation bei Auftreten einer ATN erkennen.

Tabelle 43: Ereignis einer ATN und Kreatininwert 1 Jahr nach Transplantation

Krea1J: medianer Kreatininwert ein Jahr nach Transplantation

	alle	0	1	p-Wert
n	542	387	155	
Krea1J in $\frac{mg}{dl}$	1,60 [1,30; 2,10]	1,50 [1,20; 2,10]	1,85 [1,50; 2,40]	<0,001***

3.6.4 Einfluss des stetiges Spenderalters bei vorhandener ATN

Wie in Kapitel 3.1.4 erwähnt, hat das stetige Spenderalter einen signifikanten Einfluss auf das Auftreten einer ATN. Mit jedem zunehmendem Altersjahr erhöht sich das Risiko für eine ATN um 1,7 %. Im Weiteren wurde untersucht, welche Auswirkungen das stetige Spenderalter bei Transplantatnieren mit stattgefundener ATN aufweist.

3.6.4.1 Auswirkung auf Empfängerüberleben

Tabelle 44 zeigt, dass das stetige Spenderalter in der Gruppe der Patienten mit aufgetretener ATN einen signifikanten Einfluss auf das Empfängerüberleben hat. Mit jedem zunehmenden Spenderaltersjahr steigt das Risiko des Empfängers zu versterben um 4,1%.

Tabelle 44: Einfluss des Donor-Alters auf das Empfängerüberleben bei ATN

	HR	lower CI	upper CI	p-Wert
DonAlter	1,041	1,009	1,073	0,011*

3.6.4.2 Auswirkung auf Transplantatüberleben

Welchen Einfluss das Spenderalter bei Empfängern mit aufgetretener ATN auf das Transplantatversagen hat, war die Frage hinter folgender Tabelle 45.

Tabelle 45: Einfluss des Donor-Alters auf das TX-Versagen bei ATN

	HR	lower CI	upper CI	p-Wert
DonAlter	1,02	1,00	1,04	0,018*

Das Spenderalter in der Gruppe der ATN-positiven Patienten hatte einen signifikanten Einfluss auf das Transplantatversagen. Mit jedem zunehmenden Spenderaltersjahr steigt das Risiko eines Transplantatversagens um 2%.

3.6.4.3 Auswirkung auf Transplantatfunktion

Ob das Spenderalter bei aufgetretener ATN einen Einfluss auf die Transplantatfunktion hat, war hier die Fragestellung. Der Kreatininwert ein Jahr nach Transplantation wurde als abhängige und das Alter des Spenders als unabhängige Variable gewählt.

Tabelle 46: Einfluss des Donor-Alters auf die TX-Funktion bei ATN

	Beta	lower CI	upper CI	p-Wert
Intercept	0,825	0,268	1,38	<0,004**
DonAlter	0,021	0,012	0,031	<0,001***

Das Spenderalter hat einen signifikanten Einfluss auf den Kreatininwert ein Jahr nach Transplantation bei den Empfängern mit einer stattgehabten ATN.

Dieser ist mit jedem steigenden Spenderaltersjahr um 0,02 Punkte erhöht.

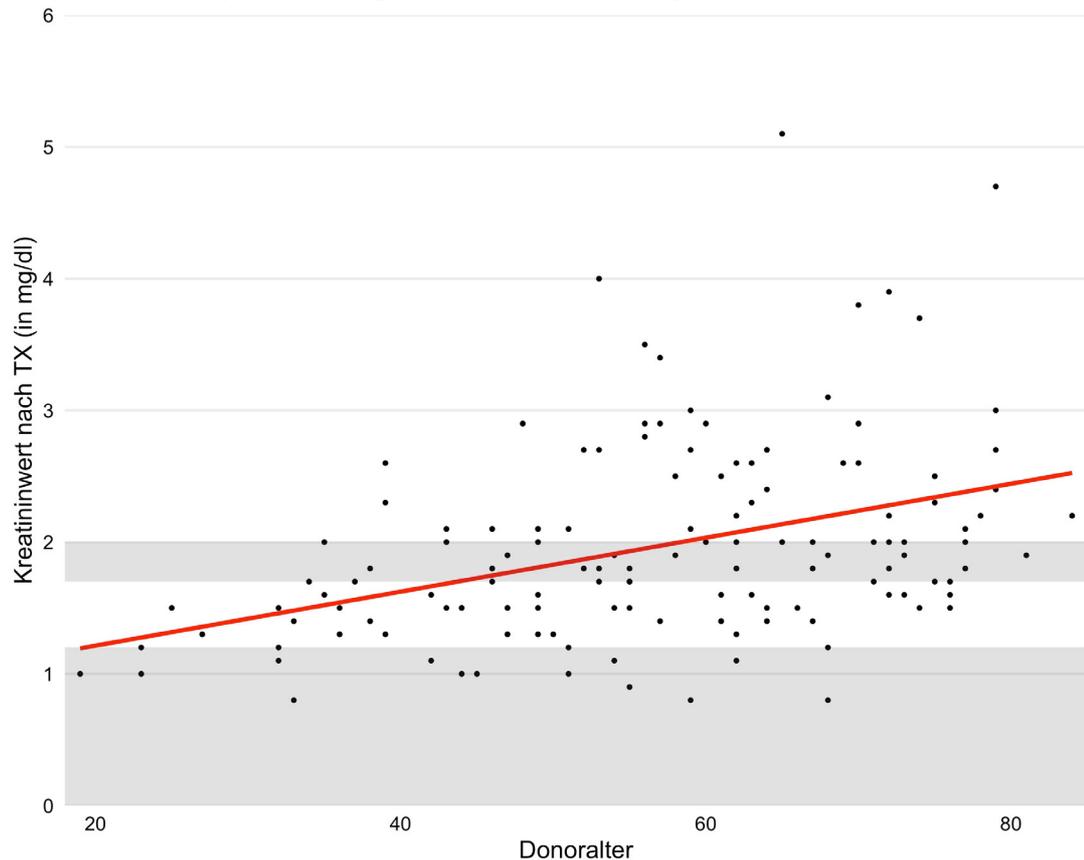


Abbildung 27: Spenderalter und Kreatininwert 1 Jahr nach Transplantation

3.7 Body-Mass-Index

Der Body-Mass-Index (BMI) bezieht sich in unserer Auswertung auf die Größe und das Gewicht des Empfängers vor Nierentransplantation. Eine Übersicht über die Verteilung der BMI-Gruppen findet sich in Kapitel 2.4.1.1. Die Abbildung 28 zeigt die Verteilung der BMI-Gruppen in Bezug auf den Status des Transplantats am Ende der Nachbeobachtungszeit. Ein geringer Anstieg des Transplantatversagens und des Versterbens mit funktionierendem Transplantat zeigt sich in der Gruppe der adipösen Empfänger.

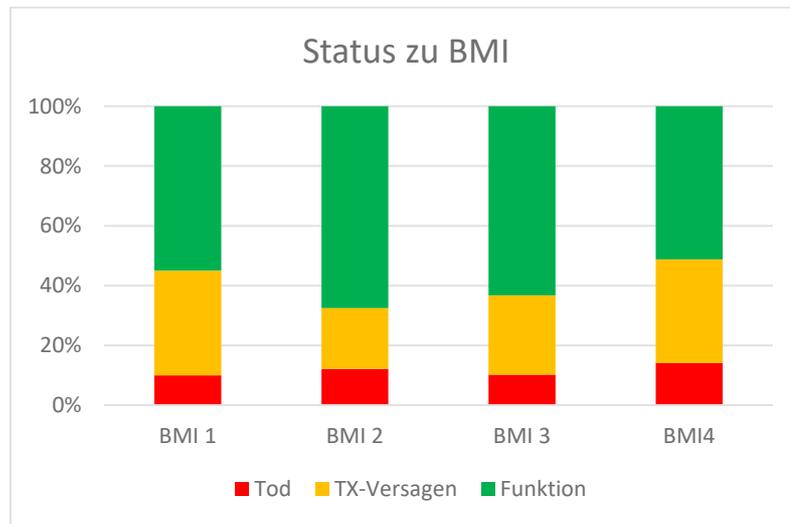


Abbildung 28: Status zu BMI, Tabelle im Anhang

BMI 1: Untergewicht mit BMI <18,5 BMI 2: Normalgewicht mit BMI 18,5 - 24,9
 BMI 3: Prädispositas mit BMI 26-29,9 BMI 4: Adipositas mit BMI ≥30

3.7.1 Auswirkung auf Empfängerüberleben

Der Einfluss der BMI-Gruppen auf das Empfängerüberleben wurde untersucht. Der p-Wert ergab mit $p=0,66$ kein signifikantes Ergebnis. Die BMI-Gruppen zeigen somit keinen signifikanten Einfluss auf das Empfängerüberleben.

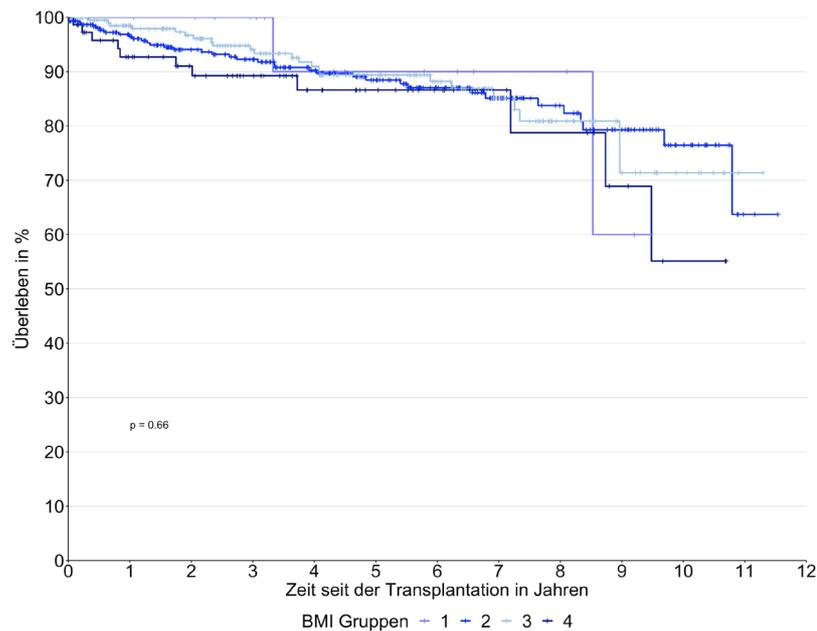


Abbildung 29: Einfluss des BMI auf das Empfängerüberleben

n: BMI1=20 BMI2=308 BMI3=226 BMI4=78

3.7.2 Auswirkung auf Transplantatüberleben

Welche Auswirkung der BMI des Empfängers vor Transplantation auf das Transplantatversagen hat, war Ziel dieser Auswertung.

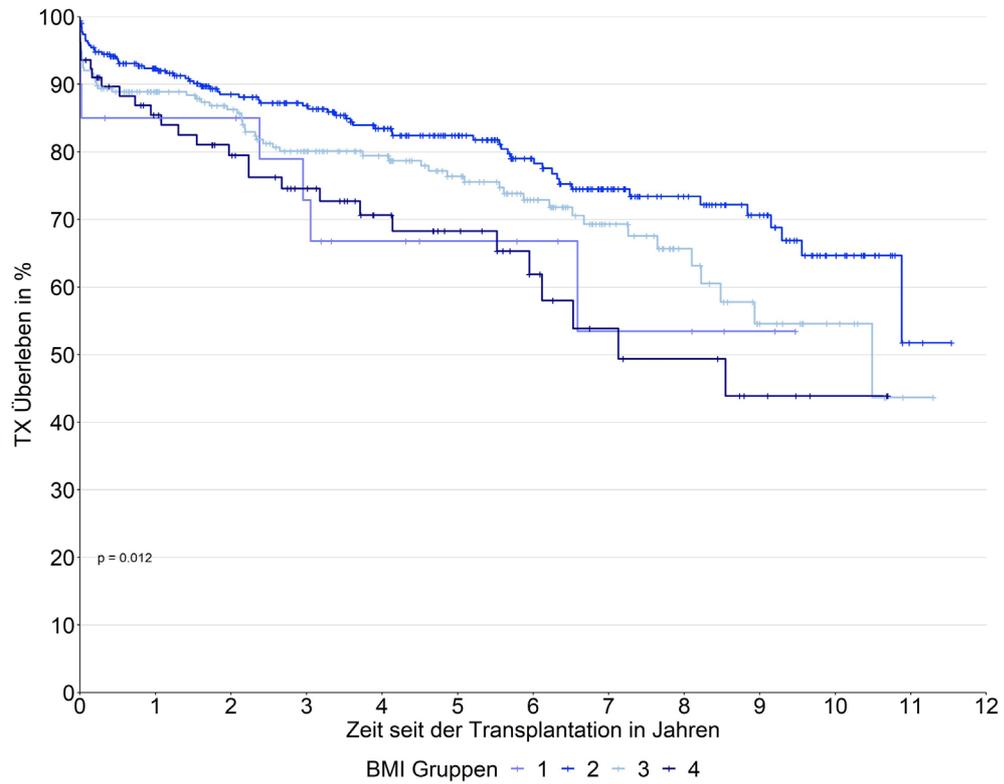


Abbildung 30: Einfluss des BMI auf das TX-Überleben

n: BMI1=20 BMI2=308 BMI3=226 BMI4=78

Ein anschließender Post Hoc Test zeigt folgende Ergebnisse:

Tabelle 47: Einfluss der BMI-Gruppen auf das TX-Versagen

Referenzkategorie Gruppe 2= normalgewichtig

	HR	lower CI	upper CI	p-Wert
BMI-Gruppen				0,012*
Gruppe 1	1,910	0,875	4,171	0,104
Gruppe 3	1,404	0,987	1,999	0,060
Gruppe 4	1,999	1,273	3,139	0,003**

Hier zeigt sich ein signifikanter Einfluss der BMI-Gruppen auf das Transplantatversagen. Der signifikante Unterschied liegt zwischen den Gruppen 2 und 4. Die Gruppe 4, adipöse Empfänger, haben ein fast doppelt so hohes Risiko eines Transplantatversagens, wie die Gruppe 2, normalgewichtig. Der Kurvenverlauf der Abbildung 30 zeigt einen deutlich schlechteren Verlauf der Kurve der untergewichtigen (Gruppe 1) und der adipösen Empfänger (Gruppe 4).

Im Weiteren wurde der, vom Spender- und Empfängeralter unabhängige, Einfluss des BMI auf das Transplantatversagen untersucht. Hierbei zeigt sich, nach Berücksichtigung des Alters, ein unabhängiger signifikanter Einfluss des BMI auf das Transplantatversagen. Das Hazard Ratio bleibt zwischen den Normal- und Übergewichtigen bei ca. 2.

Tabelle 48: Multivarianter Einfluss des Alters und der BMI-Gruppen auf das TX-Versagen
Referenzkategorie Gruppe 2= normalgewichtig

	HR	lower CI	upper CI	p-Wert
BMI-Gruppen				0,014*
Gruppe 1	2,107	0,961	4,623	0,063
Gruppe 3	1,325	0,923	1,902	0,128
Gruppe 4	2,021	1,283	3,184	0,002**
DonAlter	1,020	1,007	1,033	0,001**
EAlter bei TX	0,997	0,982	1,013	0,744

3.7.3 Auswirkung auf Transplantatfunktion

3.7.3.1 Auswirkung auf Transplantatfunktion anhand Kreatininwertes

Ob der BMI einen Einfluss auf die Transplantatfunktion aufweist, wurde im Folgenden analysiert. Hierfür wurde der mediane Kreatininwert ein Jahr nach Transplantation in den BMI-Gruppen verglichen.

Abbildung 31 zeigt die graphische Darstellung der Kreatininwerte 1 Jahr nach Transplantation in den BMI-Gruppen mit einem zunehmendem Anstieg des Wertes je BMI-Gruppe.

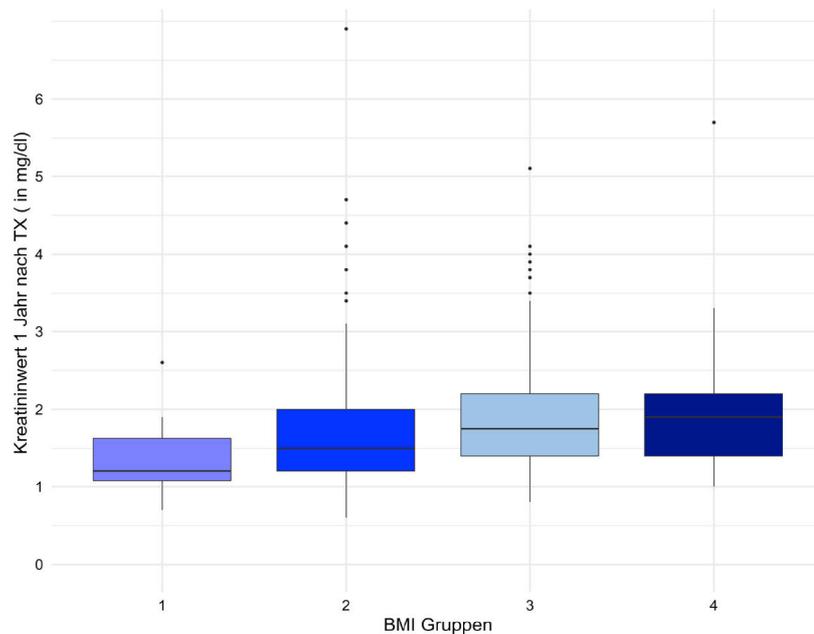


Abbildung 31: BMI-Gruppen und Kreatininwert 1 Jahr nach Transplantation

n: BMI1=16 BMI2=270 BMI3=194 BMI4=62

Die statistische Auswertung zeigt Tabelle 49. Hier zeigt sich ein signifikanter Einfluss der BMI-Gruppen auf die Transplantatfunktion.

Tabelle 49: Einfluss der BMI-Gruppen auf die TX-Funktion

Krea1J: medianer Kreatininwert ein Jahr nach Transplantation

	BMI-Gruppen				p-Wert
	1	2	3	4	
n	16	270	194	62	
Krea1J	1,20 [1,08; 1,63]	1,50 [1,20; 2,00]	1,75 [1,40; 2,20]	1,90 [1,40; 2,20]	<0,001***

Der angeschlossene Post Hoc Test lieferte folgendes Ergebnis:

Tabelle 50: Post Hoc Test: BMI-Gruppen und Kreatininwert 1 Jahr nach Transplantation

p-Werte des jeweiligen Gruppenvergleichs

BMI-Gruppen	1	2	3
1			
2	0,059		
3	0,002**	<0,001**	
4	0,003**	<0,014**	0,997

Außer dem Gruppenvergleich zwischen Gruppe 1 und 2 und zwischen 3 und 4 weisen alle Vergleiche signifikante Unterschiede im medianen Kreatininwert ein Jahr nach Transplantation auf. Dabei hatten die Untergewichtigen den niedrigsten Kreatininwert und die Übergewichtigen den höchsten.

3.7.3.2 Auswirkung auf Transplantatfunktion anhand GFR

Da das Körpergewicht den Kreatininwert signifikant beeinflusst, wurde die Auswertung in diesem Fall erweitert. So wurde als Zielvariable für die Funktion des Transplantats die glomeruläre Filtrationsrate ein Jahr nach Transplantation gewählt. Diese wurde mithilfe der auf ein Jahr nach Transplantation angepassten Cockcroft- Gault-Formel geschätzt. Diese lautet wie folgt:

Formel 1 Berechnung der GFR 1 Jahr nach TX in $\frac{ml}{min}$

bei weiblichen Empfängern $GFR\ 1J \times 0,85$

KG: Körpergewicht des Empfängers vor Transplantation

Krea1J: Kreatininwert 1 Jahr nach Transplantation

$$GFR\ 1J = \frac{(140 - \text{Empfängeralter bei TX} + 1) \times KG}{72 \times Krea1J}$$

Hieraus ergaben sich folgende GFR-Mediane in den BMI-Gruppen:

Tabelle 51: Einfluss der BMI-Gruppen auf die GFR 1 Jahr nach Transplantation

GFR1J: mediane GFR ein Jahr nach Transplantation

	BMI-Gruppen				p-Wert
	1	2	3	4	
n	16	270	194	62	
GFR1J in $\frac{ml}{min}$	47,46 [35,65; 54,87]	50,65 [38,10; 63,37]	48,89 [38,39; 65,67]	54,09 [42,04; 72,44]	0,037*

Die Werte der glomerulären Filtrationsrate ein Jahr nach Transplantation wurden in Abbildung 32 dargestellt.

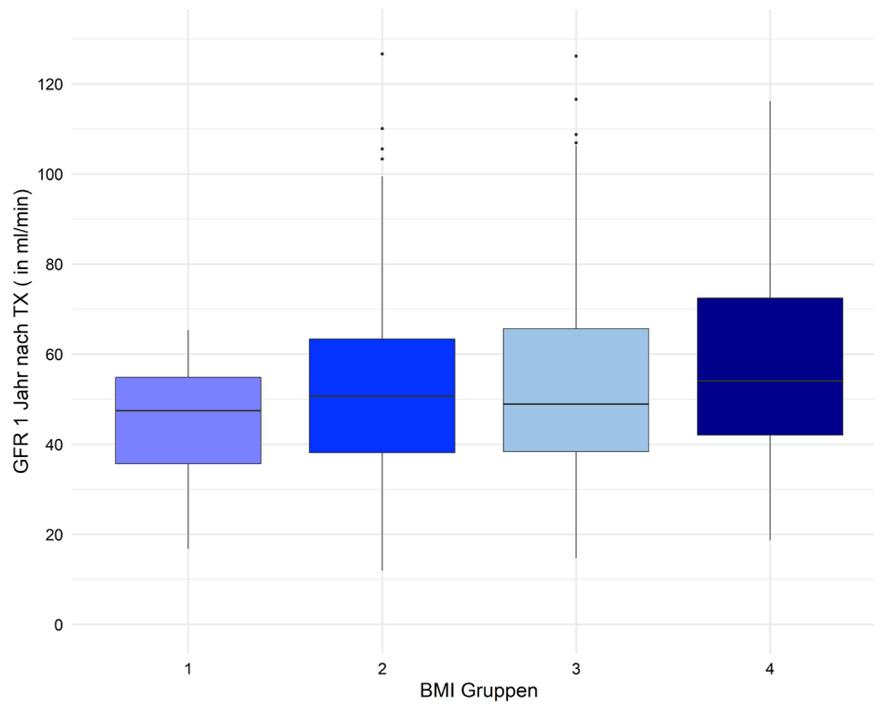


Abbildung 32 BMI-Gruppen und GFR 1 Jahr nach Transplantation

n: BMI1=16 BMI2=270 BMI3=194 BMI4=62

Die BMI-Gruppen haben einen signifikanten Einfluss auf die glomeruläre Filtrationsrate ein Jahr nach Transplantation. Ein angeschlossener Post Hoc Test zeigt keine Signifikanz in den Gruppen. Hierauf wird in der Diskussion näher eingegangen.

Tabelle 52: Post Hoc Test: BMI-Gruppen, TX-Funktion

p-Werte des jeweiligen Gruppenvergleichs

BMI-Gruppen	1	2	3
1			
2	0,223		
3	0,260	0,581	
4	0,199	0,220	0,258

3.7.4 Auswirkung auf Akute Tubulusnekrose

Welche Auswirkung der BMI auf die Akute Tubulusnekrose aufweist, wurde in folgender Auswertung ermittelt.

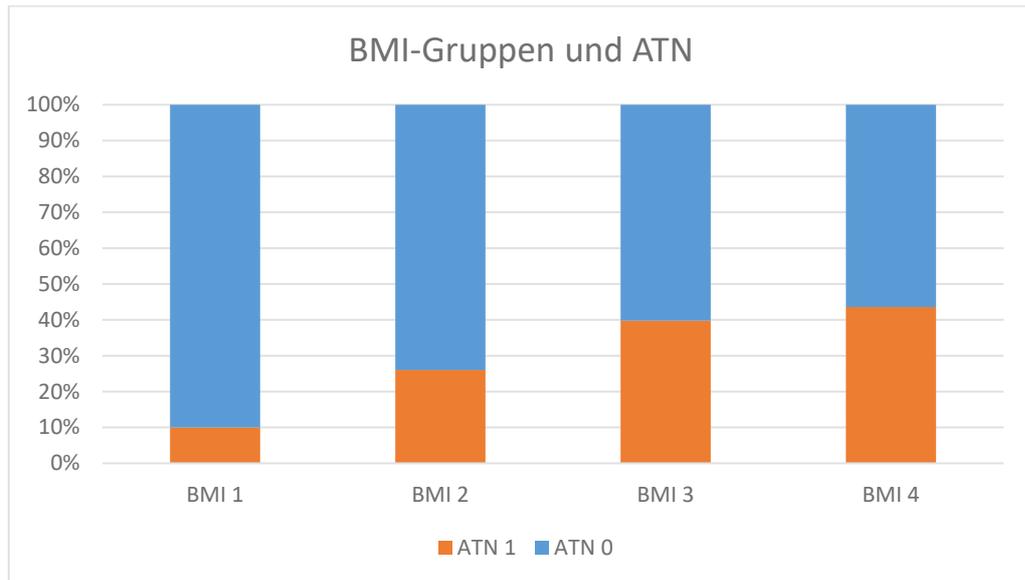


Abbildung 33 BMI-Gruppen und ATN

Abbildung 33 stellt die Verteilung graphisch dar. Eine Verzögerung der Transplantatfunktion zeigt sich bei präadipösen und adipösen Empfängern verstärkt. Angeschlossen wurden die statistischen Testverfahren.

Tabelle 53: Einfluss der BMI-Gruppen auf das Ereignis einer ATN

		BMI-Gruppen				p-Wert
		1	2	3	4	
n		20	308	226	78	
ATN	0	18 (90,0%)	228 (74,0%)	136 (60,2%)	44 (56,4%)	<0,001***
	1	2 (10,0%)	80 (26,0%)	90 (39,8%)	34 (43,6%)	

Der anschließenden Post Hoc Test lieferten folgendes Ergebnis:

Table 54: Post Hoc Test: BMI-Gruppen, Ereignis einer ATN
p-Werte des jeweiligen Gruppenvergleichs

BMI-Gruppen	1	2	3
1			
2	0,219		
3	0,025*	0,006**	
4	0,023*	0,011*	0,653

Das Verhältnis des Auftretens einer ATN war über die BMI-Gruppen signifikant unterschiedlich. Die Gruppen 1 und 3, 1 und 4, 2 und 3, sowie 2 und 4 unterschieden sich signifikant. Die Auswertung zeigt, dass präadipöse und adipöse Empfänger ein signifikant erhöhtes Risiko für eine Akute Tubulusnekrose aufweisen.

3.7.5 Auswirkung auf Infektion

Die Auswertung zeigt, dass der BMI einen signifikanten Einfluss auf bakterielle, aber nicht auf virale Infektionen hat. So finden sich vermehrt bakterielle Infektionen bei adipösen Empfängern.

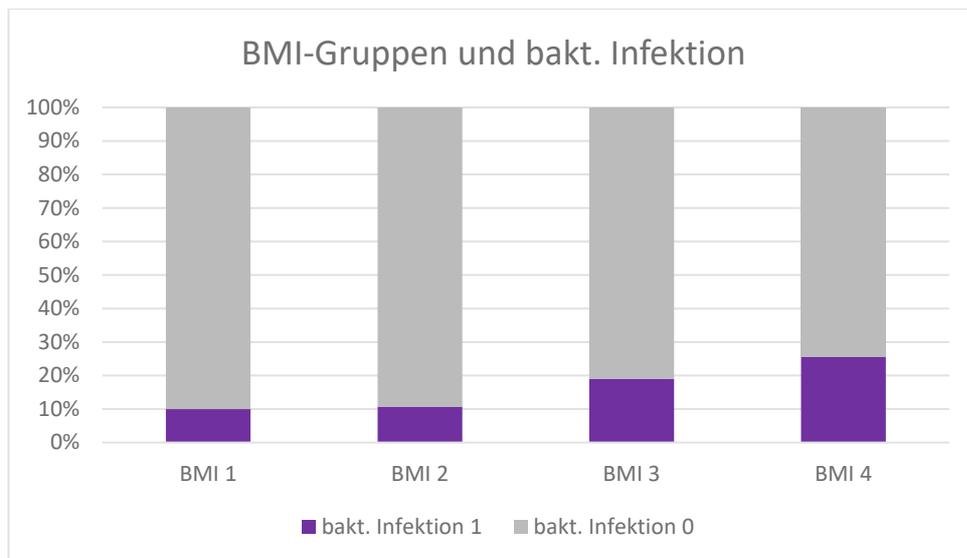


Abbildung 34 BMI-Gruppen und bakterielle Infektion

Nach der Darstellung der Verteilung folgen die statistischen Auswertungen.

Tabelle 55: Einfluss BMI-Gruppen auf Infektionen

		BMI-Gruppen				p-Wert
		1	2	3	4	
n		20	308	226	78	
bakt. Infektion						0,003**
	0	18 (90,0%)	275 (89,3%)	183 (81,0%)	58 (74,4%)	
	1	2 (10,0%)	33 (10,7%)	43 (19,0%)	20 (25,6%)	
vir. Infektion						0,148
	0	20 (100%)	286 (92,9%)	202 (89,4%)	68 (87,2%)	
	1	0 (0,00%)	22 (7,14%)	24 (10,6%)	10 (12,8%)	

Der anschließende Post Hoc Test wurde nur für bakterielle Infektion durchgeführt.

Tabelle 56: Post Hoc Test: BMI-Gruppen, bakterielle Infektion

p-Werte des jeweiligen Gruppenvergleichs

BMI-Gruppen	1	2	3
1			
2	1,000		
3	0,653	0,029*	
4	0,42	0,007**	0,42

Es gab einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen 2 und 3 sowie 2 und 4. Bei präadipösen und adipösen Empfängern treten vermehrt bakterielle Infektionen auf.

3.8 Bakterielle Infektion

Inwiefern eine stationäre bakterielle Infektion des Empfängers während des Krankenhausaufenthaltes direkt nach Transplantation Auswirkungen hatte, wurde untersucht.

3.8.1 Auswirkung auf Empfängerüberleben

Abbildung 35 zeigt den Einfluss der bakteriellen Infektion auf das Empfängerüberleben. Die bakterielle Infektion hat keinen signifikanten Einfluss ($p = 0,98$) auf das Empfängerüberleben.

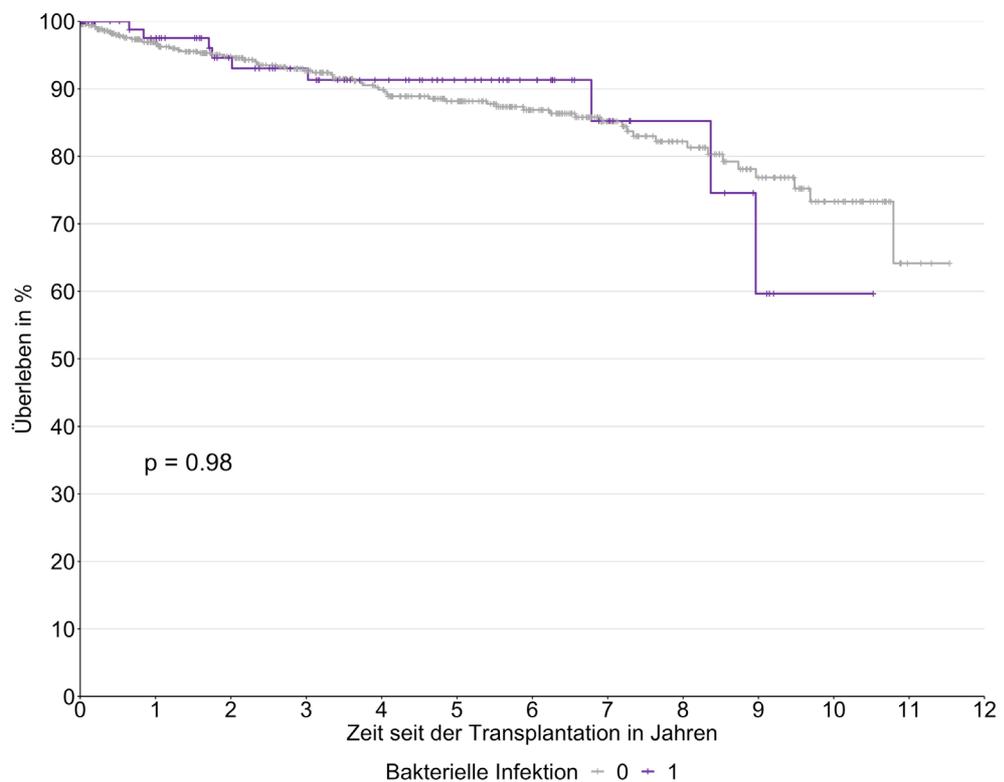


Abbildung 35: Einfluss der bakteriellen Infektion auf das Empfängerüberleben

Bakterielle Infektion 0: keine bakterielle Infektion aufgetreten

n: ATN0= 534 ATN1=98 Auswirkung auf Transplantatüberleben

3.8.2 Auswirkung auf das Transplantatüberleben

Die Auswirkung der stationär erworbenen bakteriellen Infektion auf das Transplantatversagen wird in Abbildung 36 verdeutlicht.

