

Aus dem Transplantationszentrum,
Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München

Vorstand: Prof. Dr. Bruno Meiser

**Retrospektive Datenanalyse des Langzeitverlaufs nach
Nierentransplantation über einen Zeitraum von 50 Jahren**

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

vorgelegt von
Ibrahim Güler

aus
Berlin

Jahr
2021

Mit Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Bruno Meiser
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. Holger Schmid PD Dr. Michael Lauseker
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	Dr. Stephan Kemmner
Dekan:	Prof. Dr. med. Thomas Gudermann
Tag der mündlichen Prüfung:	02.12.2021

Eidesstattliche Versicherung

Güler, Ibrahim

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

Retrospektive Datenanalyse des Langzeitverlaufs nach Nierentransplantation über einen Zeitraum von 50 Jahren

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, 02.12.2021

Ibrahim Güler

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand

Inhaltsverzeichnis

1 EINLEITUNG.....	9
1.1 HEUTIGER STAND DER NIERENTRANSPLANTATION.....	10
1.2 INDIKATION UND VORAUSSETZUNGEN ZUR NIERENTRANSPLANTATION	14
1.3 EINFLUSSFAKTOREN FÜR DAS TRANSPLANTATÜBERLEBEN	14
1.3.1 IMMUNSUPPRESSION.....	15
1.3.2 HLA-SYSTEM.....	18
1.3.3 IMMUNISIERUNGSGRAD.....	18
1.3.4 KALTE- UND WARME ISCHÄMIEZEIT.....	19
1.3.5 BESONDERHEITEN DER LEBENDTRANSPLANTATION	19
1.4 RATIONALE	21
2 MATERIAL UND METHODIK.....	23
2.1 PATIENTEN.....	23
2.2 DESIGN DER KOHORTENANALYSE.....	23
2.3 DATENERFASSUNG	24
2.4 EINTEILUNG DER GRUPPEN	24
2.5 STATISTISCHE ANALYSE.....	25
2.5.1 DEFINITION DES ÜBERLEBENS	26
3 ERGEBNISSE.....	27
3.1 DEMOGRAPHIE	27
3.2 ENTWICKLUNG DES TRANSPLANTAT- UND PATIENTENÜBERLEBENS IN DEN LETZTEN 50 JAHREN AM LMU KLINIKUM.....	32
3.2.1 ENTWICKLUNG DES TRANSPLANTATÜBERLEBENS IN DEN LETZTEN 50 JAHREN AM LMU KLINIKUM	32
3.2.2 ENTWICKLUNG DES PATIENTENÜBERLEBENS IN DEN LETZTEN 50 JAHREN AM LMU KLINIKUM.....	34
3.2.3 ENTWICKLUNG DES TRANSPLANTATÜBERLEBENS NACH POSTMORTALSPENDE IN DEN LETZTEN 50 JAHREN AM LMU KLINIKUM.....	35
3.2.4 ENTWICKLUNG DES TRANSPLANTATÜBERLEBENS NACH LEBENDSPENDE IN DEN LETZTEN 50 JAHREN AM LMU KLINIKUM	37
3.2.5 ENTWICKLUNG DES PATIENTENÜBERLEBENS NACH POSTMORTALSPENDE IN DEN LETZTEN 50 JAHREN AM LMU KLINIKUM	38
3.2.6 ENTWICKLUNG DES PATIENTENÜBERLEBENS NACH LEBENDSPENDE IN DEN LETZTEN 50 JAHREN AM LMU KLINIKUM	39
3.3 SPENDERALTER.....	40
3.3.1 ENTWICKLUNG DES SPENDERALTERS ÜBER DIE ZEIT	40
3.3.2 EINFLUSS DES SPENDERALTERS AUF DAS TRANSPLANTAT- UND PATIENTENÜBERLEBEN	41
3.3.2.1 EINFLUSS DES SPENDERALTERS AUF DAS TRANSPLANTATÜBERLEBEN (GESAMTKOHORTE)	42
3.3.2.2 EINFLUSS DES SPENDERALTERS AUF DAS TRANSPLANTATÜBERLEBEN NACH POSTMORTALSPENDE	44

Inhaltsverzeichnis

3.3.2.3 EINFLUSS DES SPENDERALTERS AUF DAS TRANSPLANTATÜBERLEBEN NACH LEBENDSPENDE.....	45
3.3.2.4 EINFLUSS DES SPENDERALTERS AUF DAS PATIENTENÜBERLEBEN (GESAMTKOHORTE)	46
3.3.2.5 EINFLUSS DES SPENDERALTERS AUF DAS PATIENTENÜBERLEBEN NACH POSTMORTALSPENDE	47
3.3.2.6 EINFLUSS DES SPENDERALTERS AUF DAS PATIENTENÜBERLEBEN NACH LEBENDSPENDE.....	49
3.4 PATIENTENALTER.....	50
3.4.1 ENTWICKLUNG DES PATIENTENALTERS ÜBER DIE ZEIT	50
3.4.2 EINFLUSS DES PATIENTENALTERS AUF DAS TRANSPLANTAT- UND PATIENTENÜBERLEBEN	50
3.4.2.1 EINFLUSS DES PATIENTENALTERS AUF DAS TRANSPLANTATÜBERLEBEN (GESAMTKOHORTE)	52
3.4.2.2 EINFLUSS DES PATIENTENALTERS AUF DAS TRANSPLANTATÜBERLEBEN NACH POSTMORTALSPENDE.....	53
3.4.2.3 EINFLUSS DES PATIENTENALTERS AUF DAS TRANSPLANTATÜBERLEBEN NACH LEBENDSPENDE	54
3.4.2.4 EINFLUSS DES PATIENTENALTERS AUF DAS PATIENTENÜBERLEBEN (GESAMTKOHORTE)	56
3.4.2.5 EINFLUSS DES PATIENTENALTERS AUF DAS PATIENTENÜBERLEBEN NACH POSTMORTALSPENDE	57
3.4.2.6 EINFLUSS DES PATIENTENALTERS AUF DAS PATIENTENÜBERLEBEN NACH LEBENDSPENDE.....	58
3.5 DAS EMPFÄNGER- UND SPENDERGESCHLECHT	59
3.5.1 EINFLUSS DES SPENDER- UND EMPFÄNGERGESCHLECHTS AUF DAS TRANSPLANTAT- UND PATIENTENÜBERLEBEN.....	60
3.5.1.1 EINFLUSS DES SPENDERGESCHLECHTS AUF DAS TRANSPLANTATÜBERLEBEN (GESAMTKOHORTE)	61
3.5.1.2 EINFLUSS DES SPENDERGESCHLECHTS AUF DAS TRANSPLANTATÜBERLEBEN NACH POSTMORTALSPENDE.....	63
3.5.1.3 EINFLUSS DES SPENDERGESCHLECHTS AUF DAS TRANSPLANTATÜBERLEBEN NACH LEBENDTRANSPLANTATION	65
3.5.1.4 EINFLUSS DES SPENDERGESCHLECHTS AUF DAS PATIENTENÜBERLEBEN (GESAMTKOHORTE)	67
3.5.1.5 EINFLUSS DES SPENDERGESCHLECHTS AUF DAS PATIENTENÜBERLEBEN NACH POSTMORTALSPENDE.....	69
3.5.1.6 EINFLUSS DES SPENDERGESCHLECHTS AUF DAS PATIENTENÜBERLEBEN NACH LEBENDSPENDE	71
3.6 DIALYSEZEIT	73
3.6.1 ENTWICKLUNG DER DIALYSEZEIT ÜBER DIE ZEIT	73
3.6.2 EINFLUSS DER DIALYSEZEIT AUF DAS TRANSPLANTAT- UND PATIENTENÜBERLEBEN	74
3.6.2.1 EINFLUSS DER DIALYSEZEIT AUF DAS TRANSPLANTATÜBERLEBEN (GESAMTKOHORTE)	74