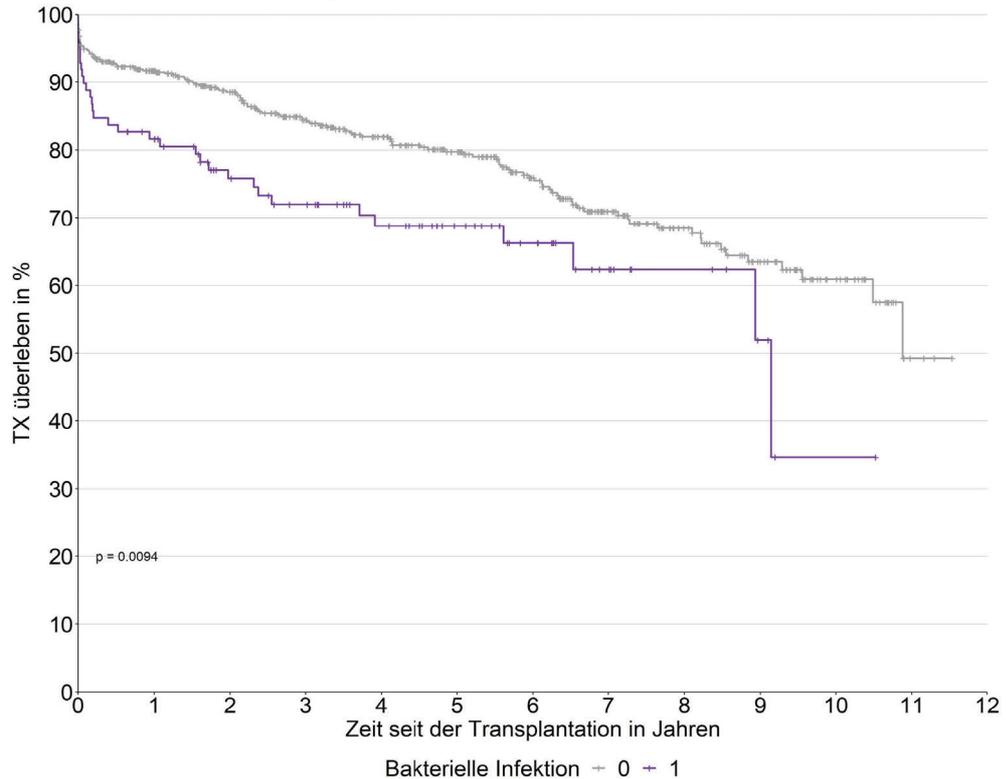


Abbildung 36 Einfluss der bakteriellen Infektion auf das Transplantatüberleben

n: ATN0= 534 ATN1=98

Es lässt sich ein signifikanter Einfluss ($p= 0,009^{**}$) der bakteriellen Infektion auf das Transplantatversagen erkennen.

3.8.3 Auswirkung auf Transplantatfunktion

Hier zeigt sich kein signifikanter Einfluss der bakteriellen Infektion auf die Transplantatfunktion. Mit einem p-Wert von 0,067 liegt ein Wert nahe der Signifikanz vor.

Tabelle 57: Einfluss der bakteriellen Infektion auf die TX-Funktion

Krea1J: medianer Kreatininwert ein Jahr nach Transplantation

	bakterielle Infektion		p-Wert
	0	1	
n	465	78	
Krea1J in $\frac{mg}{dl}$	1,60 [1,30; 2,10]	1,80 [1,40; 2,20]	0,067

3.8.4 Auswirkung auf Akute Tubulusnekrose

Da eine ATN direkt nach der Transplantation und die bakterielle Infektion erst im Verlauf auftritt, muss hier die Fragestellung geändert werden. Es wurde ermittelt, ob das Auftreten einer ATN Auswirkungen auf die bakterielle Infektionsrate hat.

Unsere Auswertung zeigt einen signifikanten Einfluss der ATN auf das Auftreten einer bakteriellen Infektion. Bei aufgetretener ATN kommt es verstärkt zu einer bakteriellen Infektion.

Table 58: Einfluss des Ereignisses einer ATN auf die bakterielle Infektion

ATN 0: kein Ereignis einer ATN

		bakterielle Infektion		p-Wert
		0	1	
ATN	n	534	98	<0,001***
	0	382 (71,5%)	44 (44,9%)	
	1	152 (28,5%)	54 (55,1%)	

3.9 HLA-Mismatch

Eine Übersicht über die HLA-Mismatch Verteilung aller 632 Patienten findet sich unter dem Kapitel 2.4.1.5.

Zu Beginn der Auswertung demonstriert Abbildung 37 einen Überblick über die HLA-Mismatch-Gruppen in Bezug auf den Status des Transplantats am Ende der Nachbeobachtungszeit. Ein Mismatch von 0 zeigt verstärkt lebende Empfänger mit funktionierendem Transplantat.

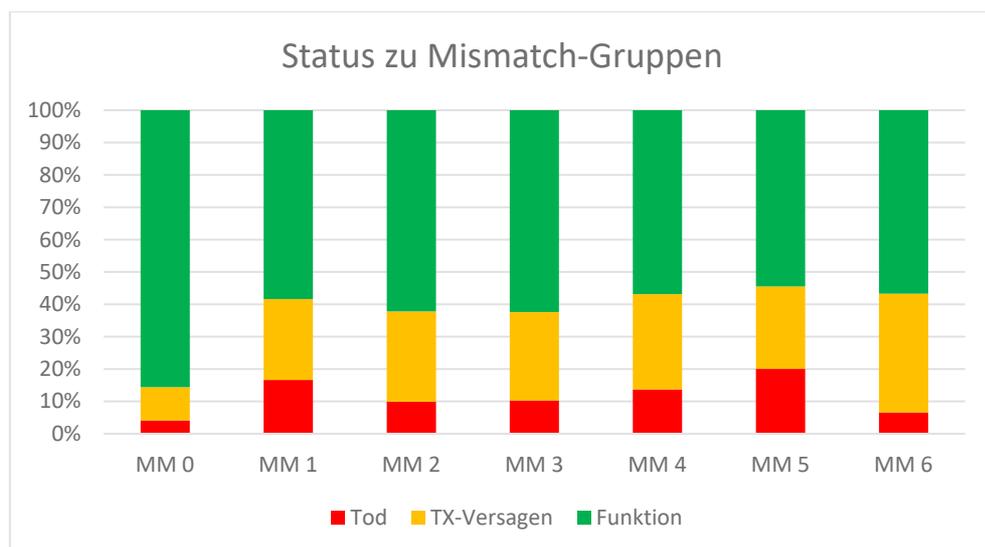


Abbildung 37: Status zu HLA-Mismatch-Gruppen, Tabelle im Anhang

Die Gruppen mit Spendern unter 65 Jahren wurden mit Spendern über 65 Jahren verglichen. Diese Aufteilung fand aufgrund der Anlehnung an das ESP statt, in dem das HLA-Mismatch eine untergeordnete Rolle spielt und nach diesen Spenderaltersgruppen aufgeteilt wird. 436 Spender waren unter 65 Jahre (69,0%) und 196 Spender waren über 65 Jahre (31,0%). Daraus ergibt sich folgende HLA-Mismatch-Verteilung:

Table 59: Übersicht über die HLA-Mismatch-Verteilung

Mismatch	Alle	Spender <65 Jahre	Spender ≥65 Jahre
0	97 (100%)	92 (94,8%)	5 (5,2%)
1	48 (100%)	44 (91,7%)	4 (8,3%)
2	111 (100%)	90 (81,1)	21 (18,9%)
3	154 (100%)	117 (76,0%)	37 (24%)
4	102 (100%)	58 (56,9%)	44 (43,1%)
5	90 (100%)	27 (30,0%)	63 (70,0%)
6	30 (100%)	8 (26,7%)	22 (73,3%)

Table 60: Verteilung der HLA-Mismatch-Gruppen in den Spenderaltersgruppen

Don<65								
Mismatch-Gruppen								
	0	1	2	3	4	5	6	Σ
n	92	44	90	117	58	27	8	436
%	14,5	7,0	14,2	18,5	9,2	4,3	1,3	
%	21,1	10,1	20,7	26,8	13,3	6,2	1,8	100%
Don≥65								
Mismatch-Gruppen								
	0	1	2	3	4	5	6	Σ
n	5	4	21	37	44	63	22	196
%	0,8	0,6	3,3	5,8	7,0	10,0	3,5	
%	2,6	2,1	10,7	18,9	22,4	32,1	11,2	100%

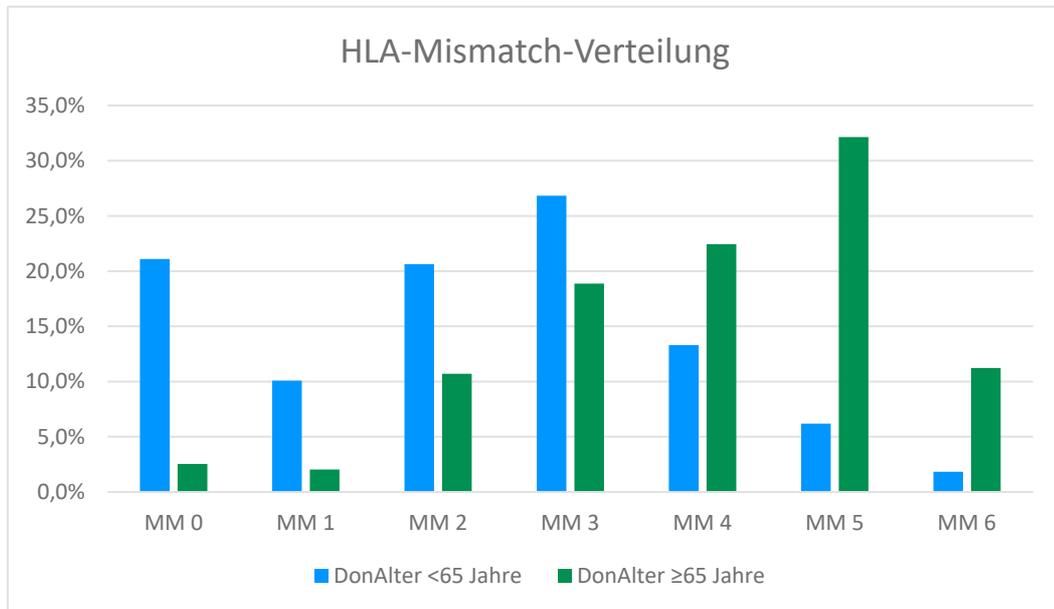


Abbildung 38: HLA-Mismatch-Gruppen Verteilung innerhalb der Altersgruppen

Bei Spendern unter 65 Jahren erfolgt bevorzugt ein geringeres Mismatch, bei Spendern ≥65 Jahren zeigen sich vermehrt höhere Mismatch-Gruppen.

Diese Ergebnisse wurden in Abbildung 39 und Abbildung 40 mit dem Status zusammengeführt. In der Mismatch-Gruppe 0 zeigen sich vermehrt lebende Empfänger mit funktionierendem Transplantat.

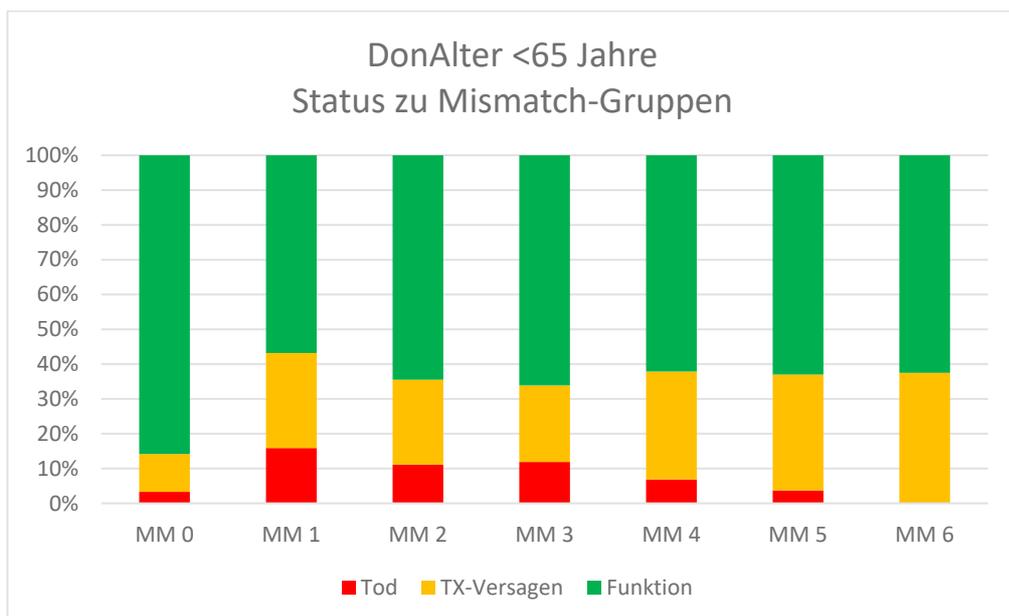


Abbildung 39: Don-Alter < 65 Jahre; Status zu HLA-Mismatch-Gruppen, Tabelle im Anhang

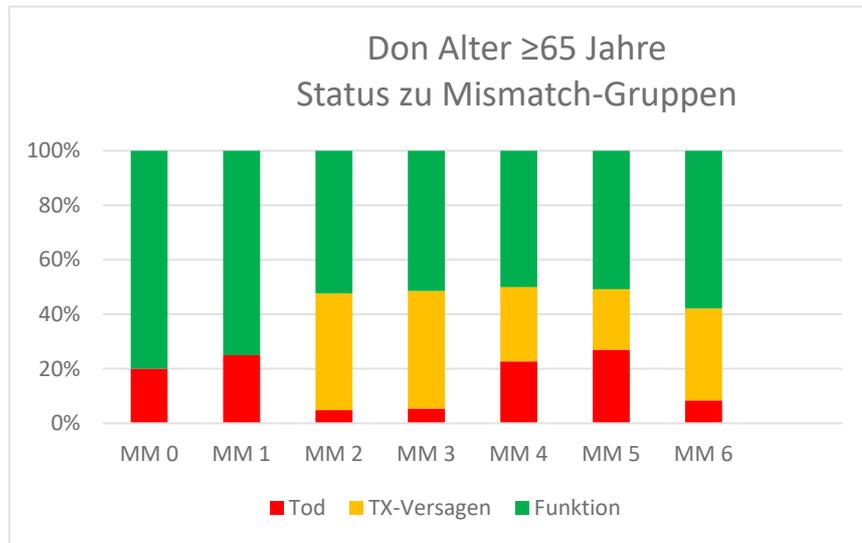


Abbildung 40: Don-Alter ≥65 Jahre; Status zu HLA-Mismatch-Gruppen, Tabelle im Anhang

3.9.1 Auswirkung auf Empfängerüberleben

Der Vergleich zwischen den HLA-Mismatch-Gruppen in Bezug auf das Patientenüberleben zeigte einen signifikanter Unterschied im Patientenüberleben ($p= 0,008^*$).

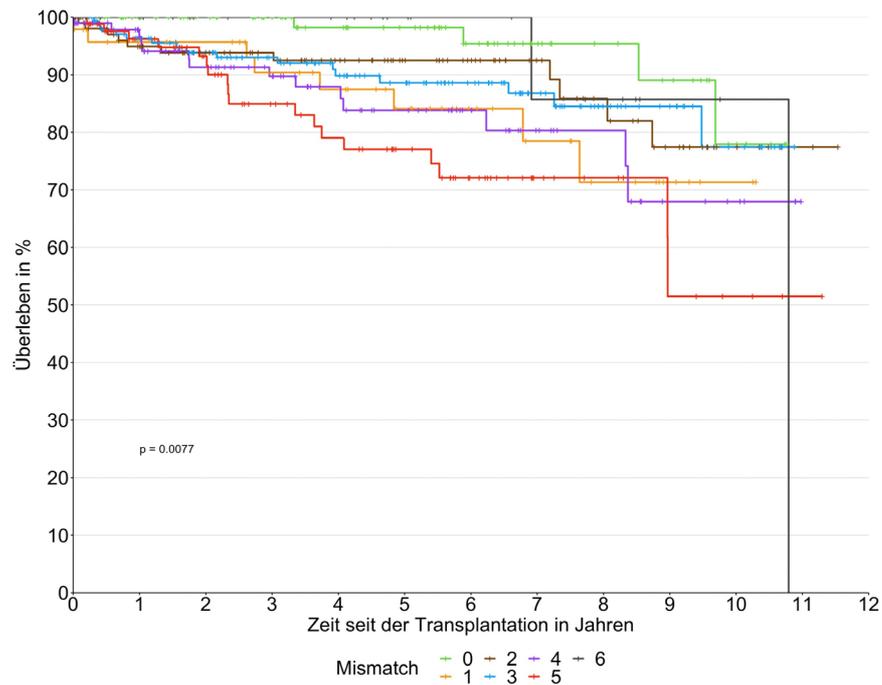


Abbildung 41: Einfluss des HLA-Mismatch auf das Empfängerüberleben

n: MM0=97 MM1=48 MM2=111 MM3=154 MM4=102 MM5=90 MM6=30

Der angeschlossene Post Hoc Test lieferte folgendes Ergebnis:

Table 61: Post Hoc Tests: HLA-Mismatch-Gruppen, Empfängerüberleben
p-Werte des jeweiligen Gruppenvergleichs

n	Mismatch Gruppen	0	1	2	3	4	5	6
97	0							
48	1	0,073						
111	2	0,338	0,441					
154	3	0,267	0,441	0,909				
102	4	0,069	0,909	0,399	0,438			
90	5	0,004**	0,438	0,069	0,069	0,438		
30	6	0,993	0,377	0,836	0,666	0,441	0,327	

Der signifikante Unterschied zeigt sich bei dem Gruppenvergleich zwischen den Gruppen 0 und 5. Die Empfänger mit einem HLA-Mismatch von 5 haben ein signifikant schlechteres Überleben als die Empfänger mit einem HLA-Mismatch von 0. Ein Trend zur Signifikanz lässt sich zwischen den Gruppen 0 vs. 4, 2 vs. 5 und 3 vs. 5 erkennen.

3.9.1.1 Auswirkung auf Empfängerüberleben; Spender-Altersgruppen

Das HLA-Mismatch in die zwei Spenderaltersgruppen unterteilt zeigt keinen signifikanten Einfluss auf das Empfängerüberleben. Der Verlauf der Graphen in Abbildung 42 zeigt allerdings deutliche Abweichungen zwischen den HLA-Mismatch-Gruppen innerhalb der Altersgruppen.

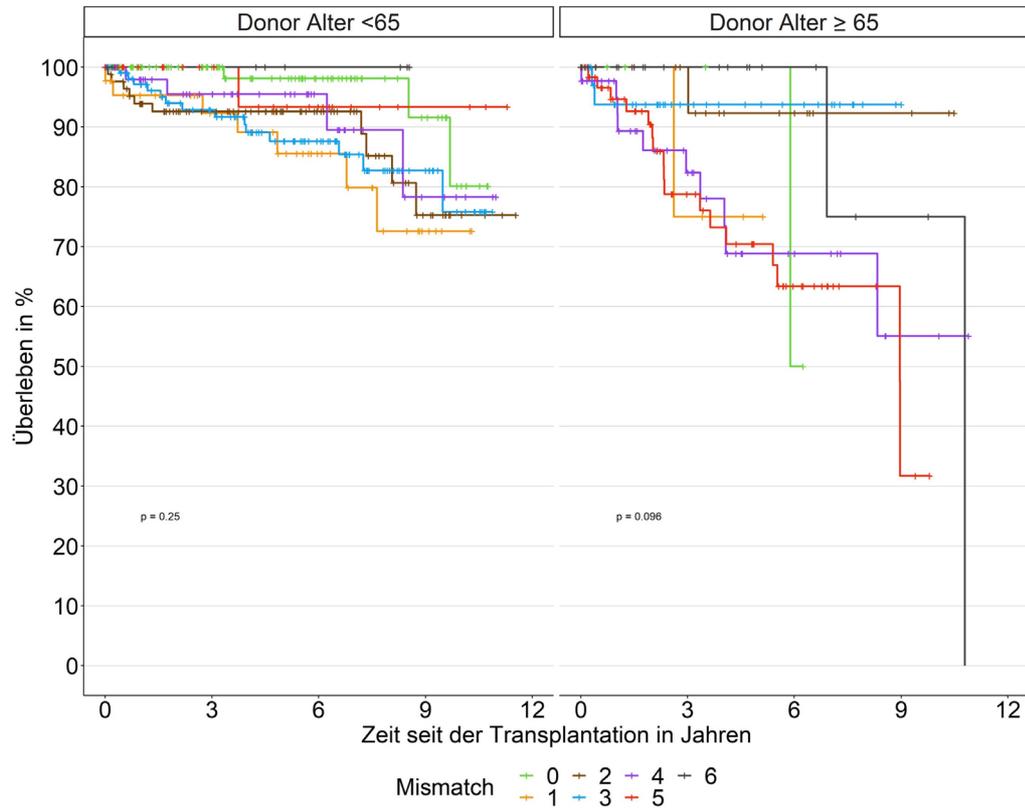


Abbildung 42: Einfluss des HLA-Mismatch auf Empfängerüberleben, Spenderaltersgruppen

<65 n: MM0=92 MM1=44 MM2=90 MM3=117 MM4=58 MM5=27 MM6=8
 ≥65 n: MM0=5 MM1=4 MM2=21 MM3=37 MM4=44 MM5=63 MM6=22

3.9.1.2 Auswirkung auf Empfängerüberleben; Empfänger Altersgruppen

Obige Auswertung, den Einfluss auf das Empfängerüberleben betreffend, wurde nochmals mit der Alterseinteilung des Empfängers statt des Spenders durchgeführt. Dies findet seine Berechtigung in den Tatsachen, dass für das Empfängerüberleben das Empfängeralter eine Rolle spielt und dass im ESP nur Empfänger über 65 Jahre aufgenommen werden. Das HLA-Mismatch zeigt, in die zwei Empfängeraltersgruppen aufgeteilt, keinen signifikanten Einfluss auf das Empfängerüberleben.

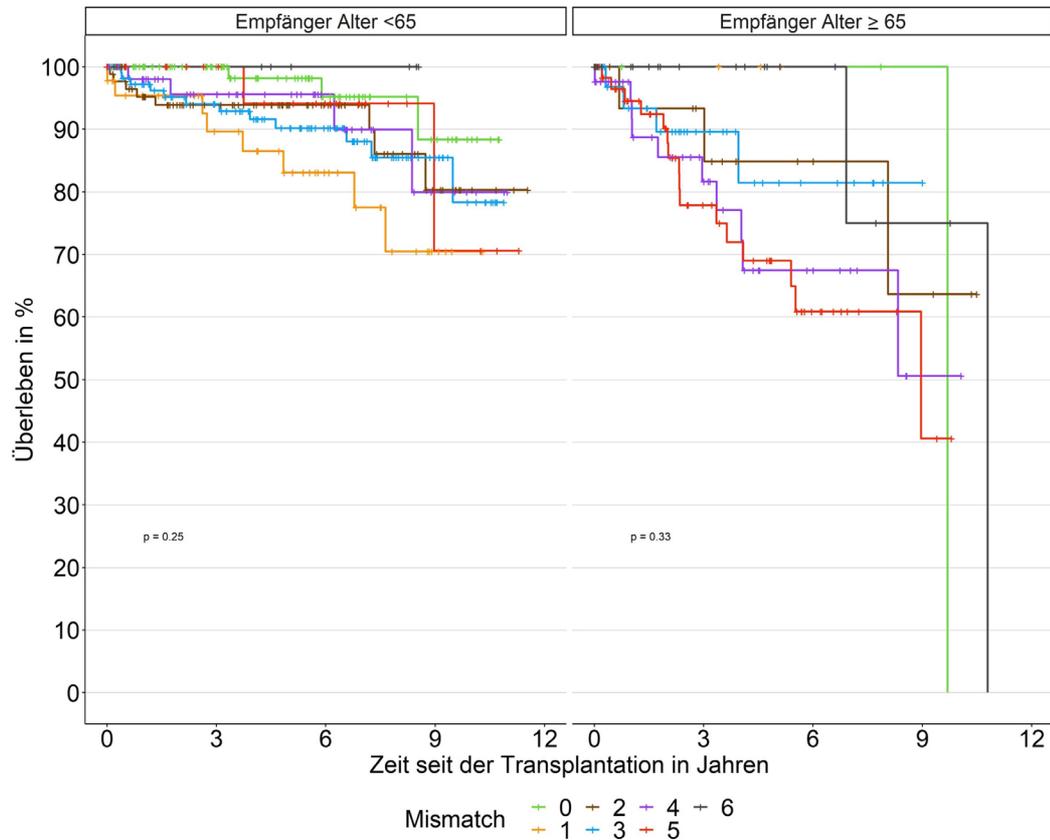


Abbildung 43: Einfluss des HLA-Mismatch auf Empfängerüberleben, Empfängeraltersgruppen

<65 n:	MM0=94	MM1=45	MM2=92	MM3=119	MM4=60	MM5=30	MM6=8
≥65 n:	MM0=3	MM1=3	MM2=19	MM3=35	MM4=42	MM5=60	MM6=22

3.9.2 Auswirkung auf Transplantatüberleben

Zuerst wurde der Einfluss des HLA-Mismatch auf das Transplantatversagen ohne Einfluss des Spenderalters analysiert.

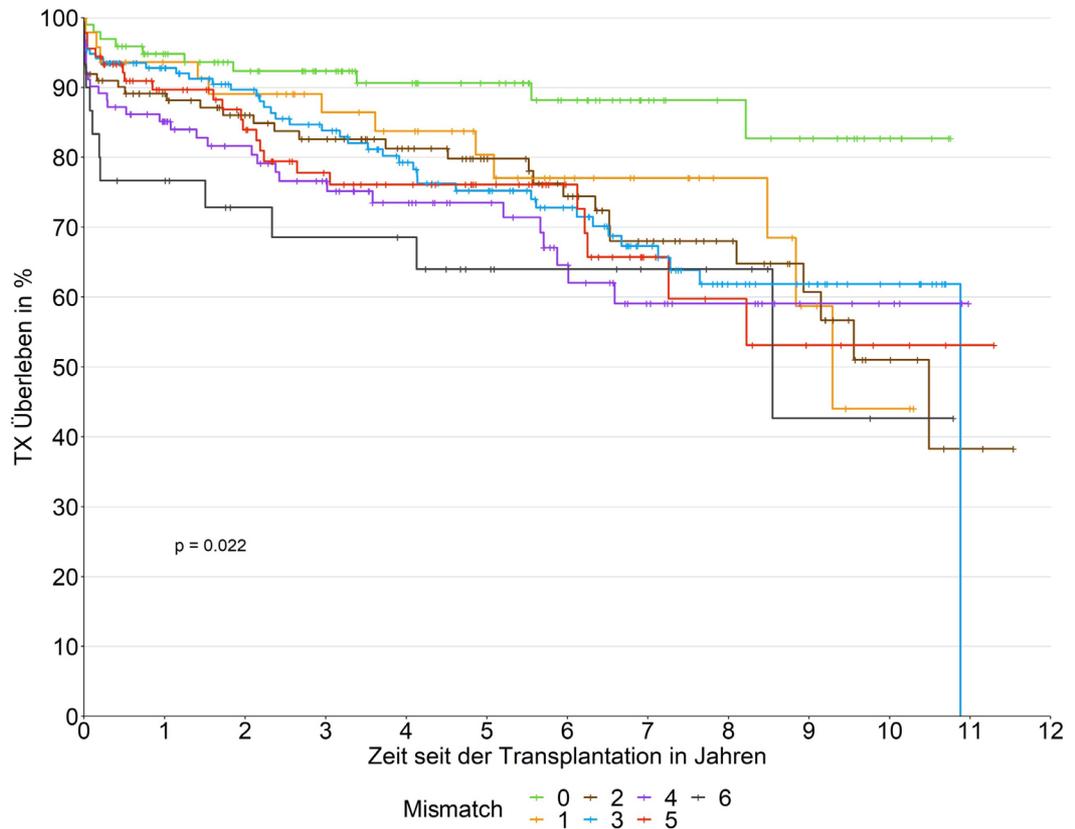


Abbildung 44: Einfluss des HLA-Mismatch auf das TX-Überleben

n: MM0=97 MM1=48 MM2=111 MM3=154 MM4=102 MM5=90 MM6=30

Die Auswirkung des HLA-Mismatch auf TX-Versagen zeigt einen signifikanten Einfluss mit einem p-Wert von 0,022*.

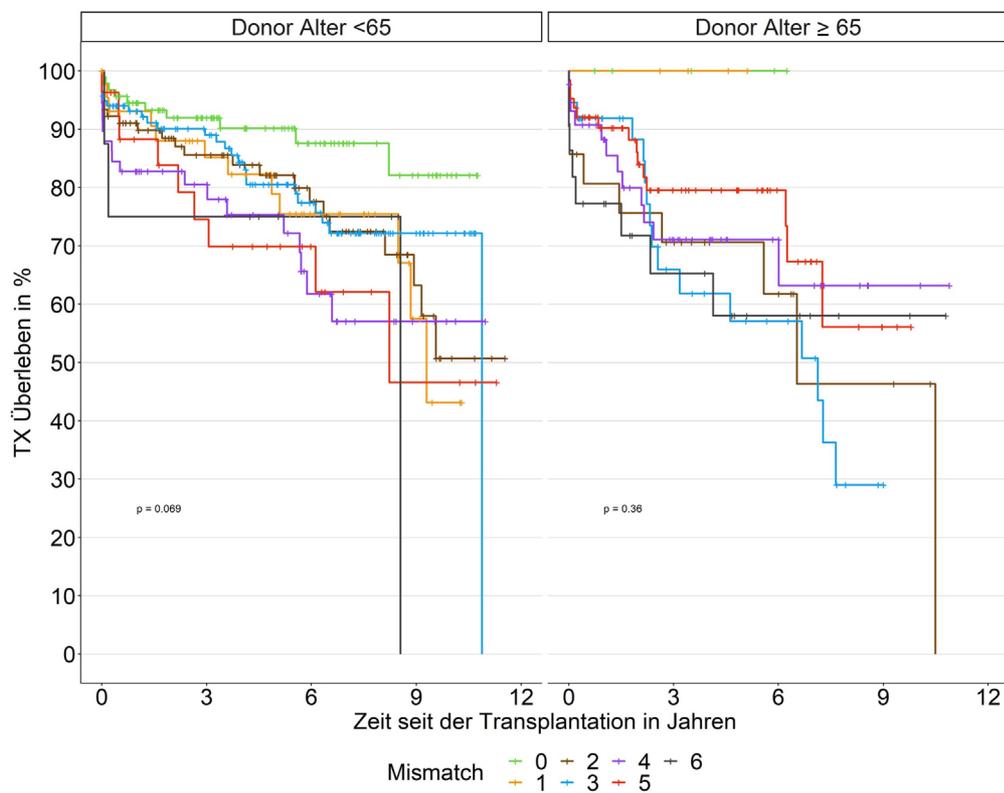
Ein anschließender Post Hoc Test zeigt eine Signifikanz zwischen den HLA-Mismatch-Gruppen 0 und 2 bis 6.

Tabelle 62: Post Hoc Test: HLA-Mismatch-Gruppen, TX-Versagen

p-Werte des jeweiligen Gruppenvergleichs

Mismatch-Gruppen	0	1	2	3	4	5
1	0,138					
2	0,020*	0,810				
3	0,031*	0,810	0,875			
4	0,007**	0,594	0,676	0,599		
5	0,020*	0,676	0,810	0,808	0,808	
6	0,007**	0,401	0,528	0,401	0,676	0,594

Oben genannte Spenderaltersgruppen wurden in die Auswertung einbezogen.

**Abbildung 45: Einfluss des HLA-Mismatch auf das TX-Überleben in Spenderaltersgruppen**

<65 n: MM0=92 MM1=44 MM2=90 MM3=117 MM4=58 MM5=27 MM6=8
 ≥65 n: MM0=5 MM1=4 MM2=21 MM3=37 MM4=44 MM5=63 MM6=22

In keiner Spenderaltersgruppe konnte ein signifikanter Unterschied der HLA-Mismatch-Gruppen auf das Transplantatversagen gezeigt werden. Der Verlauf der Graphen zeigt allerdings deutliche Abweichungen.

3.9.3 Auswirkung auf Transplantatfunktion

Die HLA-Mismatch Verteilung wird hier erneut dargestellt, da der Kreatininwert ein Jahr nach Transplantation nur bei 542 Empfängern erfassbar war. Die Tabelle 63 soll einen Überblick über die HLA-Mismatch-Verteilung in diesem Kollektiv ein Jahr nach Transplantation geben.

Tabelle 63: Übersicht über die HLA-Mismatch-Verteilung 1 Jahr nach Transplantation

	Mismatch-Gruppen							Σ
	0	1	2	3	4	5	6	
n	92	43	94	133	83	75	22	542
%	16,97	7,93	17,34	24,54	15,31	13,85	4,06%	100%

Die Auswertung des HLA-Mismatches auf die Transplantatfunktion zeigt keine signifikant unterschiedlichen Kreatininwerte ein Jahr nach Transplantation zwischen den HLA-Mismatch Gruppen. Mit $p=0,058$ zeigt sie aber einen deutlichen Trend zur Signifikanz.