Inhaltsverzeichnis

3.6.2.2 EINFLUSS DER DIALYSEZEIT AUF DAS TRANSPLANTATÜBERLEBEN NACH POSTMORTALSPENDE	76
3.6.2.3 EINFLUSS DER DIALYSEZEIT AUF DAS TRANSPLANTATÜBERLEBEN NACH LEBENDSPENDE.....	77
3.6.2.4 EINFLUSS DER DIALYSEZEIT AUF DAS PATIENTENÜBERLEBEN (GESAMTKOHORTE)	78
3.6.2.5 EINFLUSS DER DIALYSEZEIT AUF DAS PATIENTENÜBERLEBEN NACH POSTMORTALSPENDE	80
3.6.2.6 EINFLUSS DER DIALYSEZEIT AUF DAS PATIENTENÜBERLEBEN NACH LEBENDSPENDE.....	81
3.7 KALTE ISCHÄMIEZEIT	82
3.7.1 ENTWICKLUNG DER KALTEN ISCHÄMIEZEIT ÜBER DIE ZEIT	82
3.7.2 EINFLUSS DER KALTEN ISCHÄMIEZEIT AUF DAS TRANSPLANTAT- UND PATIENTENÜBERLEBEN	83
3.7.2.1 EINFLUSS DER KALTEN ISCHÄMIEZEIT AUF DAS TRANSPLANTATÜBERLEBEN (GESAMTKOHORTE)	83
3.7.2.2 EINFLUSS DER KALTEN ISCHÄMIEZEIT AUF DAS TRANSPLANTATÜBERLEBEN NACH POSTMORTALSPENDE.....	85
3.7.2.3 EINFLUSS DER KALTEN ISCHÄMIEZEIT AUF DAS PATIENTENÜBERLEBEN (GESAMTKOHORTE)	85
3.7.2.4 EINFLUSS DER KALTEN ISCHÄMIEZEIT NACH POSTMORTALSPENDE AUF DAS PATIENTENÜBERLEBEN	88
3.8 IMMUNOLOGISCHE FAKTOREN	90
3.8.1 EINFLUSS DER ANZAHL DER TRANSPLANTATIONEN AUF DAS TRANSPLANTAT- UND PATIENTENÜBERLEBEN.....	90
3.8.1.1 EINFLUSS DER ANZAHL DER TRANSPLANTATIONEN AUF DAS TRANSPLANTATÜBERLEBEN (GESAMTKOHORTE)	91
3.8.1.2 EINFLUSS DER ANZAHL DER TRANSPLANTATIONEN AUF DAS TRANSPLANTATÜBERLEBEN NACH POSTMORTALSPENDE.....	92
3.8.1.3 EINFLUSS DER ANZAHL DER TRANSPLANTATIONEN AUF DAS TRANSPLANTATÜBERLEBEN NACH LEBENDSPENDE	94
3.8.1.4 EINFLUSS DER ANZAHL DER TRANSPLANTATIONEN AUF DAS PATIENTENÜBERLEBEN (GESAMTKOHORTE)	95
3.8.1.5 EINFLUSS DER ANZAHL DER TRANSPLANTATIONEN AUF DAS PATIENTENÜBERLEBEN NACH POSTMORTALSPENDE	97
3.8.1.6 EINFLUSS DER ANZAHL DER TRANSPLANTATIONEN AUF DAS PATIENTENÜBERLEBEN NACH LEBENDSPENDE	98
3.8.2 EINFLUSS DES IMMUNISIERUNGSGRADES AUF DAS TRANSPLANTAT- UND PATIENTENÜBERLEBEN	99
3.8.2.1 EINFLUSS DES IMMUNISIERUNGSGRADES AUF DAS TRANSPLANTATÜBERLEBEN (GESAMTKOHORTE)	99
3.8.2.2 VERGLEICH DES TRANSPLANTATÜBERLEBENS VON NICHT-IMMUNISIERTEN- UND IMMUNISIERTEN PATIENTEN	101
3.8.2.3 EINFLUSS DES IMMUNISIERUNGSGRADES AUF DAS TRANSPLANTATÜBERLEBEN NACH POSTMORTALSPENDE.....	102
3.8.2.4 EINFLUSS DES IMMUNISIERUNGSGRADES AUF DAS TRANSPLANTATÜBERLEBEN NACH LEBENDSPENDE	103

Inhaltsverzeichnis

3.8.2.5 EINFLUSS DES IMMUNISIERUNGSGRADES AUF DAS PATIENTENÜBERLEBEN (GESAMTKOHORTE)	104
3.8.2.6 VERGLEICH DES PATIENTENÜBERLEBENS VON NICHT-IMMUNISIERTEN- UND IMMUNISIERTEN PATIENTEN	104
3.8.2.7 EINFLUSS DES IMMUNISIERUNGSGRADES AUF DAS PATIENTENÜBERLEBEN NACH POSTMORTALSPENDE	106
3.8.2.8 EINFLUSS DES IMMUNISIERUNGSGRADES AUF DAS PATIENTENÜBERLEBEN NACH LEBENDSPENDE	107
3.8.3 EINFLUSS DER HLA-MISMATCHES AUF DAS TRANSPLANTAT- UND PATIENTENÜBERLEBEN	108
3.8.3.1 EINFLUSS DER HLA-MISMATCHES AUF DAS TRANSPLANTATÜBERLEBEN (GESAMTKOHORTE)	108
3.8.3.2 EINFLUSS DER HLA-MISMATCHES AUF DAS TRANSPLANTATÜBERLEBEN NACH POSTMORTALSPENDE	111
3.8.3.3 EINFLUSS DES HLA-MISMATCHES AUF DAS TRANSPLANTATÜBERLEBEN NACH LEBENDSPENDE	111
3.8.3.4 EINFLUSS DES HLA-MISMATCHES AUF DAS PATIENTENÜBERLEBEN (GESAMTKOHORTE)	113
3.8.3.5 EINFLUSS DES HLA-MISMATCHES AUF DAS PATIENTENÜBERLEBEN NACH POSTMORTALSPENDE	115
3.8.3.6 EINFLUSS DES HLA-MISMATCHES AUF DAS PATIENTENÜBERLEBEN NACH LEBENDSPENDE	116
3.9 IMMUNSUPPRESSION	117
3.9.1 INDUKTIONSTHERAPIE	117
3.9.1.1 EINFLUSS DER INDUKTIONSTHERAPIE AUF DAS TRANSPLANTATÜBERLEBEN (GESAMTKOHORTE)	117
3.9.1.2 EINFLUSS DER INDUKTIONSTHERAPIE AUF DAS TRANSPLANTATÜBERLEBEN NACH POSTMORTALSPENDE	119
3.9.1.3 EINFLUSS DER INDUKTIONSTHERAPIE AUF DAS TRANSPLANTATÜBERLEBEN NACH LEBENDSPENDE	120
3.9.1.4 EINFLUSS DER INDUKTIONSTHERAPIE AUF DAS PATIENTENÜBERLEBEN (GESAMTKOHORTE)	121
3.9.1.5 EINFLUSS DER INDUKTIONSTHERAPIE AUF DAS PATIENTENÜBERLEBEN NACH POSTMORTALSPENDE	123
3.9.1.6 EINFLUSS DER INDUKTIONSTHERAPIE AUF DAS PATIENTENÜBERLEBEN NACH LEBENDSPENDE	124
3.9.2 ERHALTUNGSTHERAPIE	125
3.9.2.1 EINFLUSS DER ERHALTUNGSTHERAPIE AUF DAS TRANSPLANTATÜBERLEBEN (GESAMTKOHORTE)	128
3.9.2.2 EINFLUSS DER ERHALTUNGSTHERAPIE AUF DAS TRANSPLANTATÜBERLEBEN NACH POSTMORTALSPENDE	130
3.9.2.3 EINFLUSS DER ERHALTUNGSTHERAPIE AUF DAS TRANSPLANTATÜBERLEBEN NACH LEBENDSPENDE	131
3.9.2.4 EINFLUSS DER ERHALTUNGSTHERAPIE AUF DAS PATIENTENÜBERLEBEN (GESAMTKOHORTE)	132
3.9.2.5 EINFLUSS DER ERHALTUNGSTHERAPIE AUF DAS PATIENTENÜBERLEBEN NACH POSTMORTALSPENDE	134