Tabelle 64: Einfluss der HLA-Mismatch-Gruppen auf die TX-Funktion

Krea1J: medianer Kreatininwert ein Jahr nach Transplantation

	Mismatch-Gruppen							p-Wert
	0	1	2	3	4	5	6	
n	92	43	94	133	83	75	22	
Krea1J in $\frac{mg}{dl}$	1,50 [1,20; 1,80]	1,70 [1,30; 2,20]	1,50 [1,20; 2,18]	1,70 [1,30; 2,15]	1,70 [1,40; 2,40]	1,75 [1,40; 2,12]	1,90 [1,25; 2,08]	0,058

In Abbildung 46 wurden die Kreatininwerte ein Jahr nach Transplantation graphisch dargestellt. Empfänger mit einem Mismatch von 6 zeigen den schlechtesten Kreatininwert ein Jahr nach Transplantation.

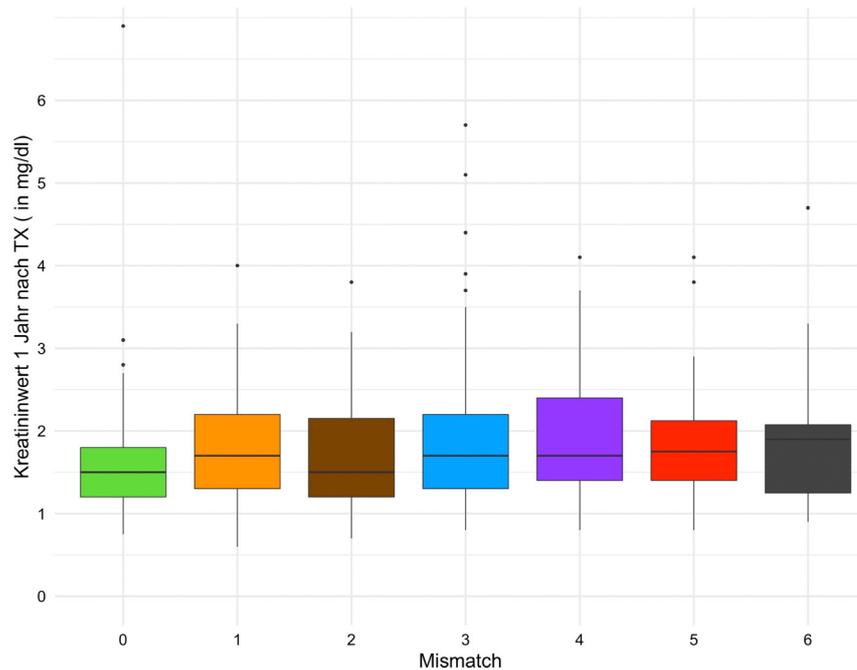


Abbildung 46: HLA-Mismatch-Gruppen & Kreatininwert 1 Jahr nach Transplantation

n: MM0=92 MM1=43 MM2=94 MM3=133 MM4=83 MM5=75 MM6=22

Im Weiteren wurde das Spenderkollektiv in die zwei Spenderaltersgruppen aufgeteilt. Der Kreatininwert ein Jahr nach Transplantation wurde in der Gruppe der unter 65-jährigen von 381 (70,3%), bei den über 65-jährigen Spendern von 161 Empfängern (29,7%) erfasst.

Tabelle 65: Übersicht der HLA-Mismatch-Gruppen in den Spenderaltersgruppen

DonAlter	Mismatch-Gruppen								Σ
	0	1	2	3	4	5	6		
<65	n	87	39	77	102	46	24	6	381
	%	22,84	10,24	20,21	26,77	12,07	6,30	1,57	100%
≥65	n	5	4	17	31	37	51	16	161
	%	3,11	2,48	10,56	19,25	22,98	31,68	9,94	100%

Die Tabelle 66 zeigt den Einfluss der HLA-Mismatch-Gruppen in den Spenderaltersgruppen auf den Kreatininwert ein Jahr nach Transplantation.

Tabelle 66: Einfluss der HLA-Mismatch-Gruppen auf die TX-Funktion, Spenderaltersgruppen

Krea1J: medianer Kreatininwert ein Jahr nach Transplantation

		Mismatch Gruppen							p-Wert
		0	1	2	3	4	5	6	
<65	n	87	39	77	102	46	24	6	
	Krea1J in $\frac{mg}{dl}$	1,50 [1,20; 1,80]	1,60 [1,30; 2,30]	1,50 [1,20; 2,00]	1,60 [1,23; 2,00]	1,60 [1,40; 2,15]	1,45 [1,10; 1,80]	1,20 [1,13; 1,80]	0,343
≥65	n	5	4	17	31	37	51	16	
	Krea1J in $\frac{mg}{dl}$	1,95 [1,60; 2,23]	1,95 [1,88; 2,05]	2,05 [1,48; 2,33]	2,00 [1,70; 2,60]	1,95 [1,46; 2,48]	1,80 [1,50; 2,20]	1,90 [1,58; 2,20]	0,694

Die Auswertung ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den HLA-Mismatch-Gruppen bei den Kreatininwerten ein Jahr nach Transplantation. Abbildung 47 zeigt die Kreatininwerte ein Jahr nach Transplantation in den HLA-Mismatch-Gruppen aufgeteilt in die Spenderaltersgruppen. Bei den Empfängern von ≥65 Spendernieren zeigen sich deutlich höhere mediane Kreatininwerte.

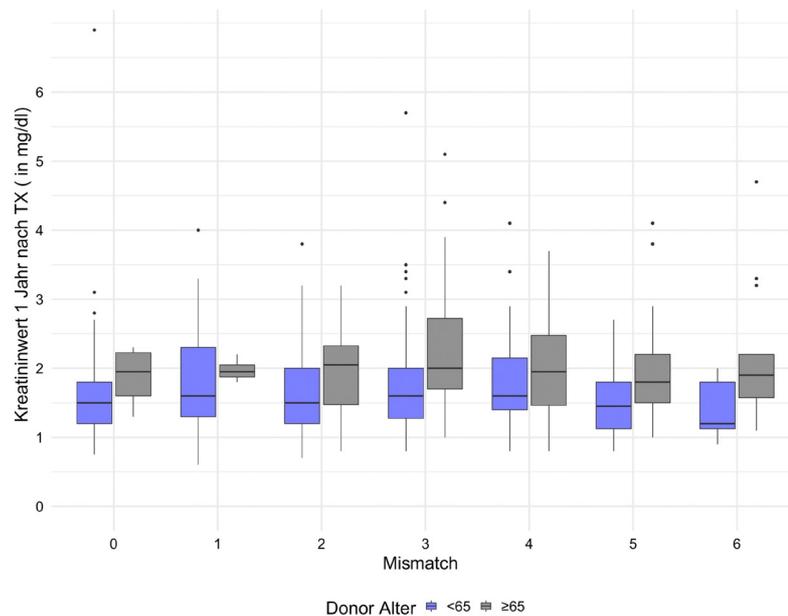


Abbildung 47: HLA-Mismatch-Gruppen & Kreatininwert 1Jahr nach TX, Spenderaltersgruppen

<65 n: MM0=87 MM1=39 MM2=77 MM3=102 MM4=46 MM5=24 MM6=6
 ≥65 n: MM0=5 MM1=4 MM2=17 MM3=31 MM4=37 MM5=51 MM6=16

3.9.4 Auswirkung auf Akute Tubulusnekrose

Ob das HLA-Mismatch einen Einfluss auf das Auftreten einer Akuten Tubulusnekrose hat, wurde im Folgenden analysiert. Abbildung 48 zeigt die Verteilung der ATN in den HLA-Mismatch-Gruppen. Mit zunehmendem Mismatch steigt das Auftreten einer ATN.

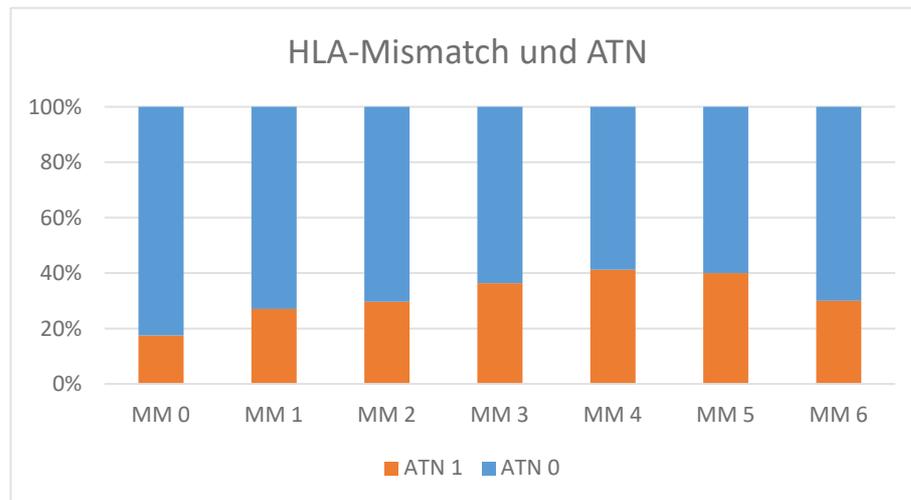


Abbildung 48: HLA-Mismatch-Gruppen und ATN

Angeschlossen wurde die statistische Auswertung.

Tabelle 67: Einfluss der HLA-Mismatch-Gruppen auf das Ereignis einer ATN

ATN 0= kein Auftreten einer ATN

		Mismatch-Gruppen							p-Wert
		0	1	2	3	4	5	6	
n		97	48	111	154	102	90	30	
ATN									0,004**
	0	80 (82,5%)	35 (72,9%)	78 (70,3%)	98 (63,6%)	60 (58,8%)	54 (60,0%)	21 (70,0%)	
	1	17 (17,5%)	13 (27,1%)	33 (29,7%)	56 (36,4%)	42 (41,2%)	36 (40,0%)	9 (30,0%)	

Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer ATN war signifikant unterschiedlich zwischen den HLA-Mismatch-Gruppen.

Der angeschlossene Post Hoc Test zeigt, dass das Auftreten einer ATN in den Gruppen 3, 4 und 5 signifikant höher war als in Gruppe 0.

Tabelle 68: Post Hoc Test: HLA-Mismatch-Gruppe, Ereignis einer ATN

p-Werte des jeweiligen Gruppenvergleichs

Mismatch-Gruppe	0	1	2	3	4	5
1	0,552					
2	0,307	1,000				
3	0,016*	0,558	0,558			
4	0,010*	0,478	0,457	0,727		
5	0,012*	0,487	0,487	0,825	1,000	
6	0,518	1,000	1,000	0,825	0,602	0,669

Die Auswertung wurde ergänzt durch das HLA-Mismatch in den zwei Spenderaltersgruppen.

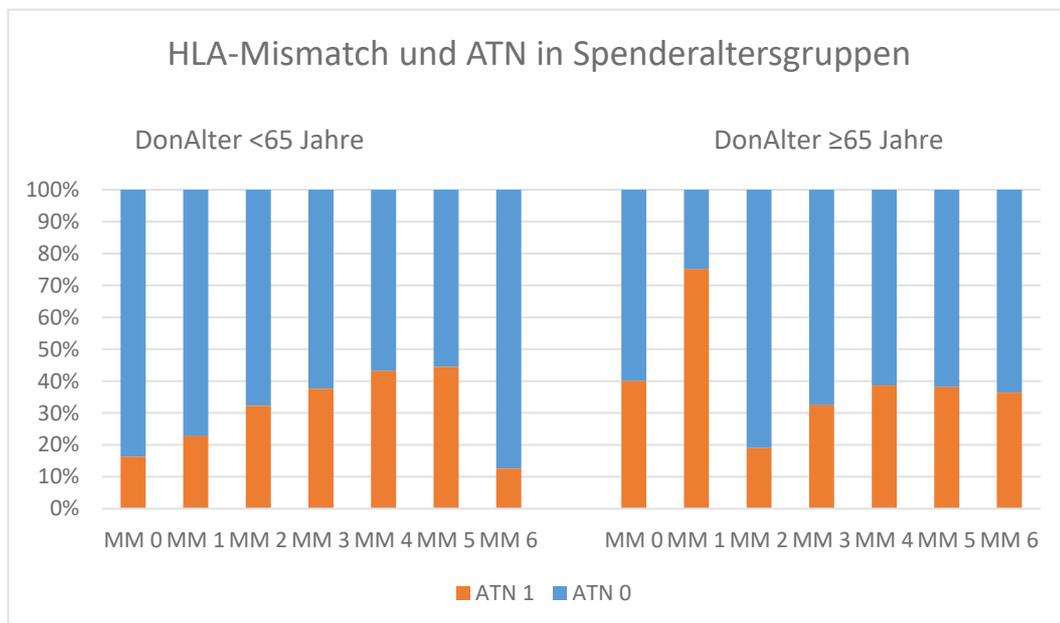


Abbildung 49: HLA-Mismatch-Gruppen und ATN in Spenderaltersgruppen

Hier zeigt sich ein Anstieg der ATN mit zunehmendem Mismatch bei Spendern unter 65 Jahren. Bei Spendern ≥65 Jahren verhält es sich außer bei den Ausreißern der HLA-Mismatch-Gruppen von 0 und 1, ähnlich.

Tabelle 69: Einfluss der HLA-Mismatch-Gruppen auf das Ereignis einer ATN, Spenderaltersgruppen

			Mismatch-Gruppen							p-Wert
			0	1	2	3	4	5	6	
<65	ATN	n	92	44	90	117	58	27	8	
		0	77 (83,7%)	34 (77,3%)	61 (67,8%)	73 (62,4%)	33 (56,9%)	15 (55,6%)	7 (87,5%)	0,001**
		1	15 (16,3%)	10 (22,7%)	29 (32,2%)	44 (37,6%)	25 (43,1%)	12 (44,4%)	1 (12,5%)	
≥65	ATN	n	5	4	21	37	44	63	22	
		0	3 (60,0%)	1 (25,0%)	17 (81,0%)	25 (67,6%)	27 (61,4%)	39 (61,9%)	14 (63,6%)	0,434
		1	2 (40,0%)	3 (75,0%)	4 (19,0%)	12 (32,4%)	17 (38,6%)	24 (38,1%)	8 (36,4%)	

In der Gruppe der Spender über 65 Jahre hatte das HLA-Mismatch keine signifikante Auswirkung auf das Auftreten einer Akuten Tubulusnekrose.

Der anschließende Post Hoc Test in der Spenderaltersgruppe unter 65 Jahre lieferte folgendes Ergebnis:

Tabelle 70: Post Hoc Test: HLA-Mismatch-Gruppe, Ereignis einer ATN, Spenderaltersgruppen
p-Werte des jeweiligen Gruppenvergleichs

Mismatch-Gruppe	0	1	2	3	4	5
1	0,671					
2	0,103	0,566				
3	0,012*	0,332	0,671			
4	0,012*	0,222	0,510	0,731		
5	0,035*	0,332	0,566	0,772	1,000	
6	1,000	0,947	0,671	0,560	0,510	0,510

Bei den Spendern unter 65 Jahren gab es einen signifikanten Unterschied im Auftreten einer ATN zwischen den HLA-Mismatch Gruppen 3, 4 und 5 zur Gruppe 0. Höhere HLA-Mismatch-Gruppen haben innerhalb der Spenderaltersgruppe unter 65 Jahre ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer ATN im Vergleich zur HLA-Mismatch-Gruppe 0.

4 Multivariate Analyse

Eine gesamtübergreifende multivariate Analyse zeigt, welche Einflussfaktoren bei den Zielfragestellungen unter Berücksichtigung der anderen Faktoren signifikant sind. In die Auswertung wurden das Spender- und Empfängeralter, die BMI-Gruppen, die HLA-Mismatch-Gruppen, die Geschlechterkombination, das Ereignis einer ATN und das Auftreten einer bakteriellen Infektion aufgenommen.

4.1 Cox-Regression des Empfängerüberlebens

Der Einfluss der Faktoren auf das Empfängerüberleben war Ziel dieser Analyse.

Table 71: Cox-Regression des Empfängerüberlebens

Referenzkategorie: BMI-Gruppen:2 HLA-Mismatch-Gruppen:0 Sex-Match:FF
ATN: 0 bakterielle Infektion:0

	HR	lower CI	upper CI	p-Wert
DonAlter	0,988	0,971	1,005	0,156
EAlter	1,101	1,065	1,138	<0,001***
BMI Gruppen				0,444
1	2,307	0,530	10,042	0,265
3	0,583	0,338	1,007	0,053
4	1,186	0,594	2,369	0,629
Mismatch-Gruppen				0,176
1	3,478	1,027	11,774	0,045*
2	1,580	0,489	5,108	0,445
3	1,874	0,614	5,721	0,271
4	2,292	0,714	7,355	0,163
5	2,424	0,763	7,707	0,133
6	0,628	0,102	3,861	0,616
Sex-Match				0,999
FM	0,962	0,464	1,997	0,917
MF	0,980	0,463	2,076	0,959
MM	0,947	0,459	1,957	0,884
ATN	2,170	1,288	3,656	0,004**
bakt. Infektion	0,578	0,277	1,206	0,144

Das Empfängeralter und das Ereignis einer ATN haben signifikanten Einfluss auf das Empfängerüberleben bei sonst unveränderten Variablen. Pro zunehmendem Empfängeraltersjahr zum Zeitpunkt der Transplantation steigt das Risiko zu versterben um 10,1%. Bei Auftreten einer ATN steigt das Risiko zu versterben um circa das Doppelte.

4.2 Competing-Risk Analyse des TX-Versagens

Table 72: Competing-Risk Analyse des TX-Versagens

Referenzkategorie: BMI-Gruppen:2 HLA-Mismatch-Gruppen:0 Sex-Match:FF
ATN: 0 bakterielle Infektion:0

	HR	lower CI	upper CI	p-Wert
DonAlter	1,016	1,004	1,029	0,011*
EAlter	0,988	0,974	1,003	0,120
BMI Gruppen				0,019*
1	2,721	1,251	5,918	0,012*
3	1,302	0,898	1,888	0,16
4	1,690	1,057	2,701	0,028*
Mismatch-Gruppen				0,017*
1	1,927	0,824	4,506	0,130
2	2,334	1,113	4,896	0,025*
3	2,178	1,068	4,441	0,032*
4	2,441	1,148	5,189	0,020*
5	1,909	0,876	4,161	0,100
6	3,508	1,405	8,760	0,007**
Sex-Match				0,390
FM	1,482	0,887	2,476	0,130
MF	1,561	0,895	2,725	0,120
MM	1,297	0,763	2,206	0,340
ATN: 1	1,666	1,186	2,340	0,003**
bakt. Infektion: 1	1,291	0,851	1,957	0,230

Die Auswertung zeigt, bei sonst unveränderten Variablen, eine Signifikanz von Spenderalter, BMI-Gruppen, HLA-Mismatch-Gruppen und dem Ereignis einer ATN.

Mit jedem steigenden Spenderaltersjahr steigt das Risiko eines Transplantatversagens um 1,6%. Die BMI-Gruppen zeigen einen signifikanten Einfluss auf das Transplantatversagen. Normalgewichtige Empfänger haben das geringste Risiko eines TX-Versagens. Untergewichtige haben das höchste Risiko mit einem 2,7fach erhöhten Risiko. Adipöse Empfänger haben ein 1,7fach erhöhtes Risiko eines Transplantatversagens. Die HLA-Mismatch Gruppe 2 hat im Vergleich zu Gruppe 0 ein 2,3fach erhöhtes Risiko eines Transplantatversagens. Die Gruppe 3 hat im Vergleich zur Gruppe 0 ein 2,2faches, die Gruppe 4 ein 2,4faches und die Gruppe 6 mit einem 3,5fach erhöhten Risiko das höchste Risiko eines Transplantatversagens.

Das Auftreten einer ATN steigert das Risiko eines Transplantatversagens um 67%.

4.3 Lineare Regression der TX-Funktion

Die TX-Funktion wird, wie in der restlichen Auswertung, anhand des Kreatininwertes ein Jahr nach Transplantation bestimmt.

Table 73: Lineare Regression der TX-Funktion

Referenzkategorie: BMI-Gruppen:2 HLA-Mismatch-Gruppen:0 Sex-Match:FF
ATN: 0 bakterielle Infektion:0

	Beta	lower CI	upper CI	p-Wert
(Intercept)	0,906	0,576	1,235	<0,001***
DonAlter	0,017	0,012	0,021	<0,001***
EAlter	-0,007	-0,013	-0,001	0,022*
BMI Gruppen				0,048*
1	-0,192	-0,536	0,154	0,275
3	0,125	-0,010	0,261	0,070
4	0,201	0,004	0,397	0,045*
Mismatch-Gruppen				0,515
1	0,084	-0,169	0,337	0,526
2	-0,046	-0,250	0,157	0,657
3	0,072	-0,119	0,264	0,460
4	0,097	-0,119	0,313	0,378
5	-0,091	-0,325	0,143	0,446
6	0,131	-0,193	0,455	0,427
Sex-Match				<0,001***
FM	0,347	0,169	0,526	<0,001***
MF	-0,008	-0,204	0,189	0,937
MM	0,241	0,064	0,419	0,008**
ATN: 1	0,238	0,101	0,375	<0,001***
bakt. Infektion: 1	-0,035	-0,205	0,134	0,685

Die Transplantatfunktion ein Jahr nach Transplantation wird, bei sonst unveränderten Variablen, signifikant vom Spenderalter, Empfängeralter, den BMI-Gruppen, der Geschlechterkombination und dem Auftreten einer ATN beeinflusst. Das HLA-Mismatch und die bakterielle Infektion haben keinen signifikanten Einfluss.

Pro steigendem Spenderaltersjahr steigt der Kreatininwert ein Jahr nach Transplantation um $0,017 \frac{mg}{dl}$. Untergewichtige haben ein Jahr nach Transplantation den geringsten Kreatininwert, bei adipösen Empfängern ist der Kreatininspiegel ein Jahr nach Transplantation um $0,201 \frac{mg}{dl}$ höher. Die Geschlechterkombination MF hat den besten Kreatininwert. FM mit einem Anstieg von $0,347 \frac{mg}{dl}$ im Vergleich zu FF den schlechtesten Kreatininwert. Es ergibt sich die Reihenfolge vom besten zum schlechtesten Kreatininwert von MF → FF → MM → MF.

4.4 Binäre logistische Regression einer ATN

Multivariant wurde der Einfluss der Variablen auf das Auftreten einer ATN analysiert. Die Akute Tubulusnekrose wird, bei sonst unveränderten Variablen, signifikant vom Spender- und Empfängeralter und den BMI- und Mismatch-Gruppen beeinflusst. Bei der bakteriellen Infektion muss man aufgrund des zeitlichen Verlaufs und der zuerst eintretenden ATN die Interpretation anpassen.

Mit jedem steigenden Spenderaltersjahr nimmt das Risiko einer ATN um 1,8% zu. Jedes steigende Empfängeraltersjahr ist in dieser Analyse protektiv für das Auftreten einer ATN. Adipöse Empfänger haben ein 2,1fach erhöhtes Risiko, präadipöse Empfänger ein 1,7fach erhöhtes Risiko einer ATN. Ein signifikant höheres Risiko einer ATN haben die HLA-Mismatch-Gruppen 3, 4 und 5 gegenüber der Gruppe 0. Das Risiko steigt auf mindestens das 2,7fache an. Das Auftreten einer ATN beeinflusst signifikant das Auftreten einer bakteriellen Infektion.

Table 74: Binäres Regressionsmodell des Ereignisses einer ATN

Referenzkategorie: BMI-Gruppen:2 HLA-Mismatch-Gruppen:0 Sex-Match:FF
ATN: 0 bakterielle Infektion:0

	OR	lower CI	upper CI	p-Wert
(Intercept)	0,118	0,040	0,338	<0,001***
DonALTER	1,018	1,003	1,032	0,016*
EAlter	0,978	0,961	0,996	0,017*
BMI Gruppen				0,001***
1	0,325	0,050	1,219	0,148
3	1,745	1,177	2,593	0,006**
4	2,096	1,205	3,633	0,008**
Mismatch-Gruppen				0,032*
1	1,690	0,709	3,976	0,230
2	1,854	0,937	3,767	0,081
3	2,702	1,437	5,282	0,003**
4	2,879	1,450	5,892	0,003**
5	2,777	1,337	5,921	0,007**
6	1,747	0,617	4,753	0,28
Sex-Match				0,207
FM	1,455	0,822	2,628	0,204
MF	1,398	0,749	2,642	0,296
MM	1,824	1,041	3,268	0,039*
bakt. Infektion: 1	2,894	1,814	4,644	<0,001***

5 Information Gain

Um eine Rangfolge der Variablen zu generieren, wurde die Komplexitätszunahme mit dem Informationsgehalt der Einflussvariablen verglichen.

Je weiter im negativen Bereich der Wert des AIC ist, desto wichtiger ist die Variable für das Modell. Positive Werte verschlechtern die Aussagekraft des Modells.

Anhand der vorherigen Auswertungen kann die Interpretation angeschlossen werden.

5.1 Empfängerüberleben

Das Empfängeralter bietet den größten Informationsgewinn im Vergleich zur Modellkomplexität. Also wird in gewisser Weise das Empfängerüberleben hauptsächlich vom Alter des Empfängers bei Transplantation beeinflusst. Ebenso zeigt das Auftreten einer ATN eine Relevanz. BMI, bakterielle Infektion und Spenderalter beeinflussen das Modell nahezu nicht, während das HLA-Mismatch und die Geschlechterkombination das Modell verschlechtern.

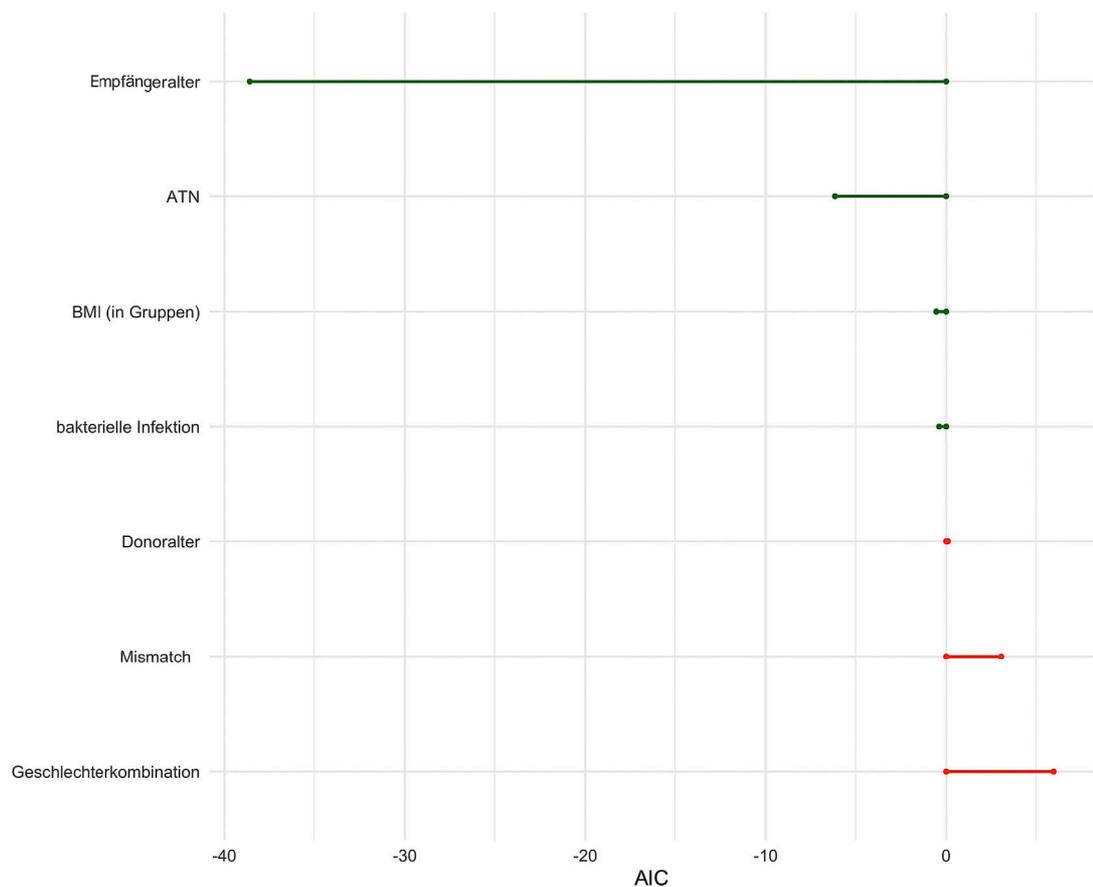


Abbildung 50: Information Gain: Empfängerüberleben

5.2 Transplantatversagen

Abbildung 51 zeigt die Rangfolge der Variablen für das Transplantatversagen.

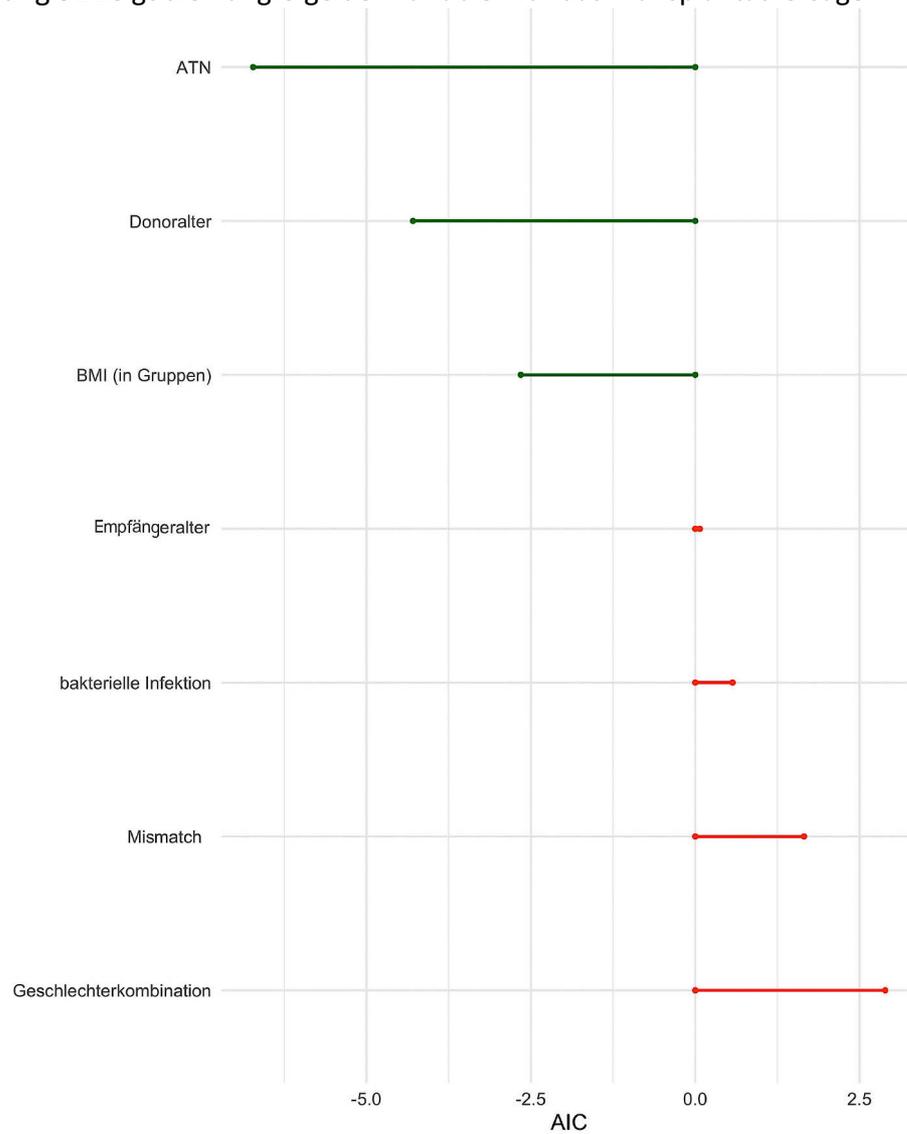


Abbildung 51: Information Gain: Transplantatversagen

Analog zum vorherigen Information Gain ist das Auftreten einer ATN die wichtigste Einflussvariable auf das Transplantatversagen, gefolgt von Spenderalter und BMI. Empfängeralter, bakterielle Infektion, HLA-Mismatch und Geschlechterkombination verschlechtern die Vorhersage des Modells.

5.3 Transplantatfunktion

Die Rangfolge der Variablen für die Transplantatfunktion zeigt Abbildung 52.

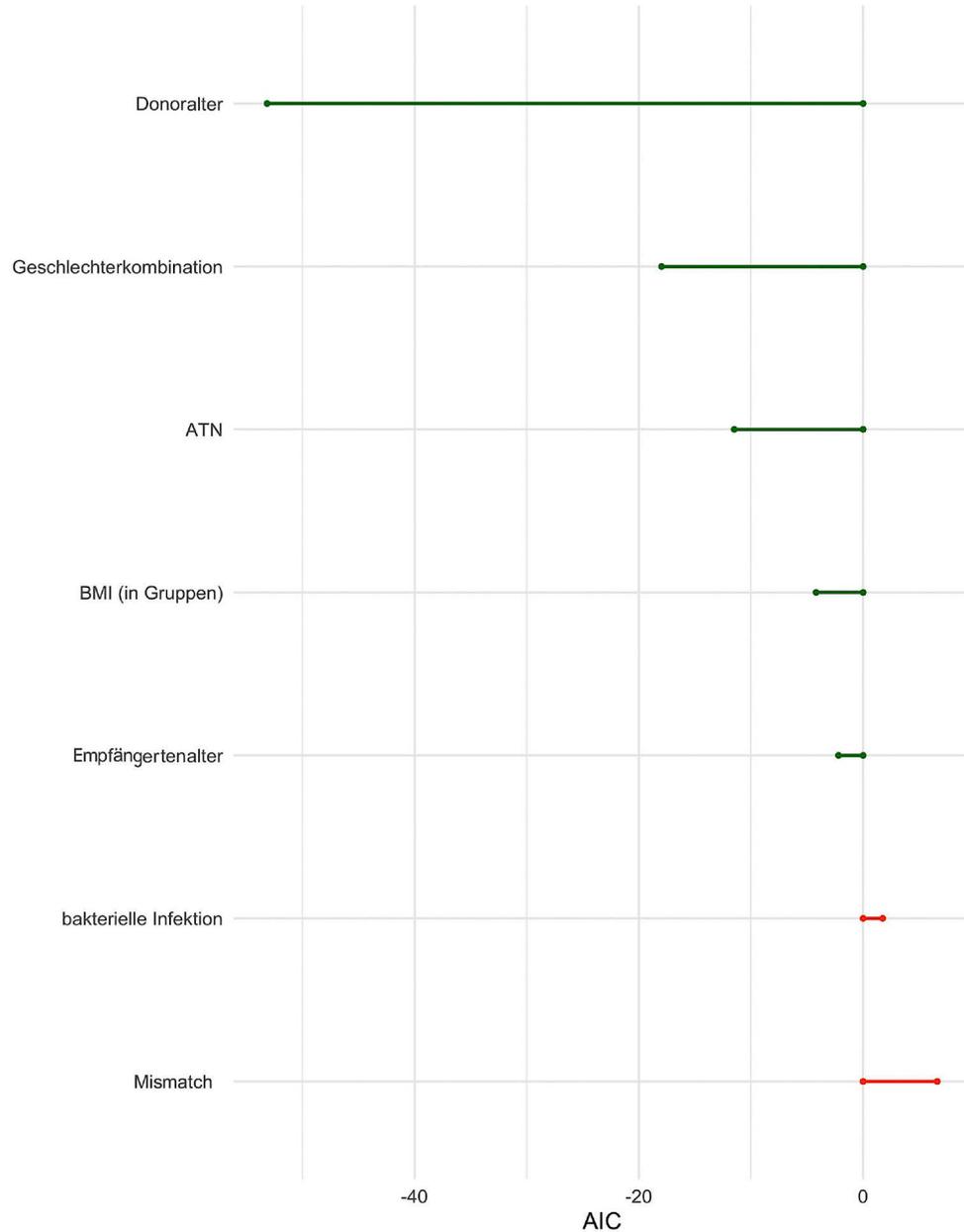


Abbildung 52: Information Gain: Transplantatfunktion

Das Spenderalter beeinflusst wesentlich die Transplantatfunktion. Auf dieses folgt die Geschlechterkombination, ATN, BMI und Empfängeralter. Das HLA-Mismatch verschlechtert das Modell.

5.4 ATN

In welcher Rangfolge der Variablen das Auftreten einer ATN beeinflusst wird, zeigt Abbildung 53.

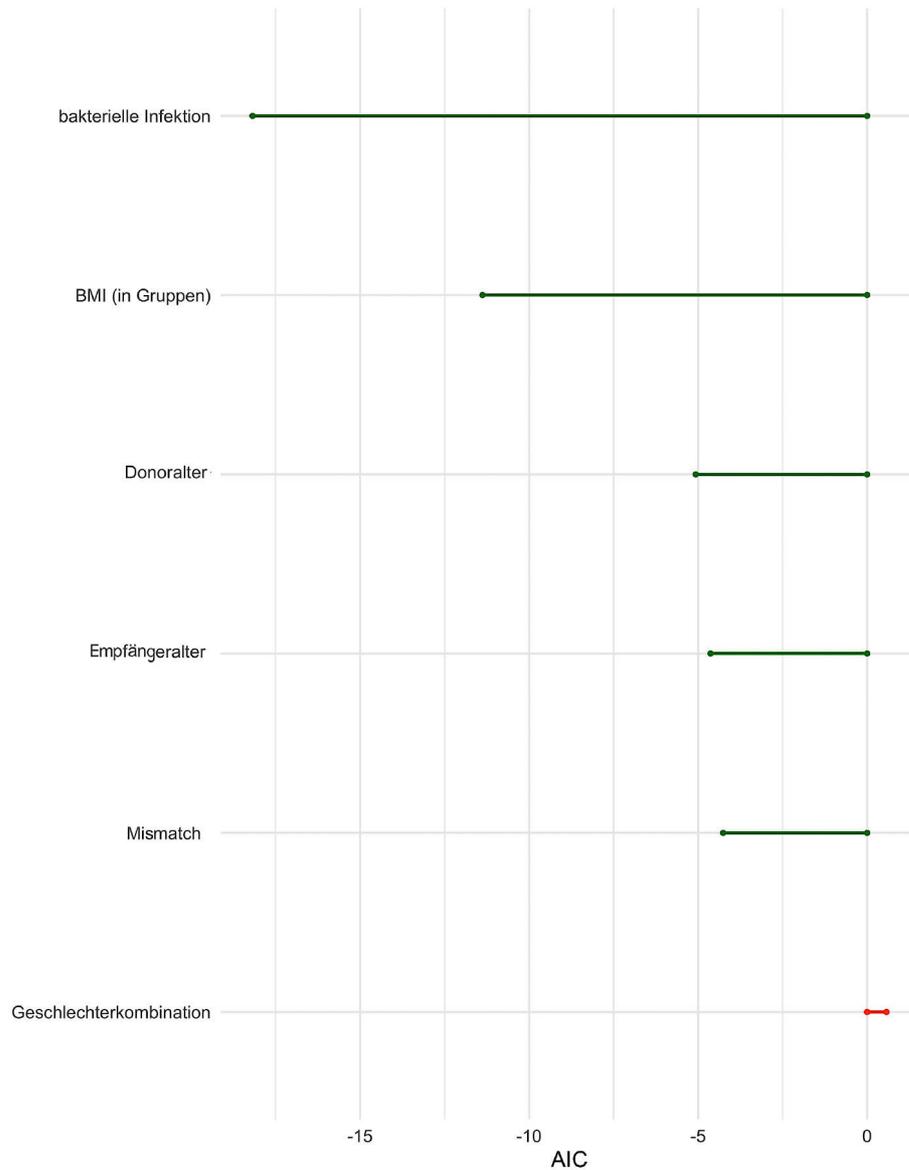


Abbildung 53: Information Gain: Ereignis einer ATN

Die ATN wird vor allem durch den BMI des Empfängers vor Transplantation beeinflusst, gefolgt vom Spender und Empfängeralter und dem HLA-Mismatch.

Die Geschlechterkombination verschlechtert das Modell. Bei der bakteriellen Infektion muss die Interpretation aufgrund des zeitlichen Verlaufes angepasst werden.

6 Diskussion

Die Ergebnisse der statistischen Auswertung werden im Folgenden diskutiert und in den Zusammenhang mit anderen Veröffentlichungen gesetzt.

6.1 Datenerhebung, Patientenkollektiv, Statistik

Die Datenerhebung umfasst die postmortalen Nierentransplantationen am Klinikum Großhadern in München im Zeitraum vom 01.01.2005 bis einschließlich 30.11.2016. Mit 654 Empfängern startete die retrospektive Datenanalyse einer „single-Center-Studie“.

Nach Anwendung der Ausschlusskriterien blieben der retrospektiven Analyse mit 632 Patienten noch 91,2% aller postmortalen Transplantationen erhalten.

Für die Auswertungen wurden keine eigenen Untersuchungen durchgeführt. Die erhobenen Kriterien richteten sich nach routinemäßig erhobenen Daten vor und nach der Transplantation.

Eine Beobachtung fünf Jahre nach Transplantation wurde nicht explizit durchgeführt. Der Mittelwert der Nachbeobachtungszeit von 4,42 (SD 3,08) Jahren und ein Median von 4,05 [1,53; 6,75] Jahren zeigt aber vergleichbare Werte.

Beim Vergleich mit anderen Studien wurden hier verstärkt Kaplan-Meier-Kurven und Werte drei und fünf Jahre nach Transplantation verglichen.

Das mediane Empfängeralter von 56,0 [46,0; 65,0] Jahren ist mit anderen Zentren vergleichbar^{39,40}. Mit 63,4% männlichen Empfängern wird deutlich, dass weiterhin mehr Männer nierentransplantiert werden als Frauen. Dies zeigen auch andere Studien⁴⁰⁻⁴². Hier variiert die Anzahl an männlichen Empfängern zwischen 62%⁴² und 66,1%⁴⁰.

Gründe können eine vermehrte Inzidenz von Nierenerkrankungen im Endstadium bei Männern aufgrund von vermehrten Vorerkrankungen wie Diabetes mellitus, Hypertonus, Arteriosklerose, Dyslipidämie und vermehrtem Nikotinabusus sein^{43,44}.

Frauen scheinen eine niedrigere Inzidenz an terminaler Niereninsuffizienz zu haben (38%) und unterliegen keiner Diskriminierung bzgl. des Zugangs zu Transplantationen⁴⁵.

Mit insgesamt 20,3% verstorbenen und 79,7% lebenden Empfängern zeigt die Studie vergleichbare Ergebnisse mit der Literatur^{20,26}. Frei et al. zeigen mit über 3000 Studienteilnehmern Überlebensraten fünf Jahre nach Transplantation zwischen 60% und 74%²⁰. Bei Giessing et al. liegt, mit einer deutlich kleineren Vergleichsgruppe von

56 Studienteilnehmern, die Empfängerüberlebensrate drei Jahre nach Transplantation bei 55% bis 81%²⁶.

In der Gruppe der verstorbenen Empfänger findet sich eine mittlere Nachbeobachtungszeit von 3,61 (SD 2,98) Jahren. Die meisten der verstorbenen Empfänger sind innerhalb der ersten drei Jahre nach Transplantation verstorben.

Bei 25,1% der Transplantate wurde ein Transplantatversagen festgestellt. Dies ist, betrachtet über den gesamten Nachbeobachtungszeitraum von 11,54 Jahren, ein zufriedenstellender und mit anderen Studien vergleichbarer Wert^{20,26,46}. Verglichen wurden unsere mittlere Nachbeobachtungszeit und Abbildung 6 mit dem Dreijahres- und Fünfjahres-Transplantatüberleben. Frei et al. zeigen nach fünf Jahren ein Transplantatüberleben zwischen 47% (ESP) und 64% (any for old)²⁰. Dieses Ergebnis ist vergleichbar mit unserer Abbildung und beruht vermutlich auf einer größeren Studienpopulation. Bei Giessing et al. wird drei Jahre nach Transplantation ein Transplantatüberleben zwischen 86% und 87% ermittelt²⁶. Mit 140 Studienteilnehmern und 70-85% Transplantatüberleben zeigt Fritsche et al. drei Jahre nach Transplantation ähnliche Werte wie Giessing et al. und stimmt mit unseren Werten überein⁴⁶. Kuhlmann gibt eine Halbwertszeit der Nierentransplantate von 13,8 Jahren an⁴⁷. Dies ist mit Abbildung 6 ebenfalls vereinbar.

Mithilfe der Werte aus Tabelle 3 lässt sich eine Interpretation in Bezug auf die Zeit vornehmen. Die mittlere Nachbeobachtungszeit in der Gruppe der Empfänger mit Transplantatversagen beträgt 2,68 (SD 2,85) Jahre. Dies spricht für eine Häufung des TX-Versagens innerhalb der ersten zwei Jahre nach Transplantation. Dies bestätigt sich durch die Auswertung der Daten aus Tabelle 10. 41,5% aller Transplantatversagen ereignen sich im ersten Jahr nach Transplantation. Verglichen mit anderen Studien und deren Ergebnissen zum Einjahresüberleben des Transplantats zeigt sich in unserer Studie mit 10,44% Versagen ein gutes Transplantatüberleben im ersten Jahr. Die anderen Studien weisen zwischen 10% und 20% Transplantatversagen im ersten Jahr auf^{20,26,46}.

Die BMI-Verteilung besteht aus 3,2% untergewichtigen, 48,7% normalgewichtigen, 35,8% präadipösen und 12,3% adipösen Empfängern. Eine Analyse des Statistischen Bundesamtes vom Jahr 2017 zeigt eine ähnliche Verteilung des BMI in der deutschen Gesamtbevölkerung⁴⁸.

Die Glomerulonephritiden stellen mit Abstand die größte Gruppe der zugrundeliegenden Nierenerkrankungen dar. In dieser Gruppe werden allerdings auch die häufigsten nephrologischen Erkrankungen zusammengefasst.

Die Empfänger unseres Kollektivs erhielten zumeist ihr erstes Transplantat (80,5%). 19,5% der Empfänger wurden vor 2005 schon einmal transplantiert. Ein Einschluss dieser Empfänger könnte als Schwäche bezeichnet werden, da eine vorbestehende Immunsuppression der ersten Transplantation sowie der Umgang mit körperfremdem Material einen gewissen Stressfaktor darstellen und eine stattgefundene Immunisierung negative Auswirkungen auf die jetzige Transplantation haben könnte³⁵.

Die Statustabelle Tabelle 5 lässt ein zunehmendes Transplantatversagen mit höherer Anzahl vorheriger Transplantationen erkennen. Dies zeigt auch die Collaborative Transplant Study⁴⁹. Hier wird bei einem Studienkollektiv von über 200.000 Patienten eine deutliche Zunahme des Transplantatversagens mit jeder zusätzlichen Transplantation deutlich⁴⁹.

Da es sich um eine vorbestehende Nierentransplantation und keine Transplantation in einem anderen Organsystem handelt und wiederholte Transplantationen bei Nieren üblicherweise vorkommen, wurden diese Empfänger dennoch eingeschlossen. Dies findet sich auch in anderen Studien wieder⁴².

Eine mediane Wartezeit von der erster Dialyse bis zur Transplantation von 6,10 [3,70; 7,92] Jahren wird auch in anderen Studien für Deutschland ermittelt^{3,4}.

Die HLA-Mismatch Verteilung (Kapitel 2.4.1.5) zeigt, dass das beste Match von 0, mit vollständiger Übereinstimmung der untersuchten HLA-Antigene, bei 15,3% erreicht wird. Die HLA-Mismatch Gruppen 2 bis 5 verzeichnen die größte Anzahl an Patienten. Das Match der Gruppe 6, keine Übereinstimmung der untersuchten HLA-Antigene, beträgt mit 30 Personen ähnlich wie Gruppe 1 mit 48 Personen eine sehr geringe Anzahl. Dies könnte in den weiteren Auswertungen dazu führen, dass Ergebnisse nicht als signifikant gelten, obwohl sie einen reproduzierbaren Einfluss aufweisen. Opelz et al. zeigen eine ähnliche Verteilung. Bei über 177000 Patienten zeigen mit 9% weniger Empfänger ein HLA-Mismatch von 0, die größten Gruppen zeigen ein Mismatch von 2 und 3 mit 24% und 29% auf. Gruppe 5 und 6 sind nur gering vertreten⁵⁰.

Eine niedrige HLA-Antikörperimmunisierung wird für eine Transplantation bevorzugt⁵¹. Eine fehlende Übereinstimmung der Antigene beeinflusst die Abstoßungsreaktion und den Transplantatverlust maßgeblich^{30,52}. Dies lässt sich auch anhand der Graphik von Eurotransplant aus dem Jahr 2011 erkennen.

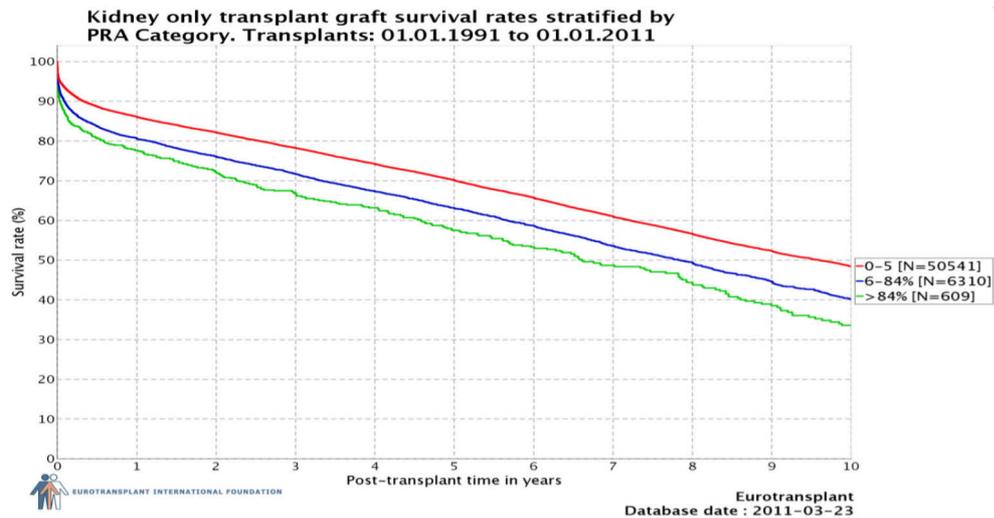


Abbildung 54 Transplantatüberleben bei präformierten Antikörpern, Bildquelle⁶

Die Schädigung des Transplantats erfolgt durch Anlagerung von Komplementfaktoren und Antikörpern am Endothel des Empfängerorgans. Dies führt zu einer vaskulären Abstoßungsreaktion⁵³. 65,2% der Empfänger waren nicht immunisiert, 27,2% immunisiert und nur 7,6% hoch immunisiert.

In unserer Auswertung wird die verzögerte Funktion des Transplantats als Akute Tubulusnekrose bezeichnet. Eine Vergleichbarkeit der ATN ist nur bedingt möglich, da es für ATN oder verzögerte Transplantatfunktion keine einheitliche Definition gibt. Wir definierten die ATN mit mehr als einer Dialyse in den ersten 7 Tagen, da kurz nach der Operation oft eine einmalige Dialyse benötigt wird, um Schadstoffe zu eliminieren und dem Transplantat einen leichteren Beginn zu ermöglichen. 32,6% unserer Transplantate weisen eine ATN auf.

Bodingbauer et al. definierten ATN ebenfalls mit mindestens zwei Dialysebehandlungen. Sie weisen eine nahezu übereinstimmende Häufigkeit einer ATN mit 29% und 32% auf⁵⁴. Frei et al. und Fritsche et al. definieren eine ATN als mindestens eine Dialysebehandlung in der ersten Woche postoperativ^{20,46}, stimmen mit der Häufigkeit aber überein (bei 140 Patienten 27,5% und 35,2%⁴⁶ und bei über 3500 Patienten zwischen 29% und 36%²⁰). Eine Übereinstimmung in der Häufigkeit des Auftretens trotz unterschiedlicher Definition könnte an einer späteren ersten Dialyse von Frei et al. und Fritsche et al. in der ersten Woche liegen. In unserer und in mit uns übereinstimmenden Analysen hat frühzeitig eine weitere Dialyse innerhalb der ersten 24 bis 72 Stunden stattgefunden. Adekoya et al. detektieren bei 112 Patienten mit 40,2% ein höheres Auftreten, wobei hier nicht genauer auf die Häufigkeit einer Dialyse für die Definition eingegangen wird⁴⁰.

Weiterhin muss beachtet werden, dass die Indikation zur Dialysebehandlung postoperativ im Ermessen des Arztes liegt. Eine Objektivierung ist somit erschwert.

Infektionen während des stationären Aufenthalts nach Transplantation wurden bei 172 Empfängern festgestellt. Die bakteriellen Infektionen umfassen hierbei mit 57% den größten Anteil.

Mit Hilfe des Kreatininwertes ein Jahr nach Transplantation sollte die Transplantatfunktion ein Jahr nach Transplantation analysiert werden. Er soll ein Jahr nach Transplantation einen guten Vorhersagewert bzgl. der Aussagen des weiteren Transplantatüberlebens darstellen⁵⁵⁻⁵⁷. So zeigen Hariharan et al. bei über 105.000 Patienten, dass pro $1,0 \frac{mg}{dl}$ Kreatininwert-Steigerung im ersten Jahr nach Transplantation das Risiko eines Transplantatversagens um 63% steigt⁵⁵. Paraskevas zeigt anhand der Daten von über 1300 Patienten, dass ein Kreatininwert von über $2,0 \frac{mg}{dl}$ ein Jahr nach Transplantation in 50% der Fälle zu einem Transplantatversagen innerhalb der nächsten 10 Jahre führt, wohingegen ein Wert unter $2,0 \frac{mg}{dl}$ zu 65% vermehrt mit einem Transplantatüberleben einhergeht⁵⁶.

Die Tabelle 10 zeigt, dass innerhalb des ersten Jahres nach Transplantation 10,4% aller Transplantate versagen. Andere Studien weisen zwischen 10% und 20% Transplantatversagen im ersten Jahr auf^{20,26,46,58}. Beim Transplantatversagen innerhalb des ersten Jahres handelt es sich um 41,5% aller Transplantatversagen. Durch das erhöhte Transplantatversagen im ersten Jahr nach Transplantation kann der Kreatininwert als Vorhersagewert für den weiteren Verlauf interpretiert werden^{55,59}. Dies wird durch unsere Studie bekräftigt. Allerdings kann dieser Wert vielfach diskutiert werden.

Das Kreatinin ist abhängig von der Muskelmasse. Dies kann zur Verfälschung des Wertes und somit zu Fehlinterpretationen der Nierenfunktion führen.

Fälschlich hohe Werte sind außerdem bei erhöhter Glucose, Ketonkörpern, einer hohen Proteinzufuhr, schwerer körperlicher Arbeit und, wie oben erwähnt, hoher Muskelmasse mit Supplementation von Kreatinin bei Kraftsportlern möglich⁶⁰. Fälschlich niedrige Werte resultieren demnach aus Untergewicht und geringer Muskelmasse.

Das führt in der Regel dazu, dass Frauen per se einen niedrigeren Kreatininwert besitzen als Männer und Untergewicht eine Nieren- oder Transplantatinsuffizienz verschleiern kann. Da ein Anstieg des Serumkreatinins erst bei Reduktion der glomerulären Filtrationsrate von mehr als 50% auftritt, gibt es einen kreatininblinden Bereich⁶⁰. Ein guter Kreatininwert schließt eine eingeschränkte Nieren-/Transplantatfunktion nicht aus.

Dennoch wurde dieser Wert, als routinemäßig erhobener Nierenfunktionsparameter, gewählt, da die Dokumentation sehr zuverlässig war. Ein Transplantatverlust wurde von uns nicht anhand des Kreatininwertes, sondern anhand einer erneuten

Dialysepflichtigkeit festgelegt. Im Rahmen der BMI-Auswertung wurden durch die Errechnung der GFR mittels Cockcroft-Gault-Formel Einflussfaktoren wie das Gewicht eliminiert.

In die Auswertung der Transplantatfunktion gingen 85,76% des Kollektivs ein.

Bei 90 Empfängern war kein Kreatininwert ein Jahr nach Transplantation zu erheben. Diese Zahl setzt sich aus Transplantatversagen (66) und Tod vor Transplantatversagen (18) innerhalb des ersten Jahres nach Transplantation zusammen. Bei sechs Empfängern war kein Wert im Aktenstudium auffindbar.

Die Gründe des Transplantatversagens liegen in fast gleichen Teilen bei kardiovaskulären Ereignissen, einer „primären nonfunction“, chronischem Transplantatversagen und Multiorganversagen bzw. anderen Ursachen. Infektionen scheinen hierbei eine untergeordnete Rolle zu spielen (Abbildung 9).

Die Gruppeneinteilung des Kreatininwertes erfolgte anhand der klinisch relevanten Funktion der Transplantate und wurde folgendermaßen definiert: Ein Kreatininwert $\leq 1,2 \frac{mg}{dl}$ spricht für eine sehr gute, $1,3-1,6 \frac{mg}{dl}$ für eine gute, $1,7-2,0 \frac{mg}{dl}$ für eine ausreichende und über $2,0 \frac{mg}{dl}$ für eine schlechte Transplantatfunktion.

Deutlich wird anhand der Abbildung 10, dass ab einem Kreatininwert von $\geq 2,1 \frac{mg}{dl}$ das Risiko eines Transplantatversagens steigt. Dies zeigt, wie oben erwähnt, auch eine Studie von Parakaveas et al⁵⁶. Somit stellt sich die Frage, ob bei Kreatininwerten ab $1,5 \frac{mg}{dl}$ eine Anpassung der Immunsuppression vollzogen werden soll, um die Funktion der Niere auf einem guten Level zu erhalten und ggf. ein längeres Transplantatüberleben zu ermöglichen^{59,61,62}.

Chronisches Transplantatversagen, definiert als Versagen ab dem 27. Tag nach Transplantation, war der häufigste Grund des Transplantatversagens mit 49,4%. Hierbei spielen meist immunologische Prozesse eine Rolle, die zu Endothelschäden der Nierentubuli, der Gefäße, des Interstitiums und im Verlauf zu Fibrose führen^{38,63}.

Die „primäre nonfunction“ wurde definiert als ATN in Verbindung mit einem Transplantatversagen. Es bestand die Notwendigkeit mehrerer Dialysen innerhalb der ersten Woche nach TX und es kam zu keiner Funktionsübernahme durch das Transplantat im Verlauf.

Mit 38,3% stellten kardiovaskuläre Ursachen die häufigste Todesursache des Empfängers dar. Dies deckt sich mit der Gesamtbevölkerung Deutschlands. Laut dem statistischen Bundesamt waren 37,2% aller Todesursachen im Jahr 2017 kardiovaskulären Ursprungs⁶⁴.

Die hohe Rate von 21,1% an zum Tode führenden Infektionen beruht am ehesten auf der Schwächung des Immunsystems durch die entsprechende Immunsuppression zur Verhinderung einer Transplantatabstoßung³⁵.

Bei den Spendern spendeten mehr Männer (53,2%) als Frauen (46,8%) eine Niere. Andere Studien verzeichnen einen Überschuss an weiblichen Spendern z.B. bei 112 Patienten mit 52,7% in der Studie von Adekoya et al.⁴⁰. Frauen haben meist eine höhere Lebenserwartung und werden im Verlauf durch vermehrte cerebrovaskuläre Ereignisse potentielle Spender⁶⁵. Dies führt gerade im ESP oft zu weiteren Problemen, da vor allem weibliche Spendernieren auf männliche Empfänger transplantiert werden. Diese Problematik wird in Kapitel 6.3 genauer beleuchtet. Das relativ junge mediane Spenderalter von 57,0 [46,0; 67,2] Jahren könnte eine Erklärung für die annähernd gleiche Geschlechterverteilung liefern.

Eine postmortale Spende ist nur unter der Voraussetzung des Hirntods in Deutschland möglich. „Der Hirntod wird definiert als Zustand der irreversibel erloschenen Gesamtfunktion des Großhirns, des Kleinhirns und des Hirnstamms. Dabei wird durch kontrollierte Beatmung die Herz- und Kreislauffunktion noch künstlich aufrechterhalten“⁶⁶. Diesem Hirntod gehen verschiedene Todesursachen voraus^{15,67}. Intracerebrale Blutungen (28,3%) und Blutungen im Subarachnoidalraum (26,1%) stellen die häufigsten Todesursachen dar. Das Schädelhirntrauma ist mit 18,5% eine weitere wichtige Todesursache des Spenders. Diese Verteilung spiegelt auch der DSO Bericht wider⁵¹.

Der Kreatininwert des Spenders vor Transplantation soll vor allem dem Transplantationszentrum einen Anhaltspunkt für die Funktion des Transplantats liefern.

Die kritische Betrachtung des Kreatininwertes erfolgte bereits bei der Diskussion des Empfängerkreatinins ein Jahr nach Transplantation.

Die Abbildung 14 zeigt, dass der Wert des Spenderkreatinins in unserer Auswertung keinen Einfluss auf den Status des Transplantates aufweist. Allerdings wurden wenige Transplantate mit einem Spenderkreatininwert von $\geq 2,0 \frac{mg}{dl}$ transplantiert. Hier würden sich weitere Studien anbieten. Ob man einem Empfänger ein Transplantat mit weitaus höherem Kreatininwert transplantieren sollte, muss diskutiert werden. Der Empfänger ist neben Operationsrisiken auch den Konsequenzen der Immunsuppression ausgesetzt. Des Weiteren spricht ein erhöhter Kreatininwert für eine abgeschwächte Nierenfunktion. Das Transplantat sollte eine möglichst lange und gute Funktion aufweisen. Somit ist eine Transplantation einer Niere mit derartig hohen Kreatininwerten für Patienten mit der Chance auf funktionsfähigere Transplantate auch in Studien schwer vertretbar.

Für potentielle Empfänger, die durch das Transplantationsgesetz keine Chance auf eine Transplantation haben (nicht kurativ behandelbare bösartige Erkrankung⁶⁸), wäre dies ggf. die einzige Option auf eine Transplantation. Die Aussagekraft daraus entstehender Studien wird dann von der Haupterkrankung abhängen.

Die kalte Ischämiezeit bezeichnet das Zeitintervall zwischen Abklemmen der Aorta beim Spender und vor Reperfusion des Organs im Empfänger⁶⁹. Das Transplantat befindet sich hierbei außerhalb des Körpers in gekühlter Transportflüssigkeit. Zu dieser Zeit unterliegt die Niere, da sie ohne sauerstoffhaltige Perfusion ist, einer Ischämie. Diese Zeit sollte so kurz wie möglich gehalten werden, um das Risiko einer nichtimmunologischen Schädigung des Transplantats zu minimieren⁷⁰. Die Transplantation sollte spätestens 36 Stunden nach Entnahme erfolgen⁶⁹.

Unsere Daten zeigen, dass 95% der Transplantate eine kalte Ischämiezeit unter 24 Stunden aufweisen. Johnson et al. zeigen, dass ab 21 Stunden kalter Ischämiezeit das Risiko für ein Transplantatversagen um 4% pro Stunde steigt⁷¹.

6.2 Alter der Spender und Empfänger

6.2.1 Stetiges Alter

Wie in der Einleitung erwähnt, steigt das Spenderalter im Eurotransplant-Raum immer weiter an. Nieren, die vor ca. 25 Jahren aufgrund des Spenderalters abgelehnt wurden, werden heute transplantiert. Auch Spendernieren von über 70-jährigen sind mit gutem Ergebnis für ausgewählte Empfänger transplantierbar⁷².

Studien zeigen, dass das Spenderalter einer der Haupteinflussfaktoren auf das Transplantatsergebnis ist⁷³⁻⁷⁶. Ebenso verhält es sich mit dem Empfängeralter⁷⁴⁻⁷⁷. Letzteres hat allerdings einen geringeren Einfluss⁷⁵.

Das Spender- und Empfängeralter wurde zu Beginn der Auswertung als stetiges Merkmal verwendet, um eine Verfälschung durch willkürliche Gruppeneinteilung zu verhindern und eine präzisere Auswertung zu erlangen.

Empfängerüberleben

Das Risiko des Empfängers zu versterben steigt pro Empfängeraltersjahr um 8,2%. Auch Neri et al. zeigen bei 452 Patienten, dass pro zunehmendem Empfängeraltersjahr das Risiko für das Versterben um 8,3% steigt⁴¹.

Die Todesursachen des Empfängers, die v.a. kardiovaskulär geprägt sind, zeigen, dass diese Ergebnisse für den „normalen“ Lebensweg sprechen.

Anders als erwartet fanden Hatamizadeh et al. heraus, dass das altersabhängige Risiko zu versterben in der Gruppe der transplantierten Empfänger geringer war als in der Normalbevölkerung⁷⁸. Verglichen mit der Altersgruppe von 15 bis 64 Jahren haben die Empfänger von 65 bis 74 und von über 75 Jahren einen relativen Risikoanstieg von 1,8 und 2,0. Die Normalbevölkerung hat hingegen einen geringeren Anstieg von 21,4 und 76,6⁷⁸. Eine häufigere medizinische Vorstellung, eine zügigere Therapie mit Antibiose und ein bewussterer Umgang mit der eigenen Gesundheit könnten hierfür

ausschlaggebend sein. Der Hauptgrund könnte die bessere gesundheitliche Verfassung sein, mit der eine Transplantation überhaupt möglich war⁷⁸.

Das Alter des Spenders zeigt nur univariant einen signifikanten Einfluss. Das Empfängeralter ist für das Empfängerüberleben ausschlaggebend.

Transplantatüberleben

Unsere Ergebnisse zeigen einen signifikanten Einfluss des Spenderalters auf das Transplantatversagen. Pro steigendem Spenderaltersjahr steigt das Risiko um 1,9%. Andere Studien wie Moers et al. detektieren mit einer Studienpopulation von 99.860 einen Risikoanstieg pro steigendem Altersjahr von 1%⁷⁹. Rao et al. zeigen mit 69.440 Patienten das gleiche Ergebnis⁷⁴.

Ein schlechteres Transplantatüberleben sowohl bei Spendern als auch bei Empfängern von über 65 Jahren zeigt Eurotransplant 2011 in Abbildung 55 und Abbildung 56⁸⁰. Hier wird das ESP Programm nicht ausgeschlossen, sodass gleichzeitig Spender und Empfänger über 65 Jahren eingegangen sein könnten und somit ein verstärkter Effekt vorliegt. Dies zeigt, dass das Transplantatüberleben sowohl von Spender- als auch von Empfängeralter abhängig ist.