Inhaltsverzeichnis

3.9.2.6 EINFLUSS DER ERHALTUNGSTHERAPIE AUF DAS PATIENTENÜBERLEBEN NACH LEBENDSPENDE	135
3.10 VERGLEICH ZWISCHEN SINGULÄREN NIERENTRANSPLANTATIONEN UND MULTIORGANTRANSPLANTATIONEN	136
3.10.1 VERGLEICH DES TRANSPLANTATÜBERLEBENS VON SINGULÄREN NIERENTRANSPLANTATIONEN UND MULTIORGANTRANSPLANTATIONEN	136
3.10.2 VERGLEICH DES PATIENTENÜBERLEBENS VON SINGULÄREN NIERENTRANSPLANTATIONEN UND MULTIORGANTRANSPLANTATIONEN	137
3.11 VERGLEICH ZWISCHEN LEBENDSPENDENNIERENTRANSPLANTATIONEN UND POSTMORTALSPENDENTRANSPLANTATIONEN.....	138
3.11.1 ENTWICKLUNG DES ANTEILS DER NIERENTRANSPLANTATIONEN NACH LEBENDSPENDEN ÜBER DIE ZEIT	138
3.11.2 VERGLEICH DER EINFLUSSFAKTOREN	139
3.11.3 VERGLEICH DES TRANSPLANTAT- UND PATIENTENÜBERLEBENS NACH LEBENDSPENDE UND POSTMORTALSPENDE	140
3.11.3.1 VERGLEICH DES TRANSPLANTATÜBERLEBENS NACH LEBEND- UND POSTMORTALSPENDE	140
3.11.3.2 VERGLEICH DES PATIENTENÜBERLEBENS NACH LEBEND- UND POSTMORTALSPENDE	141
3.11.4 EINFLUSS DER VERWANDTSCHAFT AUF DAS TRANSPLANTAT- UND DAS PATIENTENÜBERLEBEN	142
3.11.4.1 EINFLUSS DER VERWANDTSCHAFT AUF DAS TRANSPLANTATÜBERLEBEN NACH LEBENDTRANSPLANTATION	142
3.11.4.2 EINFLUSS DER VERWANDTSCHAFT AUF DAS PATIENTENÜBERLEBEN NACH LEBENDTRANSPLANTATION.....	143
3.12 MULTIVARIANZANALYSE	144
3.12.1 TRANSPLANTATÜBERLEBEN	144
3.12.2 PATIENTENÜBERLEBEN	146
4 DISKUSSION	148
4.1 ENTWICKLUNG DES TRANSPLANTAT- UND PATIENTENÜBERLEBENS.....	148
4.2 SPENDER- UND PATIENTENALTERS ALS EINFLUSSFAKTOR	150
4.3 EMPFÄNGER- UND SPENDERGESCHLECHTS ALS EINFLUSSFAKTOR.....	151
4.4 DIALYSEZEIT ALS EINFLUSSFAKTOR.....	153
4.5 KALTE ISCHÄMIEZEIT ALS EINFLUSSFAKTOR	154
4.6 IMMUNOLOGISCHE FAKTOREN ALS EINFLUSSFAKTOR.....	154
4.7 IMMUNSUPPRESSION ALS EINFLUSSFAKTOR.....	158
4.8 LSP UND PMSP ALS EINFLUSSFAKTOR.....	161
5 FAZIT	164
6 ZUSAMMENFASSUNG.....	166
7 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	168
8 LITERATURVERZEICHNIS.....	169

1 Einleitung

Die Nierentransplantation (NTx) und die Dialyse sind derzeit die einzigen Therapieoptionen für Patienten mit einer terminaler Nieren-Insuffizienz. Hierbei gilt die Nierentransplantation als Goldstandard und bevorzugte Therapieoption, mit deutlich niedriger Morbidität [1] und Mortalität [2], höherer Lebensqualität [3] [4] und niedrigeren Kosten [5] [6] für das Gesundheitssystem im Vergleich zur Hämodialyse. In der Tabelle 1 sind einige wichtige Meilensteine der Geschichte der Nierentransplantation aufgelistet. [7] [8]

Tabelle 1: Geschichte der Nierentransplantation [8]	
1902	Erste erfolgreiche experimentelle Nierentransplantation
1954	Erste erfolgreiche Lebendspenden-Nierentransplantation
1958	Beschreibung des HLA-Systems (Human-Leukozyten-Antigen)
1962	Erste erfolgreiche Postmortal-Spendennieren-Transplantation
1963	Erste Nierentransplantation zwischen verwandten Personen in Deutschland (Lebendspende)
1967	Gründung von Eurotransplant
1983	Gründung der Deutschen Stiftung Organtransplantation
1997	Inkrafttreten des Deutschen Transplantationsgesetzes
2016	Beschluss des Gesetzes über die Einrichtung des bundesweiten Transplantationsregisters

Bis heute gilt die Nierentransplantation als Therapie der Wahl bei terminaler Niereninsuffizienz. Allerdings ist vor allem aufgrund des Mangels an Spenderorganen die Versorgungslage knapp, so dass mit der wertvollen Ressource sorgfältig umgegangen werden muss. Daher ist es das oberste Ziel, kurz- und langfristige Transplantat-Verluste zu vermeiden und alle beeinflussbaren Faktoren so zu gestalten, dass mit dem geringen Organangebot möglichst vielen Patienten über eine lange Zeit das höchste Maß an Lebensqualität geboten werden kann. Somit sollten bereits die Selektion der Patienten von der Warteliste für die Nierentransplantationen und die Auswahl der Erhaltungstherapie-Schemata evidenzbasiert am bestmöglichen Überleben orientiert erfolgen.

Einleitung

Vor diesem Hintergrund werden in dieser Arbeit für das Überleben relevante Faktoren ermittelt und in ihrer Bedeutung eingeordnet.

1.1 Heutiger Stand der Nierentransplantation

Im Jahr 2019 wurden deutschlandweit 2132 Nierentransplantationen durchgeführt. 1612 Nieren wurden nach postmortaler Organspende (PMSP) und 520 Nierentransplantationen nach Lebendspende (LSP) transplantiert. Somit betrug der prozentuale Anteil der Nierentransplantationen nach postmortaler Organspende 75,6 Prozent und darauffolgend der Anteil der Lebendspenden 24,4 Prozent.

Abbildung 1: Nierentransplantationen in Deutschland 2019 (Quelle: Jahresbericht der DSO 2019) [9]