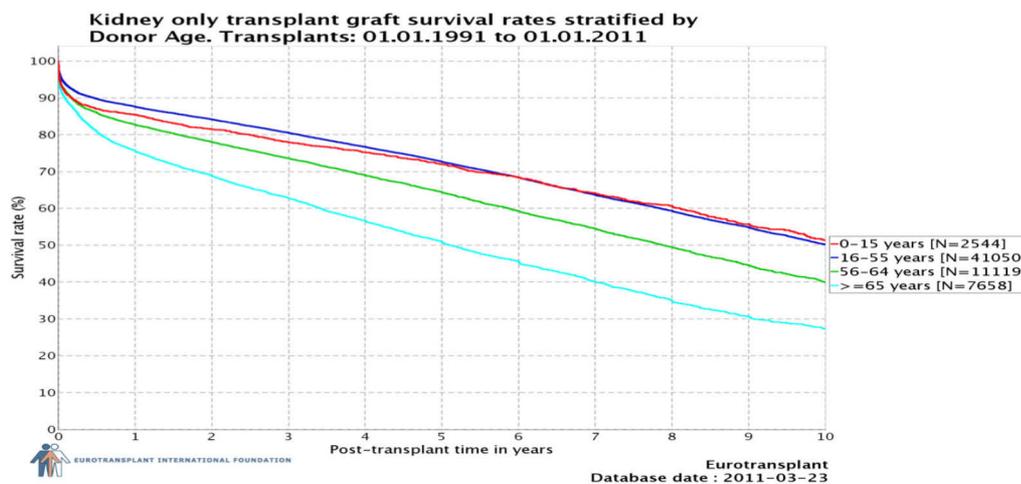


Abbildung 55: Transplantatüberleben abhängig vom Spenderalter, Bildquelle ⁸⁰

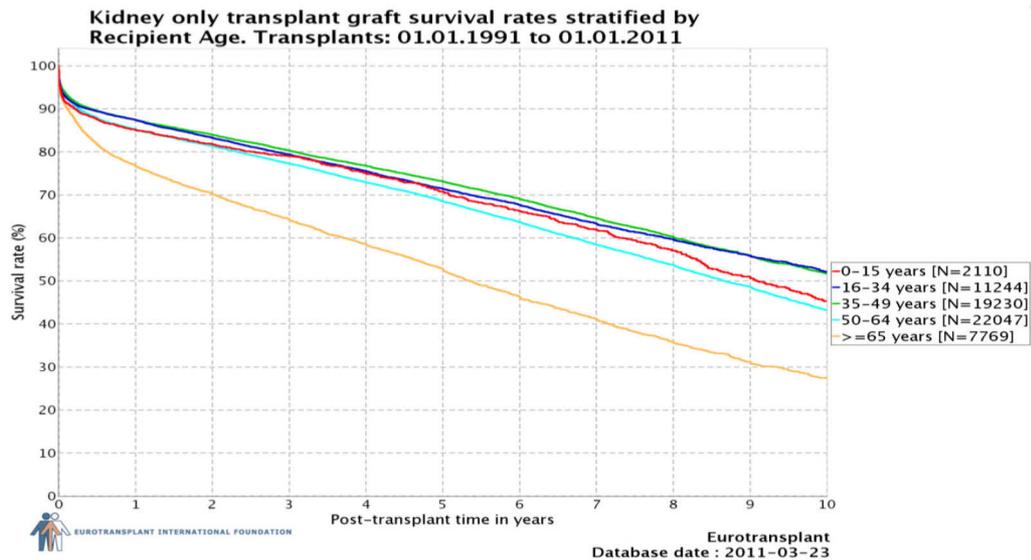


Abbildung 56: Transplantatüberleben abhängig vom Empfängeralter, Bildquelle ⁸⁰

Transplantatfunktion

Mit einem Kreatininanstieg um $0,018 \frac{mg}{dl}$ ein Jahr nach Transplantation pro steigendem Spenderaltersjahr zeigt das Donoralter einen signifikanten Einfluss. Das Spenderalter beeinflusst die Transplantatfunktion ein Jahr nach Transplantation und kann durch die gute Vorhersage des Kreatininwertes nach einem Jahr auch als Einflussvariable des zukünftigen Verlaufs gesehen werden⁵⁵.

Statistisch zeigt sich eine sehr geringe Abnahme ($-0,007 \frac{mg}{dl}$) des Kreatininwertes ein Jahr nach Transplantation pro steigendem Empfängeraltersjahr. Dieser Einfluss ist deutlich schwächer signifikant als das Spenderalter und die Veränderung des Kreatininwertes vernachlässigbar, da in unseren Daten Kreatininwerte nur mit zwei Nachkommastellen erhoben wurden. Anhand dieser Auswertung lässt sich ein stärkerer Einfluss des Spenderalters als des Empfängeralters ableiten.

Dies findet seine Berechtigung in der natürlichen Alterung der Organe, in diesem Fall der Niere. Anatomisch lässt sich eine Abnahme des Nierenparenchyms und eine Zunahme der Glomerulosklerose zeigen^{81,82}. Die Anzahl der Nephrone reduziert sich um ca. 35% zwischen dem 30. und dem 70. Lebensjahr⁸³. Somit verringert sich die Funktion der Niere. Die glomeruläre Filtrationsrate verringert sich ab dem 40. Lebensjahr um $1ml/min/1,73m^2$ pro Jahr⁸⁴. Weitere Veränderungen finden sich in den Gefäßen durch zunehmende Atherosklerose und eine Verringerung der endokrinen Synthese von Nierenhormonen wie z.B. Renin⁸⁵.

ATN

Das Ereignis einer ATN wird signifikant durch das Spenderalter beeinflusst. Hier steigt das Risiko mit jedem weiteren Spenderaltersjahr um 1,7%. Einen Einfluss des Spenderalters auf das Auftreten einer ATN zeigen auch andere Studien. Eine Studie aus Brasilien von Helfer et al. mit 346 Transplantationen zeigt mit einem relativen Risikoanstieg von 1,02 [1,0; 1,03] pro Spenderaltersjahr vergleichbare Werte⁸⁶.

Jushinskis et al. erkennen, dass das Auftreten einer ATN insbesondere signifikant mit dem Spenderalter über 60 Jahre einhergeht ($p=0,03$). Mit einer Odds Ratio von 2,05 [0,90; 4,65] pro steigendem Altersjahr hat das Auftreten einer ATN aber ebenfalls einen signifikanten Einfluss im Allgemeinen⁸⁷.

Gründe hierfür könnten in der Veränderung der Niere im Alter liegen, wie Mikroangiopathien und Atherosklerose. Auch die Todesursache des Spenders soll das Auftreten einer ATN beeinflussen. Cerebrovasculäre Ereignisse und Anoxie erhöhe das Risiko einer ATN⁸⁸. Weitere Einflussfaktoren wie Hypertonus und verlängerte kalte Ischämiezeit beeinflussen das Auftreten einer ATN ebenfalls^{88,89}. Studien haben ein Scoresystem getestet, um das Auftreten einer ATN mit Informationen, die zum Zeitpunkt der Transplantation vorhanden sind, vorherzusagen⁸⁸. Ziel wäre es, durch diese Scores entsprechend früh einschreiten zu können, Einflussfaktoren zu ändern, die Transplantation nicht durchzuführen oder eine Anpassung der Immunsuppression vorzunehmen^{88,90,91}.

Multivariant zeigt das Empfängeralter keinen Einfluss auf das Transplantatversagen und das Ereignis einer ATN. Diese Ergebnisse unterscheiden sich von anderen Studien. So erkennen z.B. Neri et al. bei einer Studie mit 452 Patienten einen signifikanten Einfluss des Empfängeralters auf das Transplantatversagen. Hier zeigt das Empfängeralter mehr Einfluss als das Spenderalter⁴¹. Diese unterschiedlichen Ergebnisse könnten am unterschiedlichen Patientenkollektiv liegen. Bei Neri et al. wurden lediglich Empfänger über 60 Jahre eingeschlossen⁴¹.

6.2.2 Spenderalter eingeteilt in fünf Gruppen

Eine Einteilung des Spenderalters in fünf Gruppen wurde vorgenommen, um eine Differenzierung in den Altersbereichen zu erlangen und ggf. Unterschiede zwischen den Gruppen zu verdeutlichen. Eine Vergleichbarkeit mit anderen Studien wird dadurch erleichtert. Die Einteilung richtet sich nach jungen Spendern mit <50 Jahren und wurde dann in Fünferschritten bis zu einem Alter von 75 Jahren gegliedert. Mangels ausreichend alter Spender wurden über 75-jährige Spender zusammengefasst.

Andere Studien beschränken sich auf ein Spenderalter über 60 oder über 70 Jahre^{42,73,92} oder differenzieren in zwei Spenderaltersgruppen unter 60 vs. über

60 Jahre^{73,92}. Unsere Auswertung versucht hier stärker zu differenzieren, um weniger Informationen zu verlieren.

Einen stetigen Prozess wie das Altern in Kategorien einzuteilen, spiegelt allerdings nicht den natürlichen Verlauf und somit auch nicht den Einfluss auf die Zielvariablen wieder. Des Weiteren lässt sich in Abbildung 15 (Seite 29) erkennen, dass 69% des Spenderkollektivs unter 65 Jahren sind. Dies kann im Folgenden zu einer Einschränkung der Beurteilbarkeit führen.

Empfängerüberleben

Es besteht eine Übereinstimmung zwischen der Auswertung mit stetigem und gruppiertem Alter hinsichtlich des Empfängerüberlebens. In der stetigen Analyse hatte das Spenderalter univariant einen signifikanten Einfluss. Dies bestätigt sich in der Analyse mit gruppiertem Alter.

Die Empfänger von Nieren unter 50-jähriger Spender zeigen ein signifikant geringeres Risiko zu versterben als Empfänger von 70- bis 74-jährigen und über 75-jährigen Transplantaten. Empfänger von 50- bis 64-jährigen Transplantaten haben ebenfalls ein signifikant geringeres Risiko als Empfänger von über 75-jährigen Transplantaten. Empfänger älterer Transplantate sind zumeist selbst in gehobenerem Alter. Es kommt damit zu vermehrtem Tod mit funktionierendem Transplantat. Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit Chavalidhamrong et al., die bei 9580 Patienten ein Fünfjahresüberleben der Empfänger von 70,7% bei der Spenderaltersgruppe von 50 bis 69 Jahren zeigen. Die Spenderaltersgruppe über 70 Jahre zeigt ein Empfängerüberleben von 58,2%⁹². Keith et al. fand bei 50.322 Patienten heraus, dass ab einem Spenderalter von 36 bis 40 Jahren das Empfängerüberleben zu sinken beginnt⁷⁶.

Transplantatüberleben

Das Spenderalter in Gruppen hat einen signifikanten Einfluss auf das Transplantatversagen ($p=0,028^*$). In der stetigen Altersuntersuchung findet sich ebenfalls eine Signifikanz. Der anschließende Post Hoc Test lieferte keine signifikanten Gruppenunterschiede. Dies könnte an der unterschiedlichen Anzahl der Empfänger in den jeweiligen Altersgruppen liegen. Die Recherche zu diesem Phänomen zeigt, dass unter idealen Bedingungen nach einer signifikanten Competing Risk Analyse ein signifikanter Post Hoc Test folgt. Unter normalen Studienbedingungen treten aber auch immer wieder Post Hoc Tests ohne Signifikanzen auf. Eine allgemein anerkannte Erklärung dieses Sachverhalts gibt es bisher nicht⁹³.

Andere Studien finden in der Kaplan-Meier Auswertung mit Altersgruppen ebenfalls signifikante Ergebnisse. So zeigt Collin et al. bei 192 Patienten in der Gruppe der unter 75-jährigen Spender ein 71,4% Transplantatüberleben drei Jahre nach Transplantation. Bei der Spenderaltersgruppe über 75 Jahre liegt es bei 64%¹⁹. Laging et al. erkennen bei 1821 Patienten in der Kaplan-Meier Analyse des Transplantatüberlebens

signifikante Unterschiede der Spenderaltersgruppen von 0 bis 39 Jahre, von 40 bis 59 Jahre und über 60 Jahre. Ihre Cox-Regression zeigt außerdem einen quadratischen Risikoanstieg für das Transplantatversagen ab einem Spenderalter von ca. 30 Jahren verglichen mit einem 20-jährigen Spender⁴². Ein Vergleich zwischen 9580 Patienten bei Chavalitdhamrong et al. postuliert ebenfalls einen signifikanten Unterschied des Spenderalters fünf Jahre nach Transplantation. Bei 50- bis 69-jährigen Spendern besteht ein Transplantatüberleben von 54,9%, bei über 70-jährigen Spendern sind es 44%. Hierbei handelt es sich aber lediglich um einen Zwei-Gruppen-Vergleich⁹².

Oppenheimer et al. zeigen bei 3365 Spendern und sieben Spenderaltersgruppen einen signifikanten Einfluss des Spenderalters auf das Transplantatüberleben. Die Gruppen sind in Zehnjahresschritten, mit unter 20 Jahren und über 70 Jahren als Rahmengruppen eingeteilt. Deutliche Unterschiede zeigen sich bei Spendern zwischen 30 bis 40 Jahren und 40 bis 50 Jahren, sowie zwischen 50 bis 60 Jahren, 60 bis 70 Jahren und über 70 Jahren. Unter 20 und 20 bis 30 Jahre weisen, ebenso wie 40 bis 50 Jahre und 50 bis 60 Jahre nur geringe Unterschiede auf⁷³. Zusammengefasst werden diese Ergebnisse in einem Review Artikel von Dayoub et al.⁹⁴.

Beachten muss man bei diesen Auswertungen auch das unterschiedliche Verständnis von „alt“ und die dementsprechende Altersgruppeneinteilung.

Transplantatfunktion

In Übereinstimmung mit der Analyse des stetigen Alters zeigt sich ein signifikanter Einfluss der Spenderaltersgruppen auf die Transplantatfunktion. Die Spendernieren unter 50 Jahren zeigen hier signifikant bessere Kreatininwerte ein Jahr nach Transplantation als alle anderen Gruppen. Des Weiteren haben die 50- bis 64-jährigen Spendernieren einen signifikant besseren Kreatininwert ein Jahr nach Transplantation als die über 75-jährigen Spendernieren.

Die Transplantatfunktion nimmt somit mit steigendem Spenderalter ab. Eine Erklärung hierzu findet sich in Kapitel 6.2.

Diese Erkenntnis zeigt, dass das Alter des Spenders neben dem Einfluss auf das Empfänger- und Transplantatüberleben auch einen signifikanten Einfluss auf die Funktion des Transplantats ein Jahr nach Transplantation hat. Durch den vorhersagenden Charakter des Kreatininwertes ein Jahr nach Transplantation lässt dies des weiteren Rückschlüsse auf den zukünftigen Verlauf zu. Das Spenderalter ist einer der wichtigsten Einflussfaktoren auf das Ergebnis nach Transplantation.

ATN

Die Spenderaltersgruppen haben keinen signifikanten Einfluss auf das Auftreten einer ATN. Dies unterscheidet sich von der stetigen Analyse. Denkbar ist ein Informationsverlust durch die Gruppeneinteilung. Betrachtet man die Tabelle 30, erkennt man, dass mit zunehmendem Spenderalter die Anzahl an ATN steigt.

6.3 Geschlechterkombination

Als Erstbeschreiber des Einflusses der Geschlechterkombination auf die Transplantation gilt Scott et al.^{65,95}. Da eine geschlechtsneutrale Transplantation oft nicht möglich ist und vorherige Studien sowie der klinische Alltag die Einflüsse der Kombination zeigen, analysierten auch wir den Einfluss der Geschlechterkombination.

In der Auswertung der Geschlechterkombination wurde Frau auf Frau (FF) als Referenzkategorie gewählt. Hierfür gab es keine statistischen oder medizinischen Gründe, es wurde vielmehr alphabetisch ausgewählt.

Empfängerüberleben und ATN

Die Geschlechterkombinationen beeinflussen das Empfängerüberleben und das Ereignis einer ATN nicht signifikant. Bzgl. des Empfängerüberlebens wird dies in einer Metaanalyse aus 29 Studien mit 747 Empfängern und insgesamt 765.753 Studienteilnehmern bestätigt⁹⁶. Keinen Einfluss auf eine ATN zeigen auch Zukowski et al. mit 230 Patienten. Hier findet sich nur ein signifikanter Einfluss in einem frühen Transplantatversagen⁹⁷. Eine Definition zur Abgrenzung der beiden Endpunkte wird nicht angegeben. Das Studienkollektiv fällt auch deutlich geringer aus als in unserer Analyse.

Transplantatüberleben

Das Transplantatversagen wird von den unterschiedlichen Geschlechterkombinationen in unserer Auswertung nicht signifikant beeinflusst. Betrachtet man den Graphenverlauf in Abbildung 18, erkennt man das geringste Risiko eines Transplantatversagens bei FF. Die Graphen von FM und MF verlaufen hier annähernd gleich und stellen die Kurven mit dem höchsten Risiko dar. Die MM-Kombination ordnet sich zwischen den Randgruppen ein.

Ein signifikant höheres Risiko für ein frühes Transplantatversagen zeigt laut Zukowski et al. bei einer Studienpopulation von 230 Patienten⁹⁷ die Transplantation von einem Mann auf eine Frau. Diese Kombination ist demnach die schlechteste Kombination. Diesem widerspricht die Metaanalyse von 29 Studien mit insgesamt 9022 Spendern, die ein längeres Transplantatüberleben bei männlichen Spendern verzeichnet⁹⁶. Weitere Reviewartikel, die auch Auswertungen der Collaborative Transplant enthalten, veröffentlichen, dass die Transplantation von einer Frau auf einen Mann als schlechteste Kombination anzusehen ist^{44,98}.

Die oben erwähnte Metaanalyse postuliert das geringste Risiko eines Transplantatversagens bei einer Mann-auf-Mann-Transplantation⁹⁶. Weibliche Spenderorgane scheinen nach diversen Studien ein höheres Risiko eines Transplantatversagens aufzuweisen. Dies zeigt die mehrfach erwähnte Metaanalyse⁹⁶. Gratwohl et al. zeigen in ihrer Analyse von 195.516 Patienten mit einer Hazard Ratio von 1,14 [1,11; 1,17]

ein deutlich höheres Risiko bei einer Transplantation mit einem weiblichen Spender⁹⁹. Dies findet sich auch bei Zeier et al.¹⁰⁰. Glyda et al. geben bei einer Studienpopulation mit 154 Nierentransplantaten das Fünfjahrestransplantatüberleben bei männlichen Spendern mit 71% und bei weiblichen Spendern mit 62,5% an⁷⁷.

Das Empfängergeschlecht zeigt laut der erwähnten Metaanalyse mit 9593 Empfängern keinen Einfluss⁹⁶.

Ein Grund für die unterschiedlichen Ergebnisse könnten die eher junge Spenderpopulation und die unterschiedliche Geschlechterverteilung v.a. der Empfänger sein (Kapitel 6.1).

Transplantatfunktion

Die Geschlechterkombination hat einen signifikanten Einfluss auf die Transplantatfunktion ein Jahr nach Transplantation. Aus der Auswertung ergeben sich folgende Schlussfolgerungen bzgl. der TX-Funktion: Die Kombination Frau auf Mann hat einen signifikant schlechteren Kreatininwert ein Jahr nach Transplantation als alle anderen Kombinationen. Männliche Empfänger haben signifikant schlechtere Kreatininwerte. Somit ist die Funktion ein Jahr nach Transplantation laut unserer Analyse bei weiblichen Empfängern besser als bei männlichen. Die Kombination MF zeigt die besten Kreatininwerte ein Jahr nach Transplantation, unterscheidet sich aber nicht signifikant von der FF-Kombination.

Glyda et al. zeigen bei 154 Nierentransplantaten ebenfalls den besten Kreatininwert in der Mann-auf-Frau-Kombination, den schlechtesten bei der Mann-auf-Mann-Kombination drei Jahre nach Transplantation. Ein Jahr nach Transplantation wurden keine signifikant besseren Kreatininwerte bei Transplantaten von männlichen Spendern erkannt. Der schlechteste Kreatininwert resultiert aus einer Frau-auf-Mann-Kombination mit $2,3 \frac{mg}{dl}$ ⁷⁷. Vereerstraeten et al. bestätigen die Ergebnisse bei 741 Transplantationen ein bis fünf Jahre nach Transplantation mit dem besten Kreatininwert bei einer Mann-auf-Frau-Transplantation (nach einem Jahr: 1,4mg/dl) und dem schlechtesten bei einer Frau-auf-Mann-Kombination (nach einem Jahr 1,8mg/dl)¹⁰¹.

Eine Transplantation einer weiblichen Spenderniere auf einen männlichen Empfänger bedingt eine deutlich schlechtere Funktion.

Betrachtet man nun alle Auswertungen bzgl. der Geschlechterkombination, lassen unsere Ergebnisse lediglich einen Einfluss auf die Transplantatfunktion ein Jahr nach Transplantation erkennen. Die erwähnten Studien beziehen sich vor allem auf das Transplantatüberleben, weniger auf die Funktion des Transplantats. Diese wird in den meisten Studien nicht explizit aufgenommen. Die Studien diskutieren kontrovers, welche Spender- und Empfänger-Kombination zu bevorzugen ist.

Versucht man, ein Fazit aus dem Transplantatüberleben und der Funktion des Transplantates zu ziehen, scheinen die Analysen darauf hinaus zu laufen, dass ein weiblicher Empfänger zu einer besseren Transplantatfunktion führt. Bzgl. des Transplantatüberlebens sind die Studien zu divergent, um eine Aussage zu treffen.

Es gibt verschiedene Gründe für obige Ergebnisse. Frauen und Männer unterliegen unterschiedlichen biologischen Prozessen. Sie unterscheiden sich im Hormonhaushalt, im Immunsystem, im Metabolismus und funktionellen Ausprägungen^{44,98,100}. Diese wirken sich auf die Transplantatfunktion und das Transplantatversagen aus¹⁰². Einflussfaktoren sind weiterhin das Missverhältnis der Größe und Masse der transplantierten Nieren zum Empfänger^{103,104}. Dies beinhaltet auch eine reduzierte Anzahl an Nephronen von weiblichen Spenderorganen, die zu einer schlechteren Funktion führen^{96,103}. Modlin et al. postulieren eine daraus entstehende Hyperfiltration und Hypertension, die im weiteren Verlauf zu einer Zerstörung der Nephrone führt und dadurch die Transplantatfunktion verschlechtert¹⁰⁵.

Einen weiteren Einflussfaktor stellen Sexualhormone dar^{65,106}. So bilden weibliche Sexualhormone eine Art Schutzfaktor gegen eine chronische Abstoßungsreaktion^{44,97,107}. Transplantate von weiblichen Spendern haben einen höheren Anteil an Antigenen. Dies könnte das bessere Ergebnis männlicher Transplantate erklären^{106,108}.

Einen weiteren Grund für das bessere Ergebnis von männlichen Transplantaten könnte die geringere Anfälligkeit männlicher Transplantate gegenüber der Nephrotoxizität der Immunsuppressiva sein¹⁰⁹. Der erhöhte Kreatininwert ein Jahr nach Transplantation bei männlichen Empfängern könnte an der Beeinflussung des Kreatininwertes (Kapitel 6.1) liegen.

6.4 Alter und Geschlechterkombination

Das Alter und die Geschlechterkombination wurden in der Auswertung zusammengeführt, um herauszufinden, ob das Alter die Geschlechterkombination beeinflusst. Hierbei ergaben sich keine wesentlichen neuen Informationen.

6.5 Kalte Ischämiezeit

Unsere Auswertungen zeigen keinen signifikanten Einfluss der kalten Ischämiezeit auf Empfängerüberleben, Transplantatversagen, TX-Funktion und Ereignis einer ATN. Dies könnte an der Kategorisierung liegen.

Weiterhin ist denkbar, dass keine signifikanten Ergebnisse zu evaluieren sind, da eine geringe Anzahl an Organen mit einer Ischämiezeit von mehr als 24 Stunden transplantiert wurde. Dies spricht für eine schnelle Transplantation und dadurch eine Minimierung nicht immunologischer Schädigungen.

Nach unseren Ergebnissen spielt die kalte Ischämiezeit somit keine signifikante Rolle und könnte im Vergabeprozess eine untergeordnete Rolle einnehmen. Da andere Studien signifikante Ergebnisse zeigen, sollten unsere Ergebnisse gerade aufgrund der geringen Anzahl an Transplantationen nach 24 Stunden kritisch hinterfragt werden. Adekoya et al. zeigen mit 112 Patienten und einem Mittelwert der kalten Ischämiezeit von 17,1 Stunden ebenfalls keinen Einfluss der kalten Ischämie auf das Transplantatüberleben⁴⁰. Dies unterscheidet sich von anderen Studien, die einen signifikanten Einfluss der kalten Ischämiezeit auf das Transplantatversagen und das Empfängerüberleben und die TX-Funktion postulieren. So zeigen Debout et al. bei einer Studie von 3839 Patienten für das Transplantatversagen eine Hazard Ratio von 1,013 und für das Empfängerversterben von 1,018. Dies bedeutet z.B., dass bei einer kalten Ischämiezeit von 30 Stunden ein fast 40% höheres Risiko eines Transplantatversagens besteht als bei 6 Stunden. Beachtet werden muss hier, dass 26,9% eine kalte Ischämiezeit von über 24 Stunden aufweisen¹¹⁰.

Die Reduzierung der kalten Ischämiezeit zu Lasten des HLA-Matches ist einer der zentralen Punkte des Eurotransplant Senior Programms. Durch eine Verkürzung der kalten Ischämiezeit sollen die Spendernieren von alten Spendern ein geringeres Risiko einer ATN haben und ein längeres Transplantatüberleben erzielen^{18,110,111}.

Kayler et al. zeigen in ihrer Vergleichsanalyse mit Transplantaten vom gleichen Spender in unterschiedliche Empfänger mit unterschiedlicher kalter Ischämiezeit, dass signifikant mehr ATN bei verlängerter kalter Ischämiezeit auftritt, aber keine Auswirkung auf das Transplantatversagen besteht. Bei 9082 Spendern zeigt schon die Differenz von einer Stunde kalter Ischämiezeit zwischen dem Spender und den unterschiedlichen Empfängern einen Risikoanstieg von 81% für ein ATN (OR 1,81, CI 1,7–2,0). Das Risiko steigt mit dem Anstieg der Differenz zwischen den Paaren. So wurden Differenzgruppen von ≥ 5 Stunden (OR 2,5, CI 2,3–2,9), ≥ 10 Stunden (OR 3,3, CI 2,7–2,9) und ≥ 15 Stunden (OR 4,4, CI 3,4–5,8) gebildet. Für alle Gruppen zeigt sich kein signifikanter Einfluss der Differenz in der kalten Ischämiezeit auf das Transplantatversagen¹¹².

6.6 Ereignis einer ATN

Das Auftreten einer ATN wird durch viele Faktoren beeinflusst und wird vielfach diskutiert. Die Fragestellung nach den Einflussfaktoren und ihre Diskussion ist Gegenstand dieser Arbeit und wird in den zugehörigen Kapiteln (Auswirkung auf ATN) erläutert und diskutiert.

Bei einer ATN handelt es sich um den Mangel an ausreichender Eigenfunktion, sodass die Niere nicht fähig ist, die anfallenden Schadstoffe zu eliminieren. Dies bedingt das ärztliche Eingreifen durch eine Dialyse. Findet mehr als eine Dialyse in der ersten Woche nach Transplantation statt, sprechen wir von einer ATN.

ATN ist oft assoziiert mit Nebenwirkungen der Medikation, Abstoßungsreaktionen und kardiovaskulären Ereignissen^{113,114}. Der Überblick über den Transplantatstatus zum Ende der Nachbeobachtungszeit zeigt Unterschiede zwischen den Gruppen mit und ohne Auftreten einer ATN.

Empfängerüberleben

Aus unseren Erkenntnissen lässt sich ein signifikanter Einfluss einer ATN auf das Empfängerüberleben zeigen. Ab ca. sechs Jahren nach Transplantation steigt das Risiko eines Versterbens bei Empfängern, bei denen eine ATN auftrat, deutlich. Ein Literaturvergleich von Yarlagadda et al. zeigt nach fünf Jahren noch keinen signifikanten Einfluss auf das Empfängerüberleben (RR 1,14 [0,94–1,39])¹¹⁵. Weiter wurde hier nicht beobachtet.

Transplantatüberleben und Transplantatfunktion

Kam es zu Beginn der Transplantation zu einer Akuten Tubulusnekrose hat dies zu einem 92,5% erhöhten Risiko eines Transplantatversagens geführt. Die Abbildung 26 zeigt den Transplantatverlust innerhalb des ersten Jahres nach Transplantation. Danach verläuft der Graph mit ATN annähernd parallel zum Graphen ohne ATN. Dies zeigt, dass das Auftreten einer ATN v.a. im ersten Jahr zu einem Transplantatversagen führt. Ein Langzeiteinfluss der ATN auf das Transplantatversagen ist nicht ersichtlich. Eine Reviewanalyse zeigt, dass mit einer maschinellen Perfusion während der kalten Ischämiezeit das Risiko eines Auftretens einer ATN vermindert und ein längeres Transplantatüberleben erzielt werden konnte¹¹⁶.

Das Ereignis einer ATN führt zur Verschlechterung des Kreatininwertes ein Jahr nach Transplantation. In diese Ergebnisse sind die Transplantate, die innerhalb des ersten Jahres nach Transplantation versagt hatten, nicht mehr einbezogen. Es lässt sich somit erkennen, dass auch die Funktion der verbliebenen Transplantate deutlich

schlechter ist. Diese schlechtere Funktion ist aber nicht zwingend mit einem Transplantatversagen assoziiert. Der Langzeiteinfluss der ATN zeigt sich durch die schlechtere Funktion.

Moreira et al. zeigen einen multivariaten Einfluss der ATN auf das Transplantatversagen mit einer Hazard Ratio von 2,30¹¹¹.

Ein weiterer Faktor einer schlechteren Transplantatfunktion, also eines höheren Kreatinins ein Jahr nach Transplantation, könnte auch an der schlechteren Funktion der Nieren vor Transplantation liegen. Diese könnten zu einem vermehrten Auftreten einer ATN führen und im Verlauf den schlechteren Kreatininwert mitverursachen¹¹¹.

ATN und Spenderalter

Da nach unseren Ergebnissen bei Spendernieren pro Spenderaltersjahr das Risiko einer ATN um 1,7% signifikant steigt, wurde untersucht, welchen Einfluss das Spenderalter weiterhin hat, wenn eine ATN vorliegt.

Das Spenderalter hat weiterhin univariant einen Einfluss auf das Empfängerüberleben (4,1% Risikosteigerung pro Spenderaltersjahr). In der Auswertung ohne ATN in Kapitel 3.1.1 zeigt sich hier univariant ein Einfluss von 2,2%.

Bei Auftreten einer ATN hat das Spenderalter einen vergleichbaren Einfluss auf die Transplantatfunktion ein Jahr nach Transplantation (Kapitel 3.1.3).

Zusammengefasst heißt dies, dass bei steigendem Spenderalter das Risiko einer ATN steigt. Ist eine ATN erst vorhanden, hat das Spenderalter den nahezu gleichen Einfluss auf das Transplantat wie ohne ATN. Dennoch haben dadurch Empfänger eines älteren Transplantats ein insgesamt höheres Risiko, denn eine ATN mit ihren Auswirkungen ist wahrscheinlicher und die Auswirkungen des Spenderalters werden nicht geringer, sondern bleiben gleich.

Verwiesen wird hier auf die Auswertung im Information Gain (s. Kapitel 5). Hier wurde versucht, eine Rangfolge der Einflussfaktoren auf die Zielvariablen zu verdeutlichen.

6.7 Body-Mass-Index

Patienten an der Dialyse, die einen hohen BMI besitzen, haben eine geringere Chance transplantiert zu werden^{117,118}. Manche Studien erkennen einen Überlebensvorteil der adipösen Patienten an der Dialyse, ein sogenanntes Übergewicht-Paradoxon¹¹⁹.

In der Regel überwiegt aber der Überlebensvorteil und die höhere Lebensqualität nach Transplantation für alle BMI-Gruppen^{120,121}. Einige Studien sprechen sogar von einer $\geq 50\%$ Risikoreduktion zu versterben^{121,122}.

Ein Einfluss des BMI sollte auch in unsere Studie evaluiert werden. Bedenken muss man, dass es sich hierbei um den BMI des Empfängers vor der Transplantation handelt. Ein Verlauf wurde, ebenso wie ein Spender-BMI, nicht mit einbezogen. Hoofvee et al. zeigen, dass der BMI ein Jahr nach Transplantation und die BMI-Entwicklung einen größeren Einfluss auf das Empfängerversterben und das Transplantatversagen aufweisen, als der BMI vor der Transplantation¹²³. Sie fanden ebenfalls heraus, dass pro $5 \frac{kg}{m^2}$ BMI-Anstieg im ersten Jahr nach Transplantation das Risiko für das Versterben um 23% und für den Transplantatverlust um 18% ansteigt¹²³. Ein Nachteil des BMI-Wertes ist des Weiteren, dass die Körperzusammensetzung nicht berücksichtigt wird. Es wird nicht zwischen Körperfett und Muskelmasse unterschieden. Diese Problematik wird v.a. bei der Transplantatfunktion anhand des Kreatininwertes deutlich.