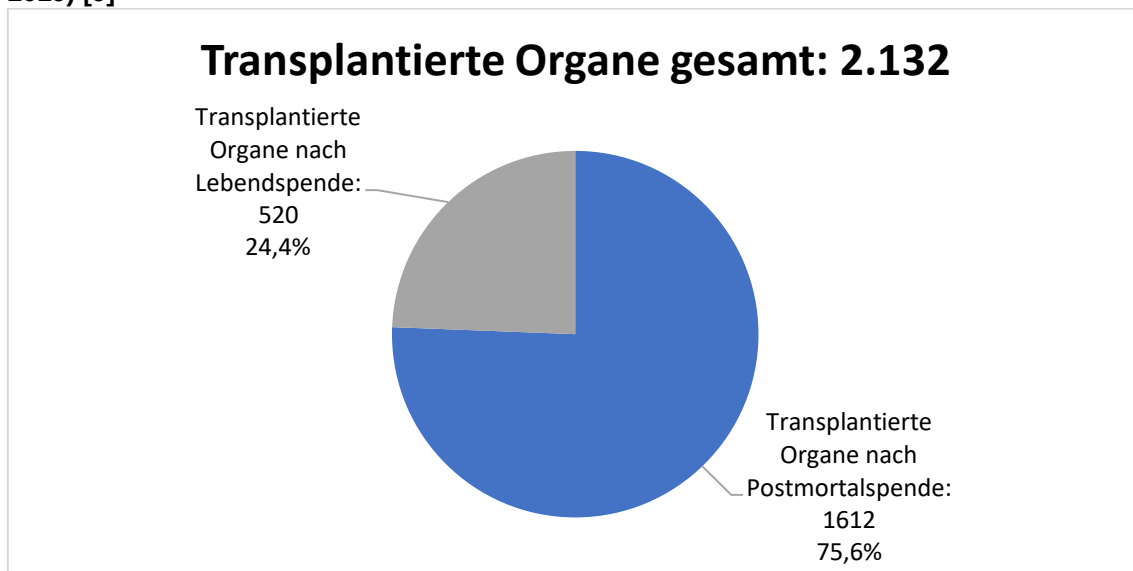
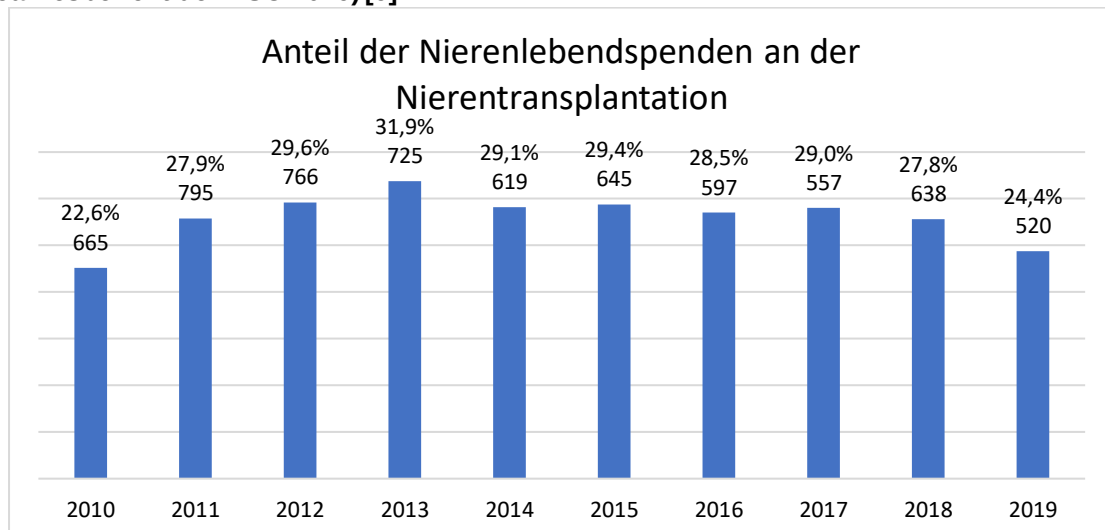


Abbildung 2: Anteil der Nieren-Lebendspenden an der Nierentransplantation 2019 (Quelle: Jahresbericht der DSO 2019) [9]



Einleitung

Die Zahl der durchgeführten Nierentransplantationen in Deutschland zeigte, wie Abbildungen 2 und 3 zu entnehmen ist, für das Jahr 2019 im Vergleich zum Vorjahr (2018: 2291 NTx) wieder einen Abwärtstrend. So wurden 2019 2799 Patienten zur Nierentransplantation angemeldet und 2132 Nierentransplantationen durchgeführt. Von den 2799 Anmeldungen zur Nierentransplantation handelte es sich bei 2449 Anmeldungen um Neu- und bei 350 um Wiederholungsanmeldungen. [9]

Abbildung 3: Anmeldungen und Nierentransplantationen 2019 (Quelle: Jahresbericht der DSO 2019) [9]

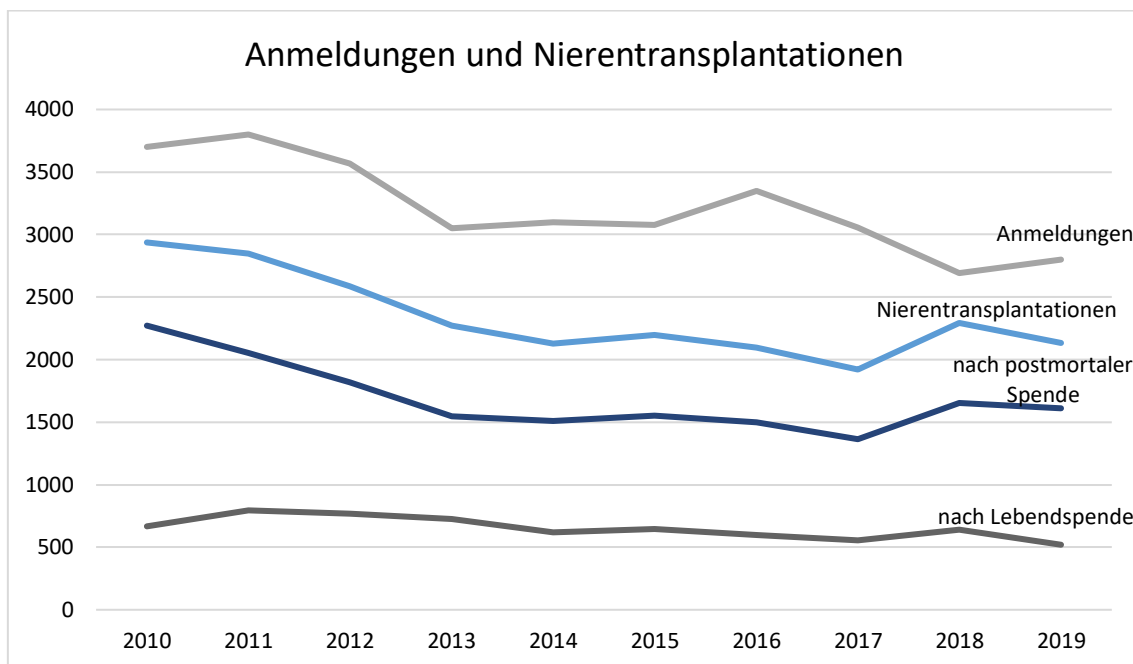
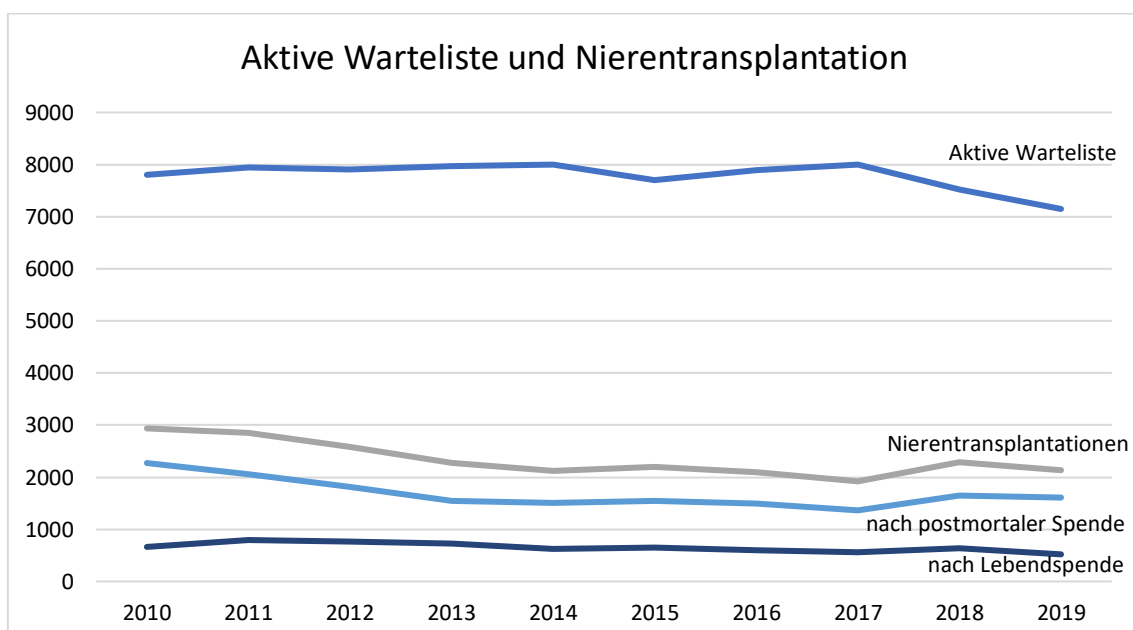


Abbildung 4: aktive Warteliste und Nierentransplantation 2019 (Quelle: Jahresbericht der DSO 2019) [9]



Einleitung

Am 31.12.2019 standen 7148 als transplantabel (= aktive Warteliste) und 4679 als nicht transplantabel eingestufte Patienten auf der Warteliste für eine Nierentransplantation. Also befanden sich auf der Warteliste 11827 Patienten. [9] Die durchschnittliche Wartezeit auf eine Niere betrug in Deutschland laut DSO sechs bis sieben Jahre. [10]

Somit war die Zahl der Dialysepatienten, die sich auf der Warteliste für eine Nierentransplantation befinden, circa fünf Mal so hoch wie die Zahl der jährlich stattfindenden Transplantationen. [11]

Wegen der großen Diskrepanz zwischen dem Organangebot und dem Bedarf werden ebenso marginale Spenderorgane von sogenannten Expanded-Criteria-Donors (ECD) transplantiert, die in Tabelle 2 detaillierter beschrieben werden. Diese weisen im Vergleich zu „idealen“ Transplantaten, die vom Standard-Criteria-Donor (SCD) stammen, eine reduzierte Organqualität, ein kürzeres Transplantat-Überleben und eine schlechtere Transplantatfunktion auf. [12]

Tabelle 2: Ideale- und marginale Spenderorgane [13]	
Standard-Criteria-Donor (SCD)	• Alle Spender, auf die die ECD-Kriterien nicht zutreffen
Expanded-Criteria-Donor (ECD)	• > 60 Jahre • 50-59 Jahre mit mindestens 2 der folgenden Eigenschaften ○ Zerebrovaskulärer Vorfall als Todesursache ○ Serum Kreatinin >1.5 mg/dl ○ Arterielle Hypertonie