Empfängerüberleben

Auf das Empfängerüberleben hat der BMI laut unserer Studie keine signifikante Auswirkung. Diese Ergebnisse zeigen sich auch in anderen Studien. So verdeutlichen Liese et al. bei 442 Patienten mit einem p-Wert von 0,751 keinen signifikanten Einfluss der BMI-Gruppen auf das Empfängerüberleben¹²⁴. Eine Metaanalyse von Hill et al. zeigt bei fünf Studien und 83.416 Patienten ebenfalls keinen signifikanten Einfluss auf das Empfängerüberleben zwischen adipösen und normalgewichtigen Empfängern mit einer Hazard Ratio von 1,24 [0,90-1,70]¹²⁵. Die Metaanalyse von Nicoletto et al. untersuchte Transplantationen seit dem Jahr 2000 und fand bei 21 Studien mit 9296 Patienten weiterhin keinen Einfluss auf das Empfängerüberleben¹²⁶. Die Metaanalyse von Ahmadi et al. analysiert anhand von vier Studien einen signifikanten Einfluss des BMI auf das Empfängerüberleben. Untergewichtige haben mit einer Hazard Ratio von 1,09 [1,02-1,20] und Übergewichtige mit einer Hazard Ratio von 1,20 [1,14-1,23] ein erhöhtes Risiko zu versterben¹²⁷. Die Collaborative Analyse von Whitlock et al. zeigt anhand von 57 Studien, dass ein BMI-Anstieg von $5 \frac{kg}{m^2}$ ein 30% höheres Risiko zu versterben mit sich bringt¹²⁸.

Eine mögliche Begründung liegt in unserer Datenlage mit wenigen Untergewichtigen und adipösen Empfängern, aber einer hohen Anzahl an normal und präadipösen sowie einer kurzen Nachbeobachtungszeit hinsichtlich der Langzeitfolgen einer Adipositas.

Beachten muss man, dass Adipositas unabhängig von anderen Einflüssen zu einer geringeren Lebenserwartung führt¹²⁹. Dies begründet sich in einer Häufung an chronischen Erkrankungen, kardiovaskulären Erkrankungen und Krebserkrankungen^{130,131}.

Transplantatüberleben

Empfänger mit einer Adipositas vor Transplantation haben unabhängig vom Alter ein fast doppelt so hohes Risiko eines Transplantatversagens im Vergleich zu normalgewichtigen Empfängern.

Einen Einfluss des hohen BMI vor Transplantation zeigen auch zahlreiche andere Studien. Liese et al. analysieren bei 384 Patienten ein deutlich höheres Risiko eines Transplantatversagens innerhalb der ersten vier Jahre nach Transplantation bei übergewichtigen Empfängern¹²⁴. Hill et al. zeigen in ihrer Metaanalyse mit fünf Studien und 83.416 Patienten ein erhöhtes Risiko eines Transplantatversagens mit einer Hazard Ratio von 1,06 [1,01–1,12]¹²⁵. Naik et al. erkennen in ihrer Competing Risk Analyse mit 108.654 Patienten ebenfalls signifikante Ergebnisse des Einflusses der BMI-Gruppen auf das Transplantatüberleben¹³².

Weitere Studien verkünden sowohl den Einfluss von Übergewicht als auch von Untergewicht^{123,133}. So zeigen z.B. Meier-Kriesche et al. in ihrer Studie mit 51927 Patienten einen relativen Risikoanstieg der Untergewichtigen von 1,14 [1,04; 1,33] bzw. bei Übergewichtigen von 1,31 [1,30; 1,55] im Vergleich zu Normalgewichtigen¹³³. Auch Hoogeveen et al. erkennen einen Risikoanstieg der Unter- und Übergewichtigen im Vergleich zu Normalgewichtigen mit einer Hazard Ratio von 1,32 [1,09; 1,59] bzw. 1,34 [1,02; 1,77]¹²³. In unserer Analyse lässt sich in Abbildung 30 ein schlechterer Verlauf der Untergewichtigen erkennen, dieser ist allerdings nicht signifikant.

Unterschiedliche Ergebnisse können mit dem unterschiedlichen Zeitpunkt der Detektion des BMI zusammenhängen. Eine Veränderung des BMI zwischen Dialyse, Transplantation und nach Transplantation ist durchaus denkbar und bisher nur in wenigen Studien bedacht^{117,123}.

Es ist nicht bekannt, warum Adipositas das Transplantatversagen beeinflusst. Denkbar ist, dass erhöhter BMI oft mit kardiovaskulären Risikofaktoren wie Hypertonus und glomerulärer Hyperfiltration vergesellschaftet ist und diese wiederum zum Transplantatversagen führen^{134,135}. Bekannt ist, dass eine Hyperlipidämie und freigesetzte Zytokine aus den Adipozyten zur Glomerulosklerose führen können^{125,136,137}.

Transplantatfunktion

Die Transplantatfunktion gemessen anhand des Kreatinins ein Jahr nach Transplantation ist maßgeblich beeinflusst durch den BMI des Empfängers vor Transplantation. Dabei zeigen Untergewichtige den niedrigsten und Übergewichtige den höchsten Kreatininwert. Präadipöse Empfänger unterscheiden sich nicht signifikant von adipösen Empfängern.

Da der Kreatininwert durch in Kapitel 6.1 erwähnte Faktoren beeinflusst wird, wurde diese mögliche Verfälschung durch die Berechnung der glomerulären Filtrationsrate reevaluiert. Dazu wurde die angepasste Cockcroft-Gault-Formel verwendet. Für diese lagen alle nötigen Informationen vor.

Hier zeigt sich ein ebenfalls signifikanter Einfluss der BMI-Gruppen auf die glomeruläre Filtrationsrate ein Jahr nach Transplantation. Allerdings zeigen die Ergebnisse die beste Clearance bei adipösen und die schlechteste Clearance bei untergewichtigen Empfängern. Ein angeschlossener Post Hoc Test liefert außerdem keine signifikanten Gruppenvergleiche. Dieses Phänomen wurde in Kapitel 6.2.2 erläutert und die hier aufgetretene Signifikanz muss kritisch hinterfragt werden. Die Berechnung der GFR muss bei Schwerkranken ebenfalls im Zusammenhang betrachtet werden¹³⁸.

Die Ergebnisse unterscheiden sich von Liese et al. mit 384 Studienteilnehmern. Hier ist die GFR ein Jahr nach Transplantation signifikant am geringsten bei Empfängern aus BMI-Gruppe 4 mit einer GFR von 32,76 ml/min¹²⁴. Es wurde bei dieser Analyse die CKD-EPI Formel zur Abschätzung der GFR verwendet¹²⁴. Dies könnte der Grund für die Signifikanz, v.a. aber für den Abfall der GFR sein. Des Weiteren unterscheidet sich diese Analyse durch die Gruppeneinteilung. Liese et al. teilen den BMI in drei Gruppen ein mit einer Gruppe von $\leq 29,9 \frac{kg}{m^2}$ einer Gruppe von 30 bis $34,9 \frac{kg}{m^2}$ und einer Gruppe von $\geq 35 \frac{kg}{m^2}$ ¹²⁴. Unsere Studie teilt in vier Gruppen ein, beginnend mit einem BMI von $< 18,5 \frac{kg}{m^2}$. In unsere Analyse steigt die GFR geringfügig. Dies würde für eine bessere Transplantatfunktion Übergewichtiger sprechen. Dies kann an der unterschiedlichen Berechnung liegen oder der Gewichtseffekt wird entweder nicht komplett durch die Cockcroft-Gault-Formel korrigiert oder die adipösen Empfänger erlangen eine höhere GFR durch neurohumorale Anpassungen.

Unsere Ergebnisse bedeuten zusammenfassend, dass der Kreatininwert ein Jahr nach Transplantation bei adipösen Empfängern signifikant schlechter ist als bei allen anderen BMI-Gruppen außer den präadipösen Empfängern. Unter der Berücksichtigung der GFR zeigt sich auch hier ein signifikanter Einfluss der BMI-Gruppen, wobei dieser aufgrund der fehlenden Signifikanz im Post Hoc Test kritisch hinterfragt werden muss. Weitere Studien müssen folgen, um genauere Aussagen bzgl. des Einflusses der BMI-Gruppen auf die Transplantatfunktion ein Jahr nach Transplantation treffen zu können.

ATN

Das Ereignis einer ATN war in den Gruppen der präadipösen und adipösen Empfänger signifikant erhöht. Einen signifikanten Einfluss zeigt der Reviewartikel von Cannon et al.¹³⁹. Hier werden allerdings nur präadipöse zu adipösen Patienten in Untergruppen verglichen. Dennoch liegt die Odds Ratio zwischen 1,34 und 2,68 im Vergleich zur präadipösen Gruppe und zeigt ein signifikant höheres Risiko einer ATN bei adipösen Empfängern. Eine mögliche Erklärung besteht in einer erhöhten Vasokonstriktion durch erhöhte sympathische Aktivität und verlängerte Operationsdauer^{125,140}. Eine Transplantation geht unvermeidlich auch mit ischämischen Insults des Transplantats einher. Diese können im Verlauf zu einer ATN führen¹²⁵.

Infektionen

Da ein vierfach höheres Risiko von Infektionen bei adipösen Patienten festgestellt wurde¹²⁴, erweiterten wir unsere Analyse um diesen Bereich. Unsere Ergebnisse zeigen signifikant höhere bakterielle, nicht aber virale Infektionen bei präadipösen und adipösen Empfängern im Vergleich zu normalgewichtigen.

Gründe für das vermehrte Auftreten einer bakteriellen Infektion liegen an der hohen Dosis Immunsuppressiva im Anschluss an die Transplantation, die eine frühe bakterielle Infektion begünstigen⁵⁰. Studien belegen eine höhere bakterielle Infektion mit *E. coli* und geringere virale Infektionen¹⁴¹. Präadipöse und adipöse Patienten sind dementsprechend auf Grund der Adipositas und der Immunsuppression anfälliger¹⁴².

6.8 Bakterielle Infektion

Durch die Immunsuppression jedes Transplantierten sind bakterielle Infektionen während des stationären Aufenthalts der Empfänger häufig. In unserem Kollektiv wurde jede bakteriell nachgewiesene Infektion einbezogen. Dabei handelt es sich v.a. um Harnwegsinfekte und Wundinfekte mit extended-spectrum betalaktamasehaltigen Keimen. Welche Auswirkungen diese kurz nach der Transplantation erworbenen Infektionen haben, wurde untersucht.

Empfängerüberleben

Das Empfängerüberleben wird durch bakterielle Infektionen nicht signifikant beeinflusst. Trotz Immunsuppression scheinen die Empfänger eine bakterielle Infektion mit deren Behandlung gut zu überstehen. Dies spricht für ein gutes Ansprechen der Keime auf antibiotische Mittel.

Transplantatüberleben

Stationär auftretende bakterielle Infektionen haben einen signifikanten Einfluss auf das Risiko eines Transplantatversagens. Die Mehrzahl der Transplantatversagen bei stationärer bakterieller Infektion findet innerhalb des ersten halben Jahres nach Transplantation statt. Danach verläuft der Anstieg vergleichbar mit Transplantaten ohne bakterielle Infektionen.

Daraus lässt sich erkennen, wie entscheidend die schnelle und wirksame Behandlung bakterieller Infektionen gerade in der Frühphase ist.

Transplantatfunktion

Die Transplantatfunktion ein Jahr nach Transplantation wird von bakteriellen Infektionen nicht signifikant beeinflusst.

Hier muss beachtet werden, dass keine Transplantate einbezogen wurden, die im ersten Jahr nach Transplantation einen Funktionsverlust aufweisen, der ggf. durch

eine bakterielle Infektion verursacht wurde. Mit einem p-Wert von 0,067 wird dennoch der Einfluss einer bakteriellen Infektion auf die Transplantatfunktion ein Jahr nach Transplantation deutlich. Der Kreatininwert ist nach bakterieller Infektion erhöht, wenn auch nicht signifikant.

ATN

Bei der Auswirkung auf eine ATN muss die Interpretation angepasst werden. Eine ATN tritt direkt nach der Transplantation auf. Das Transplantat nimmt seine Funktion nur unzureichend auf. Zu einer bakteriellen Infektion kommt es erst im Verlauf. Somit kann man nicht von einem Einfluss der bakteriellen Infektion auf eine ATN schließen. Die Interpretation lautet also folgendermaßen: Das Auftreten einer ATN geht signifikant mit dem Auftreten einer bakteriellen Infektion einher. Dies bestätigen auch Liese et al. bei 384 Patienten. Mit einer Hazard Ratio von 1,5 [1,03; 2,11] nimmt das Risiko für Infektionen bei einer vorhandenen ATN zu¹²⁴.

6.9 HLA-Mismatch

Im ESP Programm von Eurotransplant spielt das HLA-Mismatch eine untergeordnete Rolle. Hierbei wird eine kurze kalte Ischämiezeit der Transplantatniere bevorzugt, die HLA Übereinstimmung wird dabei sekundär betrachtet.

Der Verzicht auf das HLA-Match im ESP beruht auf der Annahme, dass alte Empfänger weniger immunkompetent sind und die alten Transplantate eine geringere Immunität aufweisen^{10,70}. Des Weiteren war zur Zeit der Einführung des ESP der HLA-Abgleich zwischen Spendern und Empfängern zeitaufwendig und die kalte Ischämiezeit dadurch stark verlängert. Die HLA-Oberflächenmoleküle des Spenders konnten damals erst nach Entnahme der Milz und Lymphknoten ermittelt werden¹⁴³.

Bei heutigem Transplantatmangel und einem deutlichen Anstieg des Spenderalters muss diskutiert werden, ob eine Verteilung zwischen den „Alten“ weiterhin zeitgemäß ist oder auch ein HLA-Match im höheren Alter Vorteile für den Empfänger mit sich bringt.

Studien sprechen sich mittlerweile gegen die niedrigere Immunisierung aus¹⁰. Der HLA-Abgleich ist heutzutage schneller möglich. Dazu wird das periphere Blut des Spenders mithilfe molekularbiologischer oder serologischer Verfahren untersucht¹⁴⁴. Diese können schon vor Organentnahme stattfinden und verlängern somit die kalte Ischämiezeit nicht. Transplantationsrichtlinien postulieren einen Abgleich der HLA-Loki wann immer es möglich ist¹⁴⁵. Hier stellt sich nun also die Frage nach der Möglichkeit und ob die geringe Verlängerung der kalten Ischämiezeit bei verbessertem HLA-Match vertretbar ist. So war unser Ziel, das HLA-Mismatch mit in die Analyse aufzunehmen.

Die deskriptive Darstellung der Daten gestaltet sich durch sieben HLA-Mismatch-Gruppen und die Unterteilung in zwei Spenderaltersgruppen komplex. Eine anderweitige Darstellung der HLA-Mismatchverteilung des Gesamtkollektivs und der Spenderaltersgruppen erschien nicht sinnvoll.

Ersichtlich ist anhand der Abbildung 37 die beste Transplantatfunktion bei einem Mismatch von 0. Die Mismatch-Gruppen 2, 3 und 4 sind allerdings häufiger vertreten. Abbildung 38 zeigt, dass bei Spendern über 65 Jahren die höheren Mismatch-Gruppen deutlich zunehmen. Bei Spendern unter 65 Jahren wird versucht, eine höhere Übereinstimmung zwischen den Oberflächenmolekülen zwischen Spender und Empfänger zu finden. Gründe hierfür liegen im ESP.

Empfängerüberleben

Das Empfängerüberleben wird durch das HLA-Mismatch im Gesamtkollektiv signifikant ($p=0,008$) beeinflusst. Durch die unterschiedliche Gruppengröße vermittelt die Abbildung 41 eine deutlich schlechtere Überlebenswahrscheinlichkeit der Gruppe 1 und eine gute Überlebenswahrscheinlichkeit der Gruppe 6. Vergleichbar sind bzgl. der Gruppengröße Gruppe 0 (97 Empfänger) mit Gruppe 5 (90 Empfänger) sowie Gruppe 1 (48 Empfänger) mit Gruppe 6 (30 Empfänger).

Ein angeschlossener Post Hoc Test liefert eine genauere Darstellung der Ergebnisse. Hieraus lässt sich erkennen, dass lediglich ein HLA-Mismatch von 5 signifikant schlechter ist als ein HLA-Mismatch von 0. Des Weiteren ist erkennbar, dass ein HLA-Mismatch von 5 gegenüber Gruppe 2 und 3 deutlich schlechter ist, und 4 gegenüber 0. Dabei handelt es sich aber nur um einen Trend zur Signifikanz. Die HLA-Mismatch-Gruppe 6 zeigt aufgrund der geringen Gruppengröße keine Signifikanzen.

Opelz et al. zeigen in ihrer Auswertung der Collaborative Transplant Studie mit 177.584 Studienteilnehmern eine signifikante Assoziation zwischen dem vorhandenen HLA-Mismatch und dem Risiko des Todes vor Transplantatversagen ein bzw. zwei bis fünf Jahre nach Transplantation⁵⁰.

Nach Aufteilung in die zwei Spenderaltersgruppen zeigt das HLA-Mismatch keinen signifikanten Einfluss auf das Empfängerüberleben. Da im ESP die Empfänger über 65 Jahre sind und das Empfängeralter maßgeblich das Empfängerüberleben beeinflusst, wurde die Auswertung um die Aufteilung in Empfängeraltersgruppen erweitert. Bei den Empfängern unter 65 Jahren und über 65 Jahren spielt das HLA-Mismatch keine signifikante Rolle für das Empfängerüberleben. Sowohl in den Altersgruppen der Spender als auch der Empfänger zeigt sich bei über 65 Jahren anhand der Abbildung 42 und Abbildung 43 ein schlechterer Verlauf der Mismatch-Gruppen 4 und 5 vor allem in Bezug auf das Langzeitüberleben. Die HLA-Mismatch-Gruppe 6 zeigt aufgrund der geringen Gruppengröße keine Signifikanzen.

Keinen signifikanten Einfluss des HLA-Mismatches auf das Empfängerüberleben im Vergleich zwischen ESP und EKTAS detektieren auch Frei et al.²⁰. Auffällig ist, dass

kaum Auswertungen, die die HLA-Mismatch-Gruppen dem Empfängerüberleben gegenüberstellen und zusätzlich eine Aufteilung in zwei Spender- und Empfängeraltersgruppen vornehmen, in der Literatur zu finden sind.

Transplantatüberleben

Unsere Analyse zeigt einen signifikanten Einfluss des HLA-Mismatches im Gesamtkollektiv auf das Transplantatversagen mit einem p-Wert von 0,022. Der Verlauf der Graphen in Abbildung 44 zeigt den besten Verlauf in der HLA-Mismatch Gruppe 0. Der angeschlossene Post Hoc Test macht deutlich, dass sich die Gruppe 0 signifikant von allen anderen HLA-Mismatch-Gruppen außer der Gruppe 1 unterscheidet. Eine vollständige Übereinstimmung der Oberflächenmoleküle führt somit zum längsten Transplantatüberleben.

In den Spenderaltersgruppen zeigt sich bei Testung aller Gruppen gegen alle kein signifikanter Unterschied der Mismatch-Gruppen. Bei <65 jährigen Spendern gibt es eine große Zahl an HLA-Mismatches von 0-3. Bei Spendern ≥65 Jahren sind es vermehrt die Mismatches 4-6. Diese unterschiedliche Verteilung mit den daraus entstehenden unterschiedlichen Gruppengrößen könnten für die fehlende Signifikanz verantwortlich sein. Die Graphen der Abbildung 45 zeigen aber deutlich den besten Verlauf der HLA-Mismatch Gruppe 0. Demnach sollte ein HLA-Mismatch auch im ESP durchgeführt werden.

Studien zeigen einen signifikanten Einfluss der HLA-Mismatch Gruppen auf das Transplantatversagen. Forster et al. erkennen in ihrer Analyse von 3605 Studienteilnehmern, dass sich lediglich die HLA-Mismatch-Gruppe 5 von der Gruppe 0 signifikant unterscheidet. Bei einer stetigen Auffassung des HLA-Mismatch wird ein 4%-iger Risikoanstieg pro höherem Mismatch verzeichnet¹⁴⁶. Opelz et al. zeigen in ihrer Auswertung von 135.970 Transplantaten ein deutlich schlechteres Transplantatüberleben mit jedem zunehmenden HLA-Mismatch. Das relative Risiko bei Transplantationen zwischen 1995 und 2004 war ohne Mismatch bei 0,83. Bei sechs Mismatches lag das relative Risiko bei 1,16¹⁴⁷.

Williams et al. postulieren eine lineare Beziehung der Hazard Ratios mit jedem zunehmenden HLA-Mismatch bei einer Analyse von 189141 Transplantationen¹⁴⁸. Frei et al. können in ihrer Auswertung darlegen, dass das relative Risiko eines Transplantatversagens mit zunehmendem HLA-Mismatch steigt. Das ESP verglichen mit der „old for any“ Gruppe zeigt einen relativen Risikoanstieg von 1,27 mit jedem erhöhten HLA-Mismatch. Im Vergleich zwischen ESP und „any for old“ beträgt das relative Risiko 1,22. Die verkürzte kalte Ischämiezeit kann das fehlende HLA-Match nicht kompensieren²⁰. Frei et al. haben eine deutlich größere Studienpopulation als unsere Auswertung und konnten das Altersmatch genauer zuweisen. Dies spricht für signifikante Ergebnisse, die in unserer Auswertung nicht signifikant, aber graphisch auffällig sind.

Transplantatfunktion

Die Transplantatfunktion wird nicht signifikant durch das HLA-Mismatch beeinflusst. Es besteht aber ein Trend zur Signifikanz. Die Tabelle 64 zeigt, dass ein höheres HLA-Mismatch zu einem höheren Kreatininwert ein Jahr nach Transplantation und somit zu einer schlechteren Transplantatfunktion führt.

Aufgeteilt in die zwei Spenderaltersgruppen zeigt sich deskriptiv ein deutlich höherer medianer Kreatininwert ein Jahr nach Transplantation bei Spendernieren über 65 Jahren als bei Spendernieren unter 65 Jahren. Es besteht allerdings kein signifikanter Unterschied zwischen den HLA-Mismatch-Gruppen.

Ein Grund für diese Beeinflussung des Kreatininwertes könnte die Entwicklung und Vermehrung von Antikörpern gegen HLA-Oberflächenmolekülen sein. Diese führen zu vermehrten immunologischen Reaktionen, die dann einen Anstieg des Kreatininwertes bedingen¹⁴⁹.

Auch Cho et al. belegen in ihrer Arbeit, dass bei funktionsfähigen Nierentransplantaten die Qualität der Transplantate vom HLA-Mismatch abhängig ist¹⁵⁰. Die Literaturrecherche zeigt, dass kaum Auswertungen existieren, die die HLA-Mismatch-Gruppen der Transplantatfunktion gemessen am Kreatininwert nach einem Jahr gegenüberstellen und zusätzlich eine Aufteilung in zwei Spenderaltersgruppen vornehmen.

ATN

Die HLA-Mismatch-Gruppen im Gesamtkollektiv haben einen signifikanten Einfluss auf das Auftreten einer ATN. ATN tritt mit höherem HLA-Mismatch verstärkt auf.

Eine Signifikanz liegt hier allerdings nur zwischen den Gruppen 3, 4, 5 gegenüber 0 vor. Dies lässt sich durch die geringe Gruppengröße der Gruppen 1 und 6 erklären.

In der Spenderaltersgruppe unter 65 Jahren war das HLA-Mismatch signifikant für das Auftreten einer ATN verantwortlich. Mit steigendem HLA-Mismatch steigt hier das Risiko einer ATN. Signifikant unterschieden sich hier die Gruppen 3, 4 und 5 von der Gruppe 0.

In der Spenderaltersgruppe über 65 Jahre war das HLA-Mismatch nicht signifikant für das Auftreten einer ATN. Dies könnte an der verhältnismäßig hohen Anzahl an aufgetretener ATN in der HLA-Mismatch Gruppe 1 liegen, die womöglich eine Verfälschung der Ergebnisse hervorruft.

Eine Studie von Sola et al. konnte bei 3365 Transplantationen ebenfalls herausfinden, dass das Auftreten einer ATN durch vermehrtes HLA-Mismatch begünstigt wird¹⁵¹.

Auch hier finden sich in der Literatur kaum Auswertungen, die die HLA-Mismatch-Gruppen dem Auftreten einer ATN gegenüberstellen und zusätzlich eine Aufteilung in zwei Spenderaltersgruppen vornehmen.

Allgemein wird in einer Metaanalyse von Shi et al. mit 23 Studien und 486608 Patienten zusammengefasst deutlich, dass ein erhöhtes HLA-Mismatch mit einem höheren Risiko für ein Transplantatversagen und des Versterbens einhergeht¹⁴⁵. Auch andere Studien fordern ein geringes HLA-Mismatch und somit ein geringeres Risiko für Sensibilisierungen, die gerade bei erneuten Transplantationen nach Transplantatversagen für die Prognose wichtig sind. Auch eine geringere notwendige Immunsuppression kann Nebenwirkungen minimieren^{29,50,152}.

6.10 Multivariate Analyse

Die multivariate Analyse der Arbeit wurde angeschlossen, um zu ermitteln, welche Einflussfaktoren unter Berücksichtigung der anderen Einflussfaktoren signifikant sind. Die Variablen Spenderalter, Empfängeralter, BMI-Gruppen, HLA-Mismatch-Gruppen, die Geschlechterkombination, das Auftreten einer ATN und bakteriellen Infektion wurden gewählt, weil diese in univariaten Analysen eine Signifikanz zeigten. Das Spenderalter wurde als stetige Variable verwendet, um keinen Informationsverlust zu erhalten.

Empfängerüberleben

Das Empfängerüberleben wird unter Berücksichtigung der anderen Variablen vom Empfängeralter und der Akuten Tubulusnekrose signifikant beeinflusst. Pro steigendem Empfängeraltersjahr nimmt das Risiko zu versterben um 10,1% zu. Mit dem Auftreten einer ATN steigt das Risiko zu versterben um ca. das Doppelte im Vergleich zu Empfängern ohne ATN.

Univariant haben das Sex-Match, die BMI-Gruppen und die bakterielle Infektion keinen signifikanten Einfluss auf das Empfängerüberleben. Das Donoralter und das HLA-Mismatch zeigt sich univariant signifikant.

Transplantatversagen

Das Transplantatversagen wird in der multivariaten Analyse signifikant durch das Spenderalter, den BMI vor Transplantation, das HLA-Mismatch und das Auftreten einer ATN beeinflusst. Die multivariate Analyse zeigt bei Berücksichtigung der anderen Variablen einen Risikoanstieg für ein Transplantatversagen von 1,6% pro steigendem Spenderaltersjahr. Dies stimmt mit den univariaten Analysen überein.

Der Einfluss des BMI zeigt, dass Untergewicht das höchste Risiko eines Transplantatversagens mit sich bringt. Dies bestätigt sich in der univariaten Analyse, allerdings ohne Signifikanz. Adipöse Empfänger haben ein 1,7fach höheres Risiko eines Transplantatversagens als normalgewichtige Empfänger. Dies findet sich so auch in der univariaten Analyse wieder. Normalgewichtige haben das geringste Risiko eines Transplantatversagens.

Das HLA-Mismatch zeigt unter Berücksichtigung der anderen Variablen ebenfalls einen signifikanten Einfluss auf das Transplantatversagen. Anhand der Auswertung lässt sich erkennen, dass ein HLA-Mismatch zwischen 1 und 6 im Vergleich zu 0 ein mindestens 90% höheres Risiko für ein Transplantatversagen mit sich bringt. Ein HLA-Mismatch von 6 erhöht das Risiko sogar um mehr als das Dreifache.

Das Ereignis einer ATN führt zu einem 67% höheren Risiko eines Transplantatversagens.

Die bakterielle Infektion zeigt in der multivariaten Analyse keinen signifikanten Einfluss mehr auf das Risiko eines Transplantatversagens, ist univariat aber signifikant. Die Geschlechterkombination zeigt wie in der univariaten Analyse keinen signifikanten Einfluss auf das Transplantatversagen, ebenso wie das Empfängeralter.

Transplantatfunktion

Die Transplantatfunktion wird signifikant vom Spenderalter beeinflusst. So steigt der Kreatininwert ein Jahr nach Transplantation pro steigendem Spenderaltersjahr um $0,017 \frac{mg}{dl}$. Dies ist mit der univariaten Analyse vergleichbar.

Das Empfängeralter beeinflusst die Transplantatfunktion signifikant. Pro steigendem Empfängeraltersjahr sinkt der Kreatininwert allerdings nur geringfügig.

Die BMI-Gruppen beeinflussen die Transplantatfunktion ebenfalls signifikant unter Berücksichtigung der anderen Variablen. Adipöse Empfänger haben einen Kreatininanstieg ein Jahr nach Transplantation von $0,201 \frac{mg}{dl}$. In der Auswertung zeigt sich ein nicht signifikanter Abfall des Kreatininwertes bei untergewichtigen Empfängern. Dies stimmt mit der univariaten Analyse überein. Hier muss wieder auf die kritische Beurteilung des Kreatininwertes gerade in Verbindung mit dem Körpergewicht verwiesen werden.

Die Geschlechterkombination beeinflusst unter Berücksichtigung der anderen Variablen die Transplantatfunktion ein Jahr nach Transplantation signifikant.

Die Kombination MF hat den besten Kreatininwert, gefolgt von FF und MM. Den schlechtesten Kreatininwert ein Jahr nach Transplantation weist die Kombination FM auf. Dies deckt sich mit den univariaten Ergebnissen.

Das Vorliegen einer ATN beeinflusst die Transplantatfunktion ein Jahr nach Transplantation signifikant. Der Kreatininwert steigt bei aufgetretener ATN ein Jahr nach Transplantation im Vergleich zu keiner ATN um $0,238 \frac{mg}{dl}$.

Das HLA-Mismatch und die bakterielle Infektion beeinflussen die Transplantatfunktion unter Berücksichtigung der anderen Variablen nicht signifikant. Dies deckt sich mit der univariaten Analyse.

Akute Tubulusnekrose

Die Akute Tubulusnekrose wird unter Berücksichtigung der anderen Variablen signifikant vom Spender- und Empfängeralter, den BMI- und Mismatch-Gruppen beeinflusst. Das Auftreten einer ATN beeinflusst hier das Auftreten einer bakteriellen Infektion. Nur das Sex-Match zeigt, wie auch univariant, keine Signifikanz.

Pro steigendem Spenderaltersjahr steigt das Risiko einer ATN um 1,8%. Pro steigendem Empfängeraltersjahr sinkt das Risiko einer ATN geringfügig.

Adipöse Empfänger haben ein 2,1fach erhöhtes Risiko, präadipöse Empfänger ein 1,7fach erhöhtes Risiko einer ATN im Vergleich zu normalgewichtigen Empfängern. Dies deckt sich mit den Ergebnissen der univariaten Analyse.

Im HLA-Mismatch zeigt sich ein erhöhtes Risiko einer ATN in den Gruppen 1 bis 6 gegenüber 0. Signifikant ist das Risiko bei den Gruppen 3, 4 und 5 auf mindestens das 2,7fache erhöht. Dies deckt sich mit den Ergebnissen der univariaten Analyse.

Bei der Interpretation der bakteriellen Infektion muss der Sachverhalt angepasst werden, da eine ATN vor Auftreten einer bakteriellen Infektion stattfindet. Somit wird das Auftreten einer bakteriellen Infektion signifikant durch das Auftreten einer ATN beeinflusst.

6.11 Information Gain

Um eine Art Zusammenfassung der umfangreichen statistischen Aufarbeitung zu erlangen und eine Rangfolge der wichtigsten Einflusskriterien darzulegen, wurde die Auswertung mit Hilfe des Information Gains erstellt. Dieser wägt den Informationsgewinn durch zusätzliche Betrachtung einer Variablen gegen die daraus resultierende Steigerung der Modellkomplexität ab.

Die Einflusskriterien wurden anhand der Relevanz in den vorherigen Auswertungen und anhand der zugrundeliegenden Fragestellung ausgewählt.

Empfängerüberleben

Für das Empfängerüberleben ist vor allem das Empfängeralter entscheidend. Dies zeigt hier mit Abstand den stärksten Einfluss. Dies lässt sich anhand des normalen

Lebenswegs erklären und zeigt deutlich, dass nicht alleine eine funktionsfähige Niere das Überleben bestimmt.

Das Ereignis einer ATN zeigt ebenfalls einen Einfluss auf das Patientenüberleben. Das Auftreten einer ATN verschlechtert das Empfängerüberleben. Dieser Einfluss ist geringer als das Empfängeralter.

Betrachtet man lediglich das Empfängerüberleben wäre sowohl der BMI und die bakterielle Infektion als auch das Spenderalter laut dieser Analyse nahezu zu vernachlässigen. Dies ist mit den Ergebnissen der multivarianten Analyse vergleichbar.

Die Ergebnisse von Keith et al. widersprechen diesem allerdings. Das Spenderalter ist hierbei neben dem Empfängeralter unter den drei wichtigsten Einflussfaktoren des Langzeit-Empfängerüberlebens⁷⁶.

An dieser Stelle sollte man das ESP kritisch beleuchten. Ein junger Empfänger kann laut unseren Ergebnissen auch eine ältere Transplantatniere ohne Einfluss auf sein Überleben erhalten. Das Empfängerüberleben wird aber auch durch eine junge Spenderniere nicht beeinflusst.

Sollte also ein alter Empfänger eine junge Spenderniere erhalten?

Die Verteilung mit Hilfe des ESP berücksichtigt diese Problematik. Ein alter Spender bekommt ein altes Transplantat. Dieses Transplantat könnte aber ebenfalls ein junger Patient mit deutlich längeren Überlebenschancen erhalten.

Handelt es sich damit bei der Vergabe über das ESP um eine „Verschwendung“ des Transplantats?

Es ist kontrovers zu diskutieren, ob eine alte Spenderniere für einen jungen Empfänger zwingend eine verkürzte Lebenszeit bedeutet.

Entgegen unserer Ergebnisse zeigen Chavalitdhamrong et al. bei 9580 Patienten signifikante negative Einflüsse einer „alt“ auf „jung“ Alterskombination hinsichtlich des Empfängerüberlebens. Bei einer „alt“ auf „alt“ Verteilung ist das Risiko eines Versterbens geringer. Die Ergebnisse verdeutlichen, dass ein Spendertransplantat über 70 Jahre ein deutlich höheres Risiko eines Versterbens bei Empfängern zwischen 41 und 60 Jahren (HR 1,48 [1,02–2,15]) hervorruft, als bei Empfängern über 60 Jahren (HR 1,26; [1,02–1,55]). Als Referenz wurden hier Spender zwischen 50 und 69 Jahren gewählt⁹². In dieser Analyse wurden nur Spender ab 50 Jahren untersucht. Die Alters-einteilung zeigt nur einen 6,3%-igen Anteil an über70-jährigen Spendern, der Rest fällt auf die Spender zwischen 50 und 69 Jahren. Dies kann die unterschiedlichen Ergebnisse erklären.

Für eine weiterführende Argumentation müssen zuerst die wichtigsten Einflussvariablen auf das Transplantatversagen und die Transplantatfunktion betrachtet werden. Des Weiteren ist das unterschiedliche Verständnis von „Alter“ ein Problem dieser Diskussion.

Transplantatversagen

Das Transplantatversagen wird v.a. durch das Auftreten einer ATN beeinflusst. Spenderalter und BMI-Gruppen haben ebenfalls einen starken Einfluss.

Dies verdeutlicht, dass das Auftreten einer ATN für die Empfänger im weiteren Verlauf eine Relevanz hat. Die Transplantatnieren haben nach einer ATN ein erhöhtes Risiko zu versagen. Man kann davon ausgehen, dass eine ATN einen Prognosefaktor für das Transplantatüberleben gerade im ersten Jahr nach Transplantation darstellt. Dies wurde in Kapitel 6.6 diskutiert.

Das Auftreten einer ATN hat einen stärkeren Einfluss als das Spenderalter. Das Spenderalter beeinflusst auch das Auftreten einer ATN (Kapitel 3.1.4) und das Transplantatversagen (Kapitel 3.1.2). In der Alterskombination zeigen Analysen ein erhöhtes Risiko eines Transplantatversagens bei einer „alt“ auf „jung“ Transplantation im Gegensatz zu einer „alt“ auf „alt“ Transplantation. Auch hier zeigt Chavalitdhamrong et al. bei über 70-jährigen Spendern im Vergleich zu Spendern zwischen 50 und 69 Jahren bei einer Transplantation auf Empfänger zwischen 41 und 60 Jahren eine Hazard Ratio von 1,48 [1,06; 2,06]. Bei einer „alt auf alt“ Transplantation mit Empfängern von über 60 Jahren beträgt die Hazard Ratio nur 1,12 [0,86; 1,46]^{92,94}. Auch Waiser et al. können bei 1269 Transplantationen einen signifikanten Einfluss bzgl. der Alterskombination feststellen. Spender über 55 Jahren erhöhen das Risiko eines Transplantatversagens bei Empfängern ≤ 55 Jahren um ca. das Zweifache. Bei Empfängern über 55 Jahren ist kein signifikanter Einfluss zu erkennen^{94,153}.

Der BMI des Empfängers vor Transplantation zeigt einen Einfluss. Auswertungen in Kapitel 3.7.2 erkennen ein fast doppelt so hohes Risiko der adipösen Empfänger im Vergleich zu normalgewichtigen Empfängern für ein Transplantatversagen.

Möchte man an dieser Stelle über die Verteilungssituation nachdenken, sollte ein adipöser Empfänger vor Transplantation Gewicht reduzieren. Durch eine schlechte Nierenfunktion und somit eine Einschränkung der Belastbarkeit gestaltet sich dies jedoch schwierig. Eine Anpassung der Verteilung mithilfe von BMI-Auswahlkriterien könnte zu Diskriminierung führen. Es ist die Aufgabe der behandelnden Ärzte, bei Risikopatienten eine Gewichtsreduktion anzustreben.

Das Empfängeralter, die bakterielle Infektion und die Geschlechterkombination tragen weniger zur Erklärungskraft des Modells bei als zu seiner Komplexität. Dies ist gerade bei geringer Datenlage bedenklich. Die Ergebnisse decken sich mit der multivariaten Analyse. Das HLA-Mismatch verschlechtert das Modell, gilt in der multivariaten Analyse aber als signifikanter Einflussfaktor auf das Transplantatversagen. Dies könnte an den vielen Untergruppen des HLA-Mismatches und somit an einer deutlichen Erhöhung der Einflussvariablen liegen. Diese Zusatzinformationen scheinen für eine Generalisierbarkeit nicht ausreichend zu sein.

Transplantatfunktion

Für die Transplantatfunktion ist das Spenderalter der wichtigste Einflussfaktor. Mit jedem steigenden Spenderaltersjahr steigt der Kreatininwert ein Jahr nach Transplantation um $0,016 \frac{mg}{dl}$ (Kapitel 3.1.3). Das Alter der Spendernieren hat somit den wichtigsten Einfluss und führt zu einer schlechteren Transplantatfunktion als jüngere Transplantate.

Da nicht nur die Funktion des Transplantats durch das Alter des Spenders deutlich beeinflusst wird, sondern auch das Transplantatversagen, muss abgewogen werden, wer trotz dieses schlechten Einflusses mehr positive Effekte aus der Transplantation ziehen kann.

Studien sprechen sich dafür aus, dass der Kreatininwert ein Jahr nach Transplantation einen hohen Vorhersagewert für das Transplantatüberleben besitzt.^{55,59,154}

Die Geschlechterkombination zeigt ebenfalls einen Einfluss auf die Funktion des Transplantats. So ist eine Transplantation von einer Frau auf einen Mann in unserer Auswertung die schlechteste Kombination. Die Geschlechterkombination beeinflusst laut unseren Auswertungen lediglich die Transplantatfunktion in relevanten Ausmaßen.

Da eine geschlechterübereinstimmende Transplantation selten möglich ist, lässt sich nun also die Frage stellen, ob die Transplantation an sich einen höheren Stellenwert hat als die Funktionseinschränkung nach einem Match zwischen unterschiedlichen Geschlechtern.

Einflussfaktoren dieser Diskussionen sind neben der medizinischen Sichtweise und der Gerechtigkeit einer Verteilung der Gewinn an Lebensqualität. Dennoch sollte versucht werden, die bestmögliche Funktion eines Transplantats zu ermöglichen.

Die ATN zeigt ebenfalls einen Einfluss auf die Transplantatfunktion. Das Spenderalter und die Geschlechterkombination zeigen einen stärkeren Einfluss. Beachtet werden sollte hier, dass die ATN auch durch das Spenderalter beeinflusst wird.

Der BMI und das Empfängeralter haben ebenfalls einen Einfluss auf die Funktion des Transplantats. Signifikante Einflüsse lassen sich auch univariant darstellen.

Bakterielle Infektion und HLA-Mismatch verschlechtern das Modell.

Interessant ist in unserer Auswertung, dass die Hinzunahme des HLA-Mismatch alle drei Modelle verschlechtert. Es scheint in unserer Auswertung keinen relevanten Informationsgewinn für das Empfängerüberleben, das Transplantatversagen und die Transplantatfunktion zu haben. Dies zeigt sich trotz eines signifikanten Einflusses in der multivarianten Analyse des Transplantatversagens.

Akute Tubulusnekrose

Da eine bakterielle Infektion zeitlich nach einer ATN auftritt kann hier nicht davon gesprochen werden, dass die bakterielle Infektion den wichtigsten Einfluss auf das Auftreten einer ATN mit sich bringt. Die bakterielle Infektion wird stark vom Auftreten einer ATN beeinflusst. Die Interpretation des Information Gains bzgl. der Rangzuordnung des Einflusses auf das Auftreten einer ATN beginnt hier somit bei Punkt 2. Die bakterielle Infektion wurde aufgrund der Kontinuität hinsichtlich der anderen Auswertungen aufgenommen.

Die Akute Tubulusnekrose wird v.a. durch den BMI des Empfängers vor Transplantation beeinflusst. Ein höherer BMI führt zu einem erhöhten Risiko einer ATN (Kapitel 3.7.4). Auch das Spenderalter zeigt einen Einfluss auf die ATN. Höheres Spenderalter führt zu einer vermehrten ATN (Kapitel 3.1.4).

Das Empfängeralter und das HLA-Mismatch zeigen ebenfalls einen Einfluss auf das Auftreten einer ATN, sind aber nahezu gleichwertig und nur geringfügig unterschiedlich zum Spenderalter. Beachtet werden muss hier, dass das HLA-Match in diesem Modell keine Verschlechterung hervorruft wie in den anderen Modellen. Auch multivariant zeigt das HLA-Mismatch einen signifikanten Einfluss auf das Auftreten einer ATN. Ein hohes Mismatch der Oberflächenmoleküle führt verstärkt zu einem Auftreten einer ATN.

Die Geschlechterkombination verschlechtert das Modell.

6.12 Ergebnisse und Schlussfolgerungen

Ein Schaubild soll die informationsreichsten Attribute des Information Gains zusammengefasst darstellen. Anschließend werden Schlussfolgerungen für die Allokation deutlich.

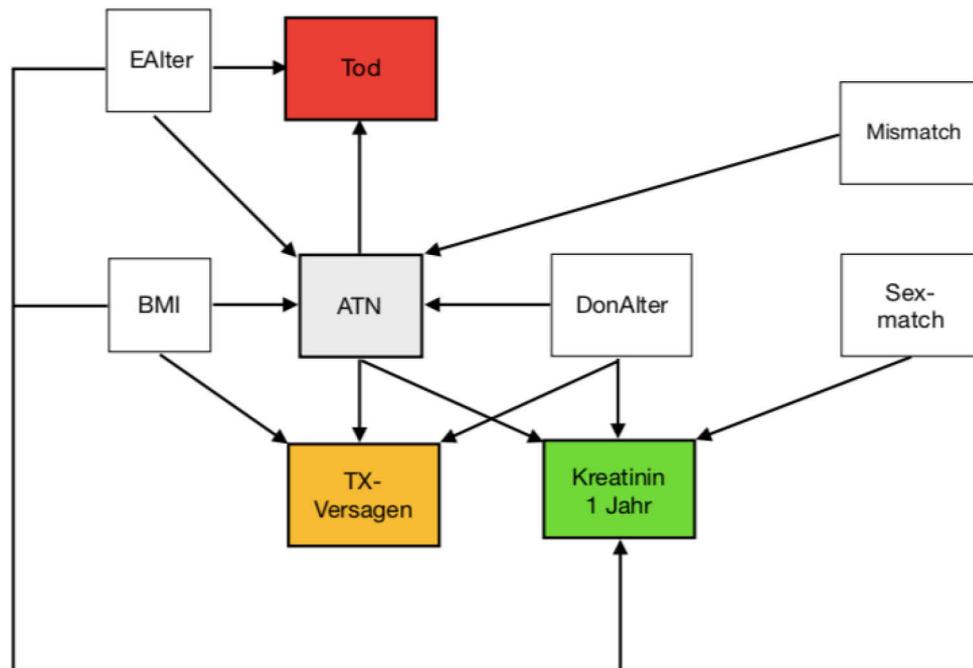


Abbildung 57: Schaubild der informationsreichsten Attribute anhand des Information Gains

- „TX-Versagen“: Steigerung des Risikos eines Transplantatversagens
- „Kreatinin 1 Jahr“: Steigerung des Kreatininwertes ein Jahr nach Transplantation
- „Tod“: Risikoanstieg des Empfängersterbens.

Betrachtet man diese Ergebnisse gesammelt, zeigt sich, dass für das Empfängerüberleben das Alter des Empfängers und das Auftreten einer ATN wichtig ist. Die Funktion und das Überleben des Transplantats werden allerdings stark vom Spenderalter und einer ATN beeinflusst.

Für das Überleben eines jungen Empfängers ist das Alter des Transplantats nicht entscheidend. Da es allerdings für die Transplantatfunktion und das Transplantatversagen entscheidend ist, würde man einem jungen Empfänger eher zu einer jungen Transplantatniere raten, die länger funktioniert, sodass es zu weniger Mehrfachtransplantationen kommt. Somit würde auch der Wartelistenpool durch reduzierte Wiederaufnahme sinken.

Bei einem alten Empfänger spielt das Spenderalter für das Überleben eine untergeordnete Rolle, allerdings wird auch hier die Funktion und das Versagen des Transplantats vom Spenderalter beeinflusst. Somit würde auch ein alter Empfänger eine junge Transplantatniere bevorzugen. Ein Versterben des Empfängers aufgrund seines Alters anhand kardiovaskulärer Ursachen mit funktionierendem Transplantat ist aufgrund des starken Einflusses des Empfängeralters wahrscheinlich. Andere große Studien zusammengefasst betrachtet können den Einfluss des Spenderalters in allen Empfängeraltersgruppen nicht leugnen^{75,76,94,155}.

Durch den Organmangel und die wachsende ältere Bevölkerung haben wir eine Zunahme an alten Spendern. Eine Ablehnung der Spendernieren allein aufgrund des Alters des Spenders würde den Organpool noch weiter verkleinern und gute, funktionsfähige Organe von der Transplantation ausschließen.

Empfänger profitieren von jeder erfolgreichen Transplantation. Eine Transplantation zeigt einen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber der Dialyse und eine Steigerung der Lebensqualität^{23-26,156,157}.

Da unsere Daten zeigen, dass für das Überleben des Empfängers das Spenderalter keine signifikante Rolle spielt, sollten auch alte Nieren transplantiert werden. Sie können die Dialyse beenden, zu besseren Überlebenschancen führen und die Lebensqualität steigern. Außerdem wird der Spenderpool dadurch deutlich erweitert.

Die schlechtere Funktion und das höhere Risiko eines Transplantatversagens durch ältere Spendernieren ist ein Diskussionspunkt.

Transplantiert man ältere Transplantate auf jüngere Empfänger, muss damit gerechnet werden, dass weitere Transplantationen durchgeführt werden müssen. Dieses Risiko ist bei jüngeren Nierentransplantaten geringer. Eine Transplantation von jungen Organen auf junge Empfänger sollte bevorzugt werden.

Durch das Altern unserer Bevölkerung sind immer mehr alte Patienten auf der Warteliste und werden transplantiert. Dies zeigen auch andere Ergebnisse^{9,158,159}. Diese Fakten können zu einer ungerechten Verteilungssituation und einer Benachteiligung junger Empfänger führen.

Autoren postulieren, dass bei einer Transplantation das Empfängeralter keine Kontraindikation für ein Transplantat darstellt und Komorbiditäten eine größere Rolle spielen. Dies wird im Artikel von Ponticelli et al. zusammengefasst¹⁶⁰. Diese Ergebnisse stimmen mit unseren bzgl. des Transplantatversagens und der Funktion überein.

Allerdings stellt sich an dieser Stelle auch die Frage nach der Kompensation. Ein jüngerer Empfänger ist möglicherweise fähiger eine schlechtere Transplantatfunktion zu kompensieren als ein älterer Spender.

Das Auftreten einer ATN beeinflusst das Empfängerüberleben, das Transplantatversagen und die Transplantatfunktion.

Es ist die Variable, die auf alle drei Zielkriterien einen großen Einfluss besitzt und von allen Variablen, außer der Geschlechterkombination, selbst beeinflusst wird. Eine Vermeidung einer ATN sollte unbedingt angestrebt werden. Da das Auftreten einer ATN sowohl durch einen erhöhten BMI des Empfängers als auch durch das erhöhte Spenderalter vermehrt verursacht wird, kann hier sowohl beim Empfänger als auch beim Spender angesetzt werden. Empfänger sollten vor Transplantation dazu motiviert werden, Gewicht zu reduzieren. Dies ist eine aktive Maßnahme, wie sie dem eventuellen Auftreten einer ATN entgegenwirken können.

Eine weitere Möglichkeit, aktiv Einfluss auf das Auftreten einer ATN zu nehmen, besteht in der maschinellen Perfusion. Ein großer Reviewartikel aus diesem Jahr von Bellini et al. zeigt, dass das Risiko einer ATN und ihrer späteren Komplikationen deutlich geringer ist, wenn die Transplantatniere während der kalten Ischämiezeit maschinell perfundiert wird¹¹⁶. Dieses Verfahren sollte in Zukunft verstärkt angewendet werden, da es sowohl das Empfängerüberleben, die Transplantatfunktion als auch das Transplantatüberleben im Weiteren positiv beeinflussen kann.

Jüngere Nieren weisen ebenfalls ein geringeres Risiko einer ATN auf. Hier stellt sich somit wieder die Frage, ob ältere Transplantate mit erhöhter Wahrscheinlichkeit einer ATN und damit eines TX-Versagens auf sehr alte Empfänger transplantiert werden sollten, die dann zumindest bis zum Versagen einen Gewinn an Lebensqualität besitzen und die ggf. verkürzte Lebenserwartung abseits der Dialyse genießen können.

Ein weiterer Faktor, der hier beachtet werden muss, ist der Einfluss des HLA-Mismatches auf das Auftreten einer ATN. Das Mismatch wird im ESP nicht beachtet. Somit ist das Risiko einer ATN im ‚old-for-old‘ Programm extrem erhöht, da in diesem Programm alte Spender, alte Empfänger und auch ein schlechteres Mismatch vorhanden sind. Der BMI-Wert sollte im Alter physiologisch aufgrund der Reduktion von Muskelmasse abnehmen und wäre somit der einzige Gegenspieler. Die Berechnung dieses Wertes wurde schon mehrfach kritisch hinterfragt.

Auch hier wären weitere Studien über die ggf. vorhandenen Kompensationschancen eines jüngeren Empfängers sinnvoll.

Das Spenderalter hat über den Einfluss auf die Funktion und das Transplantatversagen auch Einfluss auf das Empfängerüberleben.

6.13 Stärken und Schwächen

Bei einer retrospektiven Analyse werden die Patientendaten im Nachhinein betrachtet. Es können hierbei nicht alle Einflussfaktoren auf den Verlauf detektiert oder unterschiedliche Einflussfaktoren von vorne herein für die Studie festgelegt werden.

Limitiert wird unsere Studie durch die fehlende Einbeziehung von Vorerkrankungen wie Diabetes mellitus, Nikotinabusus und Erkrankungen nach Transplantation. Dies wurde begründet mit der nicht vollständig erhobenen Datenlage.

Mit 632 Transplantationen und 91,2% aller postmortalen Transplantationen am Klinikum der Universität München haben wir eine hohe Fallzahl. Die nahezu vollständige Datenlage liefert einen guten Überblick über das Kollektiv und lässt oft Rückschlüsse hinsichtlich größerer Kollektive zu.

Die Einzelgruppenfallzahlen der Spenderaltersgruppen und HLA-Mismatch-Gruppen waren gering. Dadurch zeigen sich oft nur Trends zu Signifikanz oder es lässt sich keine Aussage treffen.

Die stetige Altersanalyse spiegelt im Vergleich zu anderen Studienergebnissen den natürlichen Altersprozess wider und führt zu einem Informationsgewinn. Allerdings ist ein Abgleich mit anderen Studien dadurch oft nur erschwert möglich. Weitere Variablen, wie der Kreatininwert ein Jahr nach Transplantation, hätten auch hier stetig in die Analyse aufgenommen werden können.

Die Verwendung des Kreatininwertes anstelle der GFR und die Einteilung in Gruppen führt zu einem Informationsverlust. Der Vergleich zu anderen Studien war nur hierdurch gegeben und die klinische Interpretation der Werte richtet sich ebenfalls nach Gruppen.

Die unterschiedliche Definition von alten und jungen Spendern sowie dem Ereignis einer Akuten Tubulusnekrose ist des Weiteren eine Problematik der Diskussion.

Leider war es in unserer Studie nicht möglich, eine genaue Zuteilung zwischen den Verteilungssystemen AM, EKTAS und dem ESP zu evaluieren.

Die Auswirkungen des HLA-Mismatches auf die Transplantatfunktion ein Jahr nach Transplantation, sowie dahingehend die Aufteilung in zwei Spenderaltersgruppen, ist in der Literatur spärlich vertreten.

Die Auswertung mit Hilfe des Information Gains wägt den Informationsgewinn durch zusätzliche Betrachtung einer Variable gegen die daraus resultierende Steigerung der Modellkomplexität ab. Hierdurch lässt sich eine Rangfolge der Variablen aufzeigen. Eine Auswertung dieser Art wurde hinsichtlich Nierentransplantationen noch nicht vorgenommen.

7 Zusammenfassung

Bei zunehmendem Spenderalter im Bereich der postmortalen Nierenspende stellte sich die Frage nach dem Einfluss des Spenderalters auf das Ergebnis der Nierentransplantation. Mit 91,2% aller postmortalen Spenden am Klinikum Großhadern enthält diese Studie ein hohes Studienkollektiv und kann aussagekräftig auf folgende Fragen antworten:

- Hat das Spenderalter einen Einfluss auf das Ergebnis nach Transplantation?
Das Spenderalter beeinflusst das TX-Versagen, die TX-Funktion und das Ereignis einer ATN. Je älter der Spender, desto schlechter das Ergebnis.
 - Welchen Einfluss hat dabei das Empfängeralter?
Das Empfängeralter beeinflusst das Versterben und das Ereignis einer ATN. Je älter der Empfänger desto höher das Risiko zu versterben. Für das Auftreten einer ATN ist das steigende Empfängeralter protektiv.

- Hat die Geschlechterkombination einen Einfluss auf das Ergebnis nach Transplantation?
Die Geschlechterkombination beeinflusst die TX-Funktion.
Frau auf Mann ist die schlechteste Kombination. Weibliche Empfänger weisen eine bessere Funktion auf
 - Ist dies abhängig vom Alter?
Die Geschlechterkombination bleibt unabhängig vom Alter signifikant.

- Welchen Einfluss hat das Auftreten einer ATN auf das Ergebnis nach Transplantation?
ATN beeinflusst das Versterben, das TX-Versagen und die TX-Funktion. Das Auftreten einer ATN verschlechtert das Ergebnis.
 - Zeigt das Spenderalter bei ATN positiven weiterhin einen Einfluss?
Das Spenderalter zeigt weiterhin einen signifikanten Einfluss auf das Versterben, das TX-Versagen und die TX-Funktion.

- Hat der Empfänger-BMI vor Transplantation einen Einfluss auf das Ergebnis nach Transplantation?
Der BMI beeinflusst das TX-Versagen, die TX-Funktion und das Auftreten einer ATN. Adipöse Empfänger haben ein schlechteres Ergebnis.

- Hat das HLA-Match einen Einfluss auf das Ergebnis nach Transplantation?
Das HLA-Mismatch beeinflusst das TX-Versagen und das Ereignis einer ATN. Je schlechter die Übereinstimmung der Oberflächenmoleküle, desto schlechter das Ergebnis.
 - Sollte ein HLA-Match auch bei älteren Spendern durchgeführt werden?
In unserer Analyse zeigt sich keine Signifikanz. Der Verlauf der Graphen spricht allerdings für ein HLA-Match auch bei Spendern ≥ 65 Jahren.
- Welche Variablen sind die informationsreichsten für das Ergebnis nach Transplantation?
Die ersten beiden Einflussfaktoren aus dem Information Gain zeigen:
 - Das Empfängerüberleben wird v.a. durch das Empfängeralter und das Ereignis einer ATN beeinflusst.
 - Das Transplantatversagen wird v.a. durch das Ereignis einer ATN und das Spenderalter beeinflusst.
 - Die TX-Funktion wird v.a. durch das Spenderalter und die Geschlechterkombination beeinflusst.
 - Das Ereignis einer ATN wird v.a. durch den BMI und das Spenderalter beeinflusst.
- Hat die kalte Ischämiezeit einen Einfluss auf das Ergebnis nach Transplantation?
Die kalte Ischämiezeit hat keinen signifikanten Einfluss.
- Hat eine Infektion Einfluss auf das Ergebnis nach Transplantation?
Eine bakterielle Infektion beeinflusst das Ergebnis multivariant nicht.

Somit kommen wir zu der Schlussfolgerung, dass jüngere Spendernieren zwar ein besseres Ergebnis aufweisen, eine Transplantation rein aufgrund des Spenderalters aber nicht abgelehnt werden sollte.

Ein Geschlechtermatch wäre hinsichtlich der Funktion von Vorteil, sollte aber eine Transplantation nicht gefährden und nicht der ausschlaggebende Faktor sein.

Die Prävention einer ATN sollte eines der obersten Ziele im Bereich der Nierentransplantation sein. Das Auftreten einer ATN wirkt sich stark auf das Ergebnis aus. Hierzu können Gewichtsabnahme vor Transplantation sowie maschinelle Perfusion erste Ansatzpunkte darstellen. Adipösen Empfängern sollte vor Transplantation immer zu einer Gewichtsreduktion geraten werden. Das HLA-Mismatch als einer der wichtigsten Einflussparameter bestätigt sich auch in unserer Studie. Ein Match auch im European-Senior-Programm ist anzustreben.

Organspenden sind ein Geschenk - wir sollten auf diese Kostbarkeit aufpassen.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn PD Dr. M. Stangl, für die Überlassung des Themas und seine freundliche Unterstützung.

Des Weiteren möchte ich mich bei bei Frau I. Saijn, für die Hilfe bei der Datenrecherche bedanken.

Ein besonderer Dank gilt Dr. Maximilian Moll, der mir bei der Datenauswertung und Korrektur behilflich war, sowie Carolin Heiß für die penible Rechtschreibkontrolle.

Des Weiteren möchte ich mich bei allen bedanken, die mir mit Rat und Tat zur Seite standen, Korrektur gelesen haben und immer ein offenes Ohr hatten.

Danke Lukas. Danke Sandra. Danke Ann-Christin. Danke Dominik und dem Freundeskreis, ihr musstet es euch oft anhören.

Und zum Schluss: Danke Mama für alles!

Literaturverzeichnis

1. Deutsche Stiftung Organtransplantation.
Organspende und Transplantation in Deutschland, Jahresbericht 2011.
https://www.klinikum-stuttgart.de/fileadmin/user_upload/DSO_JB_d_2011.pdf.
Accessed 14.08.2019.
2. Eurotransplant International Foundation.
Active kidney waiting list and transplants in Eurotransplant. 2019;
http://statistics.eurotransplant.org/index.php?search_type=waiting+list&search_organ=&search_region=&search_period=by+year+chart&search_characteristic=&search_text=.
Accessed 23.08.2019.
3. organspende-info.
Die Nierentransplantation.
<https://www.organspende-info.de/organspende/transplantierbare-organe/nierentransplantation.html>.
Accessed 14.08.2019.
4. Eurotransplant International Foundation.
Annual Report 2015. 2015.
5. Eurotransplant International Foundation.
Kidney transplants per million population, by year, by country, by donor type. 2019.
Accessed 25.08.2019.
6. Wind J, Faut M, van Smaalen TC, van Heurn EL.
Variability in protocols on donation after circulatory death in Europe.
Critical care (London, England). 2013;17(5):R217.
7. Eurotransplant International Foundation.
Deceased donors used in Germany, median age, by year, by organ used. 2019;
http://statistics.eurotransplant.org/index.php?search_type=donors&search_organ=&search_region=&search_period=by+year+chart&search_characteristic=&search_text=.
Accessed 20.08.2019.
8. Deutsche Stiftung Organtransplantation.
Alter der Organspender. 2019;
https://dso.de/DSO-Infografiken/Alter_Organspender_2019.png
Accessed 04.07.2020.
9. Eurotransplant International Foundation.
Annual Report 2018. 2018.
10. Giessing M.
[Ten years of the Eurotransplant senior program : are there still age limits for kidney transplantation?].
Urologe A. 2009;48(12):1429-1437.

11. Süddeutsche Zeitung.
Druck mir bitte eine neue Leber! 2018;
<https://sz-magazin.sueddeutsche.de/die-loesung-fuer-alles/druck-mir-bitte-eine-neue-leber-85609>.
Accessed 23.08.2019.
12. Spiegel online.
Japan erlaubt Züchtung von Mensch-Tier-Chimären. 2019;
<https://www.spiegel.de/wissenschaft/medizin/mensch-tier-chimaeren-japan-erlaubt-zuechtung-von-mensch-tier-chimaeren-a-1256139.html>.
Accessed 23.08.2019.
13. Eurotransplant International Foundation.
Eurotransplant Manual. 2014(version 4.0):Chapter 4.
14. Giessing M.
Sonderallokation HU, ESP, REAL. 2015;
https://www.nieren-transplantation.com/fileadmin/uro-welten/ak-nierentransplantation/pdf/tagung_2015/7-Giessing_Markus.pdf.
Accessed 20.08.2019.
15. Black CK, Termanini KM, Aguirre O, Hawksworth JS, Sosin M.
Solid organ transplantation in the 21(st) century.
Annals of translational medicine. 2018;6(20):409.
16. Wolters H UJ, Schleicher C, Anthoni C, Senninger N, Suwelack B, Palmes D,.
European Senior Programm (ESP): Erfahrungen in Münster.
Transplantationsmedizin. 2010;22:133.
17. Smits JM, Persijn GG, van Houwelingen HC, Claas FH, Frei U.
Evaluation of the Eurotransplant Senior Program. The results of the first year.
Am J Transplant. 2002;2(7):664-670.
18. Kruger B, Zulke C, Fischereder M, et al.
Early experience with the ET Senior Program "Old For Old"; better to be number one?
Transpl Int. 2002;15(11):541-545.
19. Collini A, Kalmar P, Dharmo A, Ruggieri G, Carmellini M.
Renal transplant from very old donors: how far can we go?
Transplantation. 2009;87(12):1830-1836.
20. Frei U, Noeldeke J, Machold-Fabrizii V, et al.
Prospective age-matching in elderly kidney transplant recipients--a 5-year analysis of the Eurotransplant Senior Program.
Am J Transplant. 2008;8(1):50-57.
21. Deutsche Stiftung Organtransplantation.
Jahresbericht 2018. 2018.
22. Khalil MAM, Tan J, Khan TFT, Khalil MAU, Azmat R.
Dual Kidney Transplantation: A Review of Past and Prospect for Future.
Int Sch Res Notices. 2017;2017:2693681.

23. Jarl J, Desatnik P, Peetz Hansson U, Prutz KG, Gerdtham UG.
Do kidney transplantations save money? A study using a before-after design and multiple register-based data from Sweden.
Clin Kidney J. 2018;11(2):283-288.
24. Heldal K, Hartmann A, Grootendorst DC, et al.
Benefit of kidney transplantation beyond 70 years of age.
Nephrol Dial Transplant. 2010;25(5):1680-1687.
25. Huang E, Segev DL, Rabb H.
Kidney transplantation in the elderly.
Semin Nephrol. 2009;29(6):621-635.
26. Giessing M, Budde K, Fritsche L, et al.
"Old-for-old" cadaveric renal transplantation: surgical findings, perioperative complications and outcome.
Eur Urol. 2003;44(6):701-708.
27. Deutsche Adipositas Gesellschaft.
Definition. <https://www.adipositas-gesellschaft.de/index.php?id=39>.
Accessed 01.08.2019.
28. Heldal K, Hartmann A, Leivestad T, et al.
Clinical outcomes in elderly kidney transplant recipients are related to acute rejection episodes rather than pretransplant comorbidity.
Transplantation. 2009;87(7):1045-1051.
29. Susal C, Opelz G.
Current role of human leukocyte antigen matching in kidney transplantation.
Curr Opin Organ Transplant. 2013;18(4):438-444.
30. Kelsch R WD.
Immunologische Verträglichkeitsdiagnostik bei der Nierentransplantation: ein Update.
Transplantationsmedizin 2010, 22 Jahrg. 2010:S.111.
31. Opelz G, Dohler B, Ceppellini
Lecture 2012: collateral damage from HLA mismatching in kidney transplantation.
Tissue Antigens. 2013;82(4):235-242.
32. Waßmuth.
Einführung in das HLA System.
ecomed Medizin Verlag 2005.
33. Ärzteblatt. Richtlinien zur Organtransplantation.
<https://www.aerzteblatt.de/archiv/77778/Richtlinien-zur-Organtransplantation-gem-16-Abs-1-S-1-Nrn-2-4-u-5-TPG>.
Accessed 01.08.2019.
34. Duquesnoy RJ, Marrari M.
HLAMatchmaker: a molecularly based algorithm for histocompatibility determination. II. Verification of the algorithm and determination of the relative immunogenicity of amino acid triplet-defined epitopes.
Human immunology. 2002;63(5):353-363.

35. Alelign T, Ahmed MM, Bobosha K, Tadesse Y, Howe R, Petros B.
Kidney Transplantation: The Challenge of Human Leukocyte Antigen and Its Therapeutic Strategies.
J Immunol Res. 2018;2018:5986740.
36. Terasaki PI, McClelland JD.
Microdroplet Assay of Human Serum Cytotoxins.
Nature. 1964;204:998-1000.
37. Ferrari-Lacraz S, Tiercy JM, Villard J.
Detection of anti-HLA antibodies by solid-phase assay in kidney transplantation: friend or foe?
Tissue Antigens. 2012;79(5):315-325.
38. Shaikewitz ST, Chan L.
Chronic renal transplant rejection.
Am J Kidney Dis. 1994;23(6):884-893.
39. Wahba R, Suwelack B, Arns W, et al.
Rescue allocation and recipient oriented extended allocation in kidney transplantation-influence of the EUROTRANSPLANT allocation system on recipient selection and graft survival for initially nonaccepted organs.
Transpl Int. 2017;30(12):1226-1233.
40. Adekoya AO, Halawa A.
Kidneys From Deceased Elderly Donors: Factors Associated With Adverse Outcomes.
Exp Clin Transplant. 2016;14(1):32-37.
41. Neri F, Furian L, Cavallin F, et al.
How does age affect the outcome of kidney transplantation in elderly recipients?
Clin Transplant. 2017;31(10).
42. Laging M, Kal-van Gestel JA, van de Wetering J, Ijzermans JN, Weimar W, Roodnat JJ.
The relative importance of donor age in deceased and living donor kidney transplantation.
Transpl Int. 2012;25(11):1150-1157.
43. Robert Koch-Institut.
Studie zur Gesundheit von Erwachsenen in Deutschland. 2012;
http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Studien/Degs/degs_w1/degs_info_broschuere.pdf?blob=publicationFile.
Accessed 02.08.2019.
44. Csete M.
Gender issues in transplantation.
Anesth Analg. 2008;107(1):232-238.
45. Fernandez-Prado R, Fernandez-Fernandez B, Ortiz A.
Women and renal replacement therapy in Europe: lower incidence, equal access to transplantation, longer survival than men.
Clin Kidney J. 2018;11(1):1-6.

46. Fritsche L, Horstrup J, Budde K, et al.
Old-for-old kidney allocation allows successful expansion of the donor and recipient pool.
Am J Transplant. 2003;3(11):1434-1439.
47. Kuhlmann Uea.
Nephrologie; 17.9 Prognose nach Nierentransplantation. 2008;
<https://www.thieme-connect.de/products/ebooks/lookinside/10.1055/b-0034-16627>.
Accessed 29.09.2019.
48. Statistisches Bundesamt.
Mikrozensus-Fragen zur Gesundheit -Körpermaße der Bevölkerung. 2017.
49. Collaborative Transplant Study.
Number of Transplant, Graft survival Europe, Graphics K-11101E0819.
<http://www.ctstransplant.org/servlet/ArchiveServlet?group=K-11101E-0819&archivemode=false&ts=1565103312606>.
Accessed 06.08.2019.
50. Opelz G, Dohler B.
Association of HLA mismatch with death with a functioning graft after kidney transplantation: a collaborative transplant study report.
Am J Transplant. 2012;12(11):3031-3038.
51. Deutsche Stiftung Organtransplantation.
Todesursachen der Organspenderinnen und -spendern. 2018;
<https://www.organspende-info.de/organspende/hirntod/definition-und-ursachen.html>.
Accessed 03.08.2019.
52. Dragun D, Muller DN, Brasen JH, et al.
Angiotensin II type 1-receptor activating antibodies in renal-allograft rejection.
N Engl J Med. 2005;352(6):558-569.
53. Lefaucheur C, Loupy A, Vernerey D, et al.
Antibody-mediated vascular rejection of kidney allografts: a population-based study.
Lancet. 2013;381(9863):313-319.
54. Bodingbauer M, Pakrah B, Steininger R, et al.
The advantage of allocating kidneys from old cadaveric donors to old recipients: a single-center experience.
Clin Transplant. 2006;20(4):471-475.
55. Hariharan S, McBride MA, Cherikh WS, Tolleris CB, Bresnahan BA, Johnson CP.
Post-transplant renal function in the first year predicts long-term kidney transplant survival.
Kidney Int. 2002;62(1):311-318.
56. Paraskevas S, Kandaswamy R, Humar A, et al.
Predicting long-term kidney graft survival: can new trials be performed?
Transplantation. 2003;75(8):1256-1259.

57. Smail N, Tchervenkov J, Paraskevas S, et al.
Impact of early graft function on 10-year graft survival in recipients of kidneys from standard- or expanded-criteria donors.
Transplantation. 2013;96(2):176-181.
58. Deutsche Stiftung Organtransplantation.
Grafiken zum Tätigkeitsbericht 2018. 2019.
59. First MR.
Renal function as a predictor of long-term graft survival in renal transplant patients.
Nephrol Dial Transplant. 2003;18 Suppl 1:i3-6.
60. DocCheckFlexion.
Kreatinin. <https://flexikon.doccheck.com/de/Kreatinin>.
Accessed 11.08.2019.
61. Pharmazeutische Zeitung.
Sirolimus bewahrt Nierenfunktion. 2004;
<https://www.pharmazeutische-zeitung.de/inhalt-26-2004/pharm2-26-2004/>.
Accessed 29.9.2019.
62. Dudley C, Pohanka E, Riad H, et al.
Mycophenolate mofetil substitution for cyclosporine a in renal transplant recipients with chronic progressive allograft dysfunction: the "creeping creatinine" study.
Transplantation. 2005;79(4):466-475.
63. Birnbaum LM, Lipman M, Paraskevas S, et al.
Management of chronic allograft nephropathy: a systematic review.
Clin J Am Soc Nephrol. 2009;4(4):860-865.
64. Statistisches Bundesamt.
Todesursachen nach Krankheitsarten 2017. 2019;
<https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/inhalt.html>.
Accessed 03.08.2019.
65. Ge F, Huang T, Yuan S, Zhou Y, Gong W.
Gender issues in solid organ donation and transplantation.
Ann Transplant. 2013;18:508-514.
66. Bundesärztekammer.
Richtlinien zur Feststellung des Hirntodes. 1997;
https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/Hirntodpdf.pdf.
Accessed 03.08.2019.
67. Goila AK, Pawar M.
The diagnosis of brain death.
Indian J Crit Care Med. 2009;13(1):7-11.
68. Ärzteblatt.
Richtlinien zur Organtransplantation gem. § 16 Abs. 1 S. 1 Nrn. 2, 4 u. 5 TPG. 2010;
<https://www.aerzteblatt.de/archiv/77778/Richtlinien-zur-Organtransplantation-gem-16-Abs-1-S-1-Nrn-2-4-u-5-TPG>.
Accessed 27.09.2019.

69. Swisstransplant.
ORGAN- UND GEWEBEENTNAHME. 2014;
https://www.swisstransplant.org/fileadmin/user_upload/Infos_und_Material/Swis_s_Donation_Pathway/SDP_modul_6_Organ_und_Gewebeentnahme_DE_2014.pdf.
Accessed 12.08.2019.
70. Giessing M, Conrad S, Schonberger B, et al.
[Kidney donors and kidney transplantation in the elderly].
Urologe A. 2004;43(8):947-954.
71. Johnson RJ, Fuggle SV, O'Neill J, et al.
Factors influencing outcome after deceased heart beating donor kidney transplantation in the United Kingdom: an evidence base for a new national kidney allocation policy.
Transplantation. 2010;89(4):379-386.
72. Echterdiek F, Schwenger V, Dohler B, et al.
Kidneys From Elderly Deceased Donors-Is 70 the New 60?
Front Immunol. 2019;10:2701.
73. Oppenheimer F, Aljama P, Asensio Peinado C, Bustamante Bustamante J, Crespo Albiach JF, Guirado Perich L.
The impact of donor age on the results of renal transplantation.
Nephrol Dial Transplant. 2004;19 Suppl 3:iii11-15.
74. Rao PS, Schaubel DE, Guidinger MK, et al.
A comprehensive risk quantification score for deceased donor kidneys: the kidney donor risk index.
Transplantation. 2009;88(2):231-236.
75. Kasiske BL, Snyder J.
Matching older kidneys with older patients does not improve allograft survival.
J Am Soc Nephrol. 2002;13(4):1067-1072.
76. Keith DS, Demattos A, Golconda M, Prather J, Norman D.
Effect of donor recipient age match on survival after first deceased donor renal transplantation.
J Am Soc Nephrol. 2004;15(4):1086-1091.
77. Glyda M, Czapiewski W, Karczewski M, Pieta R, Oko A.
Influence of donor and recipient gender as well as selected factors on the five-year survival of kidney graft.
Pol Przegl Chir. 2011;83(4):188-195.
78. Hatamizadeh P, Molnar MZ, Streja E, et al.
Recipient-related predictors of kidney transplantation outcomes in the elderly.
Clin Transplant. 2013;27(3):436-443.
79. Moers C, Kornmann NS, Leuvenink HG, Ploeg RJ.
The influence of deceased donor age and old-for-old allocation on kidney transplant outcome.
Transplantation. 2009;88(4):542-552.

80. Thorban S. Aktuelles aus der Nierentransplantation. 2011;
<http://www.oberbayerische-nephrologietagung.de/vortraege/vortraege2011/Thorban.pdf>.
Accessed 23.08.2019.
81. Meyer BR.
Renal function in aging.
Journal of the American Geriatrics Society. 1989;37(8):791-800.
82. Lindeman RD, Goldman R.
Anatomic and physiologic age changes in the kidney.
Exp Gerontol. 1986;21(4-5):379-406.
83. MedizinInfo.
Nieren und ableitende Harnwege. *Veränderungen der Organsysteme im Alter* 2019;
<http://www.medizininfo.de/geriatrie/veraenderungen/harntrakt.shtml>.
Accessed 09.09.2019.
84. Siegmund-Schultze N. Nephrologie:
Eine schlechtere Nierenfunktion im Alter ist kein Naturgesetz.
Dtsch Arztebl International. 2007.
85. Universitätsklinikum Ulm Zentrale Einrichtung Klinische Chemie.
Renin. 2019;
https://www.uniklinik-ulm.de/fileadmin/default/09_Sonstige/Klinische-Chemie/Seiteninhalte/Seiteninhalte_R/Renin_Stand_11.02.2020.pdf.
Accessed 11.02.2020.
86. Helfer MS, Vicari AR, Spuldaro F, Goncalves LF, Manfro RC.
Incidence, risk factors, and outcomes of delayed graft function in deceased donor kidney transplantation in a Brazilian center.
Transplant Proc. 2014;46(6):1727-1729.
87. Jushinskis J, Trushkov S, Bicans J, et al.
Risk factors for the development of delayed graft function in deceased donor renal transplants.
Transplant Proc. 2009;41(2):746-748.
88. Irish WD, McCollum DA, Tesi RJ, et al.
Nomogram for predicting the likelihood of delayed graft function in adult cadaveric renal transplant recipients.
J Am Soc Nephrol. 2003;14(11):2967-2974.
89. Boom H, Mallat MJ, de Fijter JW, Zwinderman AH, Paul LC.
Delayed graft function influences renal function, but not survival.
Kidney Int. 2000;58(2):859-866.
90. Fernandez Rivera C, Alonso Hernandez A, Villaverde Verdejo P, Oliver Garcia J, Valdes Canedo F.
Basiliximab (Simulect) in renal transplantation with high risk for delayed graft function.
Transplant Proc. 2005;37(3):1435-1437.

91. Simon JF, Swanson SJ, Agodoa LY, Cruess DF, Bohlen EM, Abbott KC.
Induction sirolimus and delayed graft function after deceased donor kidney transplantation in the United States.
Am J Nephrol. 2004;24(4):393-401.
92. Chavalitdhamrong D, Gill J, Takemoto S, et al.
Patient and graft outcomes from deceased kidney donors age 70 years and older: an analysis of the Organ Procurement Transplant Network/United Network of Organ Sharing database.
Transplantation. 2008;85(11):1573-1579.
93. Chen T, Xu M, Tu J, Wang H, Niu X.
Relationship between Omnibus and Post-hoc Tests: An Investigation of performance of the F test in ANOVA.
Shanghai Arch Psychiatry. 2018;30(1):60-64.
94. Dayoub JC, Cortese F, Anzic A, Grum T, de Magalhaes JP.
The effects of donor age on organ transplants: A review and implications for aging research.
Exp Gerontol. 2018;110:230-240.
95. Scott DM, Ehrmann IE, Ellis PS, et al.
Identification of a mouse male-specific transplantation antigen, H-Y.
Nature. 1995;376(6542):695-698.
96. Santiago EV, Silveira MR, Araujo VE, Farah Kde P, Acurcio Fde A, Ceccato M.
Gender in the allocation of organs in kidney transplants: meta-analysis.
Rev Saude Publica. 2015;49:68.
97. Zukowski M, Kotfis K, Biernawska J, et al.
Donor-recipient gender mismatch affects early graft loss after kidney transplantation.
Transplant Proc. 2011;43(8):2914-2916.
98. Zhou JY, Cheng J, Huang HF, Shen Y, Jiang Y, Chen JH.
The effect of donor-recipient gender mismatch on short- and long-term graft survival in kidney transplantation: a systematic review and meta-analysis.
Clin Transplant. 2013;27(5):764-771.
99. Gratwohl A, Dohler B, Stern M, Opelz G.
H-Y as a minor histocompatibility antigen in kidney transplantation: a retrospective cohort study.
Lancet. 2008;372(9632):49-53.
100. Zeier M, Dohler B, Opelz G, Ritz E.
The effect of donor gender on graft survival.
J Am Soc Nephrol. 2002;13(10):2570-2576.
101. Vereerstraeten P, Wissing M, De Pauw L, Abramowicz D, Kinnaert P.
Male recipients of kidneys from female donors are at increased risk of graft loss from both rejection and technical failure.
Clin Transplant. 1999;13(2):181-186.

102. Tan JC, Kim JP, Chertow GM, Grumet FC, Desai M.
Donor-recipient sex mismatch in kidney transplantation.
Gen Med. 2012;9(5):335-347 e332.
103. Nicholson ML, Windmill DC, Horsburgh T, Harris KP.
Influence of allograft size to recipient body-weight ratio on the long-term outcome of renal transplantation.
Br J Surg. 2000;87(3):314-319.
104. Giral M, Nguyen JM, Karam G, et al.
Impact of graft mass on the clinical outcome of kidney transplants.
J Am Soc Nephrol. 2005;16(1):261-268.
105. Modlin C, Goldfarb D, Novick AC.
Hyperfiltration nephropathy as a cause of late graft loss in renal transplantation.
World J Urol. 1996;14(4):256-264.
106. Meier-Kriesche HU, Ojo AO, Leavey SF, et al.
Gender differences in the risk for chronic renal allograft failure.
Transplantation. 2001;71(3):429-432.
107. Muller V, Szabo A, Viklicky O, et al.
Sex hormones and gender-related differences: their influence on chronic renal allograft rejection.
Kidney Int. 1999;55(5):2011-2020.
108. Sanfey H.
Gender-specific issues in liver and kidney failure and transplantation: a review.
J Womens Health (Larchmt). 2005;14(7):617-626.
109. Zhou YC, Cecka JM.
Effect of sex on kidney transplants.
Clin Transpl. 1989:361-367.
110. Debout A, Foucher Y, Trebern-Launay K, et al.
Each additional hour of cold ischemia time significantly increases the risk of graft failure and mortality following renal transplantation.
Kidney Int. 2015;87(2):343-349.
111. Moreira P, Sa H, Figueiredo A, Mota A.
Delayed renal graft function: risk factors and impact on the outcome of transplantation.
Transplant Proc. 2011;43(1):100-105.
112. Kayler LK, Srinivas TR, Schold JD.
Influence of CIT-induced DGF on kidney transplant outcomes.
Am J Transplant. 2011;11(12):2657-2664.
113. Smith KD, Wrenshall LE, Nicosia RF, et al.
Delayed graft function and cast nephropathy associated with tacrolimus plus rapamycin use.
J Am Soc Nephrol. 2003;14(4):1037-1045.
114. Humar A, Johnson EM, Payne WD, et al.
Effect of initial slow graft function on renal allograft rejection and survival.
Clin Transplant. 1997;11(6):623-627.

115. Yarlagadda SG, Coca SG, Formica RN, Jr., Poggio ED, Parikh CR.
Association between delayed graft function and allograft and patient survival: a systematic review and meta-analysis.
Nephrol Dial Transplant. 2009;24(3):1039-1047.
116. Bellini MI, Nozdrin M, Yiu J, Papalois V.
Machine Perfusion for Abdominal Organ Preservation: A Systematic Review of Kidney and Liver Human Grafts.
Journal of clinical medicine. 2019;8(8).
117. Lassalle M, Fezeu LK, Couchoud C, Hannedouche T, Massy ZA, Czernichow S.
Obesity and access to kidney transplantation in patients starting dialysis: A prospective cohort study.
PLoS One. 2017;12(5):e0176616.
118. Segev DL, Simpkins CE, Thompson RE, Locke JE, Warren DS, Montgomery RA.
Obesity impacts access to kidney transplantation.
J Am Soc Nephrol. 2008;19(2):349-355.
119. Vashistha T, Mehrotra R, Park J, et al.
Effect of age and dialysis vintage on obesity paradox in long-term hemodialysis patients.
Am J Kidney Dis. 2014;63(4):612-622.
120. Bennett WM, McEvoy KM, Henell KR, Pidikiti S, Douzdzian V, Batiuk T.
Kidney transplantation in the morbidly obese: complicated but still better than dialysis.
Clin Transplant. 2011;25(3):401-405.
121. Glanton CW, Kao TC, Cruess D, Agodoa LY, Abbott KC.
Impact of renal transplantation on survival in end-stage renal disease patients with elevated body mass index.
Kidney Int. 2003;63(2):647-653.
122. Gill JS, Lan J, Dong J, et al.
The survival benefit of kidney transplantation in obese patients.
Am J Transplant. 2013;13(8):2083-2090.
123. Hoogeveen EK, Aalten J, Rothman KJ, et al.
Effect of obesity on the outcome of kidney transplantation: a 20-year follow-up.
Transplantation. 2011;91(8):869-874.
124. Liese J, Bottner N, Buttner S, et al.
Influence of the recipient body mass index on the outcomes after kidney transplantation.
Langenbecks Arch Surg. 2017.
125. Hill CJ, Courtney AE, Cardwell CR, et al.
Recipient obesity and outcomes after kidney transplantation: a systematic review and meta-analysis.
Nephrol Dial Transplant. 2015;30(8):1403-1411.

126. Nicoletto BB, Fonseca NK, Manfro RC, Goncalves LF, Leitao CB, Souza GC.
Effects of obesity on kidney transplantation outcomes: a systematic review and meta-analysis.
Transplantation. 2014;98(2):167-176.
127. Ahmadi SF, Zahmatkesh G, Streja E, et al.
Body mass index and mortality in kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis.
Am J Nephrol. 2014;40(4):315-324.
128. Prospective Studies C, Whitlock G, Lewington S, et al.
Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies.
Lancet. 2009;373(9669):1083-1096.
129. Deutsches Ärzteblatt.
Morbidität und Mortalität bei Übergewicht und Adipositas im Erwachsenenalter.
Eine systematische Übersicht, 106(40): 641–8 2009;
<https://www.aerzteblatt.de/archiv/66141/Morbiditaet-und-Mortalitaet-bei-Uebergewicht-und-Adipositas-im-Erwachsenenalter>.
Accessed 06.08.2019.
130. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists C, Ying A, Arima H, et al.
Effects of blood pressure lowering on cardiovascular risk according to baseline body-mass index: a meta-analysis of randomised trials.
Lancet. 2015;385(9971):867-874.
131. Park J, Morley TS, Kim M, Clegg DJ, Scherer PE.
Obesity and cancer--mechanisms underlying tumour progression and recurrence.
Nat Rev Endocrinol. 2014;10(8):455-465.
132. Naik AS, Sakhuja A, Cibrik DM, Ojo AO, Samaniego-Picota MD, Lentine KL.
The Impact of Obesity on Allograft Failure After Kidney Transplantation: A Competing Risks Analysis.
Transplantation. 2016;100(9):1963-1969.
133. Meier-Kriesche HU, Arndorfer JA, Kaplan B.
The impact of body mass index on renal transplant outcomes: a significant independent risk factor for graft failure and patient death.
Transplantation. 2002;73(1):70-74.
134. Chagnac A, Herman M, Zingerman B, et al.
Obesity-induced glomerular hyperfiltration: its involvement in the pathogenesis of tubular sodium reabsorption.
Nephrol Dial Transplant. 2008;23(12):3946-3952.
135. Bosma RJ, Kwakernaak AJ, van der Heide JJ, de Jong PE, Navis GJ.
Body mass index and glomerular hyperfiltration in renal transplant recipients: cross-sectional analysis and long-term impact.
Am J Transplant. 2007;7(3):645-652.
136. Praga M.
Obesity--a neglected culprit in renal disease.
Nephrol Dial Transplant. 2002;17(7):1157-1159.

137. Wu D, Dawson NA, Levings MK.
Obesity-Associated Adipose Tissue Inflammation and Transplantation.
Am J Transplant. 2016;16(3):743-750.
138. Galle J.
Glomeruläre Filtrationsrate: Fallstricke der Berechnung.
Dtsch Arztebl International. 2016.
139. Cannon RM, Jones CM, Hughes MG, Eng M, Marvin MR.
The impact of recipient obesity on outcomes after renal transplantation.
Ann Surg. 2013;257(5):978-984.
140. Molnar MZ, Kovesdy CP, Mucsi I, et al.
Higher recipient body mass index is associated with post-transplant delayed kidney graft function.
Kidney Int. 2011;80(2):218-224.
141. Alangaden GJ, Thyagarajan R, Gruber SA, et al.
Infectious complications after kidney transplantation: current epidemiology and associated risk factors.
Clin Transplant. 2006;20(4):401-409.
142. Bein T.
[The dark side of obesity].
Anaesthesist. 2016;65(9):653-654.
143. Eckhard Nagel PS.
Transplantation.
Springer-Verlag Berlin Heidelberg: Rudolf Pichlmayr; 1996.
144. DocCheckFlexion.
HLA-Typisierung. 2018;
<https://flexikon.doccheck.com/de/HLA-Typisierung#Technik>.
Accessed 10.10.2019.
145. Shi X, Lv J, Han W, et al.
What is the impact of human leukocyte antigen mismatching on graft survival and mortality in renal transplantation? A meta-analysis of 23 cohort studies involving 486,608 recipients.
BMC Nephrol. 2018;19(1):116.
146. Foster BJ, Dahhou M, Zhang X, Platt RW, Hanley JA.
Relative importance of HLA mismatch and donor age to graft survival in young kidney transplant recipients.
Transplantation. 2013;96(5):469-475.
147. Opelz G, Dohler B.
Effect of human leukocyte antigen compatibility on kidney graft survival: comparative analysis of two decades.
Transplantation. 2007;84(2):137-143.
148. Williams RC, Opelz G, McGarvey CJ, Weil EJ, Chakkera HA.
The Risk of Transplant Failure With HLA Mismatch in First Adult Kidney Allografts From Deceased Donors.
Transplantation. 2016;100(5):1094-1102.

149. Mizutani K, Terasaki P, Hamdani E, et al.
The importance of anti-HLA-specific antibody strength in monitoring kidney transplant patients.
Am J Transplant. 2007;7(4):1027-1031.
150. Cho YW, Cecka JM, Terasaki PI.
HLA matching effect: better survival rates and graft quality.
Clin Transpl. 1994:435-449.
151. Sola R, Alarcon A, Jimenez C, Osuna A.
The influence of delayed graft function.
Nephrol Dial Transplant. 2004;19 Suppl 3:iii32-37.
152. Legendre C, Canaud G, Martinez F.
Factors influencing long-term outcome after kidney transplantation.
Transpl Int. 2014;27(1):19-27.
153. Waiser J, Schreiber M, Budde K, et al.
Age-matching in renal transplantation.
Nephrol Dial Transplant. 2000;15(5):696-700.
154. Salvadori M, Rosati A, Bock A, et al.
One-year posttransplant renal function is a strong predictor of long-term kidney function: results from the Neoral-MOST Observational Study.
Transplant Proc. 2003;35(8):2863-2867.
155. Meier-Kriesche HU, Cibrik DM, Ojo AO, et al.
Interaction between donor and recipient age in determining the risk of chronic renal allograft failure.
Journal of the American Geriatrics Society. 2002;50(1):14-17.
156. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, et al.
Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant.
N Engl J Med. 1999;341(23):1725-1730.
157. Landreneau K, Lee K, Landreneau MD.
Quality of life in patients undergoing hemodialysis and renal transplantation--a meta-analytic review.
Nephrol Nurs J. 2010;37(1):37-44.
158. Mikolasevic I, Racki S, Spanjol J, et al.
Outcomes following renal transplantation in older renal transplant recipients: a single-center experience and "Croatian senior program".
Int Urol Nephrol. 2015;47(8):1415-1422.
159. Organspende-Wiki.
Statistik/Deutschland. *Niere: Alter* 2017;
http://www.organspende-wiki.de/wiki/index.php/Statistik/Deutschland#cite_note-et-niere-18.
Accessed: 04.07.2020
160. Ponticelli C, Podesta MA, Graziani G.
Renal transplantation in elderly patients. How to select the candidates to the waiting list?
Transplant Rev (Orlando). 2014;28(4):188-192.

Anhang

Tabellen zu graphischen Darstellungen

- zu Abbildung 7 Seite 16: Verteilung BMI-Gruppen

	BMI Gruppen				Σ
	1	2	3	4	
n	20	308	226	78	632
%	3,2%	48,7%	35,8%	12,3%	100,0%

- zu Abbildung 8 Seite 16: Zugrundeliegende Nierenerkrankung

Diagnosegruppe	Anzahl	%- Verteilung
Glomerulonephritiden	242	38,3 %
hypertensive Nephrosklerose	40	6,3 %
diabetische Nephropathie	53	8,4 %
Zystennieren	80	12,7 %
andere	217	34,3%
gesamt	632	100%

- zu Abbildung 9 Seite 21: TX-Versagen/Tod im 1. Jahr nach TX

Gründe TX-Versagen	Anzahl	Gründe für Tod	Anzahl
Infektion	6 (9,1%)	Infektion	1 (5,5%)
kardiovaskulär	15 (22,7%)	kardiovaskulär	11(61,1%)
chronisch	14 (21,2%)	sonstiges	3 (16,7%)
Prim.nonfunction	16 (24,3%)	unbekannt	3 (16,7%)
Anderes,MOV,Rejection	15 (22,7%)		
	66 (100%)		18 (100%)

- zu Abbildung 10 Seite 22: Status zu Kreatininwert 1 Jahr nach TX

Kreatininwert in $\frac{mg}{dl}$	Anzahl	TX-Versagen	Tod	Funktion
≤1,2	126 (100%)	9 (7,14%)	13(10,32%)	104 (82,54%)
1,3 - 1,6	161 (100%)	21 (13,04%)	12 (7,45%)	128 (79,51%)
1,7 - 2,0	101 (100%)	11(10,89%)	12 (11,88%)	78 (77,23%)
≥ 2,1	154 (100%)	53 (34,42%)	16(10,39%)	85 (55,19%)

- zu Abbildung 11 Seite 23 : Gründe des TX-Versagens

Grund des TX-Versagens	Anzahl	%-Verteilung
Infektion	14	8,8 %
Kardiovaskulär + Thrombosen	15	9,4 %
Chronisches TX-Versagen	79	49,7 %
Primäre non-function	15	9,4 %
Anderes/Multiorganversagen	25	15,7 %
Unbekannt	11	7,0%
gesamt	159	100%

- zu Abbildung 12 Seite 23: Todesursachen des Empfängers

Todesursache	Anzahl	%-Verteilung
Infektion	27	21,1 %
Kardiovaskulär	49	38,3 %
Multiorganversagen	16	12,5 %
Karzinom	11	8,6 %
Sonstiges	9	7,0 %
unbekannt	16	12,5 %
gesamt	128	100%

- zu Abbildung 13 Seite 24 : Todesursachen des Spenders

Todesursache	Anzahl	%- Verteilung
Schädelhirntrauma	117	18,5 %
Hypoxie	74	11,7 %
Anderes	59	9,3 %
Suizid	7	1,1 %
Subarachnoidalblutung	165	26,1 %
Intracerebrale Blutung	179	28,3 %
Cerebrovasculäres Ereignis	31	5,0 %
gesamt	632	100 %

- zu Abbildung 14 Seite 25: Status zu Spenderkreatininwert

Kreatininwert in $\frac{mg}{dl}$	Anzahl	TX-Versagen	Tod	Funktion
≤1,2	515 (100%)	129 (25,0%)	62 (12,1%)	324 (62,9%)
1,3-1,6	61 (100%)	15 (24,6%)	8 (13,1%)	38 (62,3%)
1,7-2,0	26 (100%)	7 (26,9%)	0 (0,0%)	19 (73,1%)
≥2,1	30 (100%)	8 (26,7%)	3 (10,0%)	19 (63,3%)

- zu Abbildung 15 Seite 29: Verteilung der Donor-Altersgruppen

DonAlter Gruppe	Don<50	Don 50-64	Don 65-69	Don 70-74	Don≥75	Σ
n	212	224	62	49	85	632
%	33,5%	35,5%	9,9%	7,6%	13,5%	100%

- zu Abbildung 20 Seite 36: Geschlechterkombination und Ereignis einer ATN

Sex-Match	Anzahl	ATN	
		0	1
FF	102 (100%)	77 (75,5%)	25 (24,5%)
FM	194 (100%)	128 (66,0%)	66 (34,0%)
MM	207 (100%)	131 (63,3%)	76 (36,7%)
MF	129 (100%)	90 (69,8%)	39 (30,2%)

- zu Abbildung 21 Seite 39: Status zu kalter Ischämiezeit

Zeit der kalten Ischämie	Anzahl	TX-Versagen	Tod	Funktion
≤12h	290 (100%)	72 (24,8%)	35 (12,0%)	183 (63,1%)
<24h	310 (100%)	76 (24,5%)	34 (11,0%)	200 (64,5%)
≥24h	32 (100%)	11 (34,3%)	4 (12,5%)	17 (53,1%)

- zu Abbildung 24 Seite 41: Status zu Ereignis einer ATN

ATN	Alle	TX-Versagen	Tod	Funktion
0	426 (100%)	91 (21,3%)	45 (10,6%)	290 (68,1%)
1	206 (100%)	68 (33,0%)	28 (13,5%)	110 (53,3%)

- Zu Abbildung 28 Seite 46: Status zu BMI-Gruppen

BMI Gruppen	Alle	TX-Versagen	Tod	Funktion
1	20 (100%)	7 (35,0%)	2 (10,0%)	11 (55,0%)
2	308 (100%)	65 (20,2%)	37 (12%)	206 (66,9%)
3	226 (100%)	60 (26,5%)	23 (10,2%)	143 (63,3%)
4	78 (100%)	27 (34,6%)	11 (14,1%)	40 (51,2%)

- Zu Abbildung 37 Seite 57: Status zu HLA-Mismatch-Gruppen

Mismatch-Gruppen	Alle	TX-Versagen	Tod	Funktion
0	97 (100%)	10 (10,3%)	4 (4,1%)	83 (85,5%)
1	48 (100%)	12 (25%)	8 (16,6%)	28 (58,3%)
2	111 (100%)	31 (27,9%)	11 (9,9%)	69 (62,1%)
3	154 (100%)	42 (27,3%)	16 (10,3%)	96 (62,4%)
4	102 (100%)	30 (29,4%)	14 (13,7%)	58 (56,8%)
5	90 (100%)	23 (25,5%)	18 (20%)	49 (54,4%)
6	30 (100%)	11 (36,6%)	2 (6,6%)	17 (56,6%)

- Zu Abbildung 39 Seite 59 und Abbildung 40 Seite 60:
Status zu HLA-Mismatch in Spenderaltersgruppen

Alter	Mismatch	Summe	TX- Versagen	Tod	Funktion
≥65	0	5 (100%)	0 (0,0%)	1 (20,0%)	4 (80,0%)
	1	4 (100%)	0 (0,0%)	1 (25,0%)	3 (75,0%)
	2	21 (100%)	9 (42,9%)	1 (4,8%)	11 (52,4%)
	3	37 (100%)	16 (43,2%)	2 (5,4%)	19 (51,4%)
	4	44 (100%)	12(27,3%)	10 (22,7%)	22 (50,0%)
	5	63 (100%)	14 (22,2%)	17 (27,0%)	32 (50,8%)
	6	22 (100%)	8 (36,4%)	2 (9,1%)	12 (54,5%)
<65	0	92 (100%)	10 (10,9%)	3 (3,3%)	79 (85,9%)
	1	44 (100%)	12 (27,3%)	7 (15,9 %)	25 (56,8%)
	2	90 (100%)	22 (24,4%)	10 (11,1%)	58 (64,4%)
	3	117 (100%)	26 (22,2%)	14 (12,0%)	77(65,8%)
	4	58 (100%)	18 (31,0%)	4 (6,9%)	36 (62,1%)
	5	27 (100%)	9 (33,3%)	1 (3,7%)	17 (63,0%)

Affidavit

	LUDWIG- MAXIMILIANS- UNIVERSITÄT MÜNCHEN	Promotionsbüro Medizinische Fakultät	 
Eidesstattliche Versicherung			

Anzenberger, Anna-Katharina Amalie

Name, Vorname

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

**Postmortale Nierentransplantation
Einflussfaktoren auf das Transplantationsergebnis**

selbständig 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.

München 18.10.21

Ort, Datum

A. Anzenberger

Unterschrift Doktorandin bzw.

Übereinstimmungserklärung

	LUDWIG- MAXIMILIANS- UNIVERSITÄT MÜNCHEN	Promotionsbüro Medizinische Fakultät	 
Erklärung zur Übereinstimmung der gebundenen Ausgabe der Dissertation mit der elektronischen Fassung			

Anzenberger, Anna-Katharina Amalie

Name, Vorname

Hiermit erkläre ich, dass die elektronische Version der eingereichten Dissertation mit dem
Titel

**Postmortale Nierentransplantation
Einflussfaktoren auf das Transplantationsergebnis**

in Inhalt und Formatierung mit den gedruckten und gebundenen Exemplaren übereinstimmt.

München 18.10.21

Ort, Datum

A. Anzenberger

Unterschrift Doktorandin bzw.