Diese Kriterien sind nicht verbindlich geltend für jedes Transplantationszentrum und müssen nicht alle gleichzeitig zutreffend sein für eine Einstufung als ideales oder marginales Spenderorgan. Trotzdem bieten die aufgelisteten Eigenschaften eine einfache Möglichkeit der Beurteilung des vorliegenden Spenderorgans. Im Vergleich des Überlebens zwischen marginalen Spenderorganen und der Dialysetherapie liegt laut einer Untersuchung von Ojo et al. ein signifikanter Überlebensvorteil Ersterer vor, so dass die Verwendung marginaler

Einleitung

Spenderorgane in der heutigen Zeit einen legitimen Platz in der Nierenersatztherapie hat. [12] [13]

Als weitere Maßnahme gegen den Mangel an Spenderorganen wurde das Eurotransplant-Senioren-Programm (ESP) eingeführt („Alt für Alt“). Hierbei findet eine Allokation von Nierentransplantaten ohne HLA-Typisierung statt. Empfänger und Spender sind mindestens 65 Jahre alt. [15]

Die Vergabe von postmortal gespendeten Organen wird von der 1967 in Leiden (Niederlande) gegründeten Stiftung Eurotransplant koordiniert, einem Zusammenschluss von 8 Ländern (Belgien, den Niederlanden, Luxemburg, Deutschland, Österreich, Slowenien, Kroatien und Ungarn). Alle Transplantationszentren in den obengenannten Ländern sind an dieser Zusammenarbeit beteiligt. Voraussetzung, um ein Nierentransplantat zu erhalten, ist eine Meldung bei Eurotransplant. Das Ziel von Eurotransplant ist, über ein gemeinsames Spender-Meldesystem und eine zentrale Warteliste für ein Einzugsgebiet von circa 135 Millionen Menschen, möglichst jedem Spenderorgan einen geeigneten Empfänger zuzuordnen. Hochdringlichen Patienten sowie jenen mit seltenen Blutgruppen oder Gewebetypen soll dadurch effizient geholfen werden. Nach Feststellung des irreversiblen Hirnfunktionsausfalls durch zwei verschiedene Ärzte und der Klärung der Bereitschaft zur Organspende (mittels Angehörigengesprächs und, wenn vorhanden, Organspendeausweis und Patientenverfügung) erfolgt eine Meldung des Spenders durch die Ärzte an die Deutsche Stiftung Organtransplantation (DSO), Koordinierungsstelle für Postmortal-Spenden in Deutschland, und durch die DSO an Eurotransplant. [16]

In die Allokation der postmortalen Transplantate fließen den „Richtlinien für die Wartelistenführung und die Organvermittlung zur Nierentransplantation“ der Bundesärztekammer, der DSO und Eurotransplant zufolge unter anderem folgende Einflussfaktoren ein: [17] [18]

- Merkmalsübereinstimmungen im (HLA-) humanen Leukozytenantigen-System (auch bekannt als Histokompatibilitätsantigene),
- Immunisierungsgrad (PRA, Panel-Reactive-Antibody),
- Wartezeit,
- Distanz zwischen Entnahme- und Einpflanzungsort (zur Minimierung der Ischämie-Zeit),
- Nettospende-/Empfangsbilanz des Staates des Empfängers,

Einleitung

- Alter des Empfängers (Bevorzugung von Kindern und Jugendlichen),
- Blutgruppenkompatibilität,
- Bevorzugung von hochimmunisierten Patienten (Acceptable-Mismatch-Programm),
- Einstufung des Empfängers als High-Urgency-Patient.

1.2 Indikation und Voraussetzungen zur Nierentransplantation

Das endgültige Nierenversagen (terminale Niereninsuffizienz) oder der Verlust beider Nieren ist die Indikation für eine Nierentransplantation. Eine Dialysebehandlung muss entweder schon stattfinden oder bereits in Vorbereitung sein. Vorher ist eine Nierentransplantation nur in Ausnahmefällen (hauptsächlich bei Kindern) üblich. [19]

1.3 Einflussfaktoren für das Transplantat-Überleben

Die folgenden Faktoren werden im Allgemeinen als relevant im Hinblick auf das Transplantat-Überleben eingestuft und wurden im Rahmen dieser Arbeit, wenn möglich, geprüft: [18] [20]

- Grad der immunologischen Übereinstimmung von Spender und Empfänger,
- Art der Spende: Lebend- oder Postmortal-Spende,
- Grund-/Nebenerkrankungen von Empfänger und Spender,
- Einstufung des Spenders als Standard-Criteria-Donor oder Extended-Criteria-Donor,
- Alter von Spender und Empfänger.

Als häufigste Gründe für Nierentransplantat-Versagen gelten die akute Abstoßungsreaktion, Transplantat-Glomerulopathie und interstitielle Fibrose mit tubulärer Atrophie. Die akute Abstoßungsreaktion wird unterschieden in Antibody-Mediated-Rejection (ABMR), Acute-Cellular-Rejection (ACR) und Mixed Rejection. Die ABMR wird als geläufigste Form der akuten Abstoßungsreaktion eingestuft, gefolgt von der Mixed Rejection. [21]

1.3.1 Immunsuppression

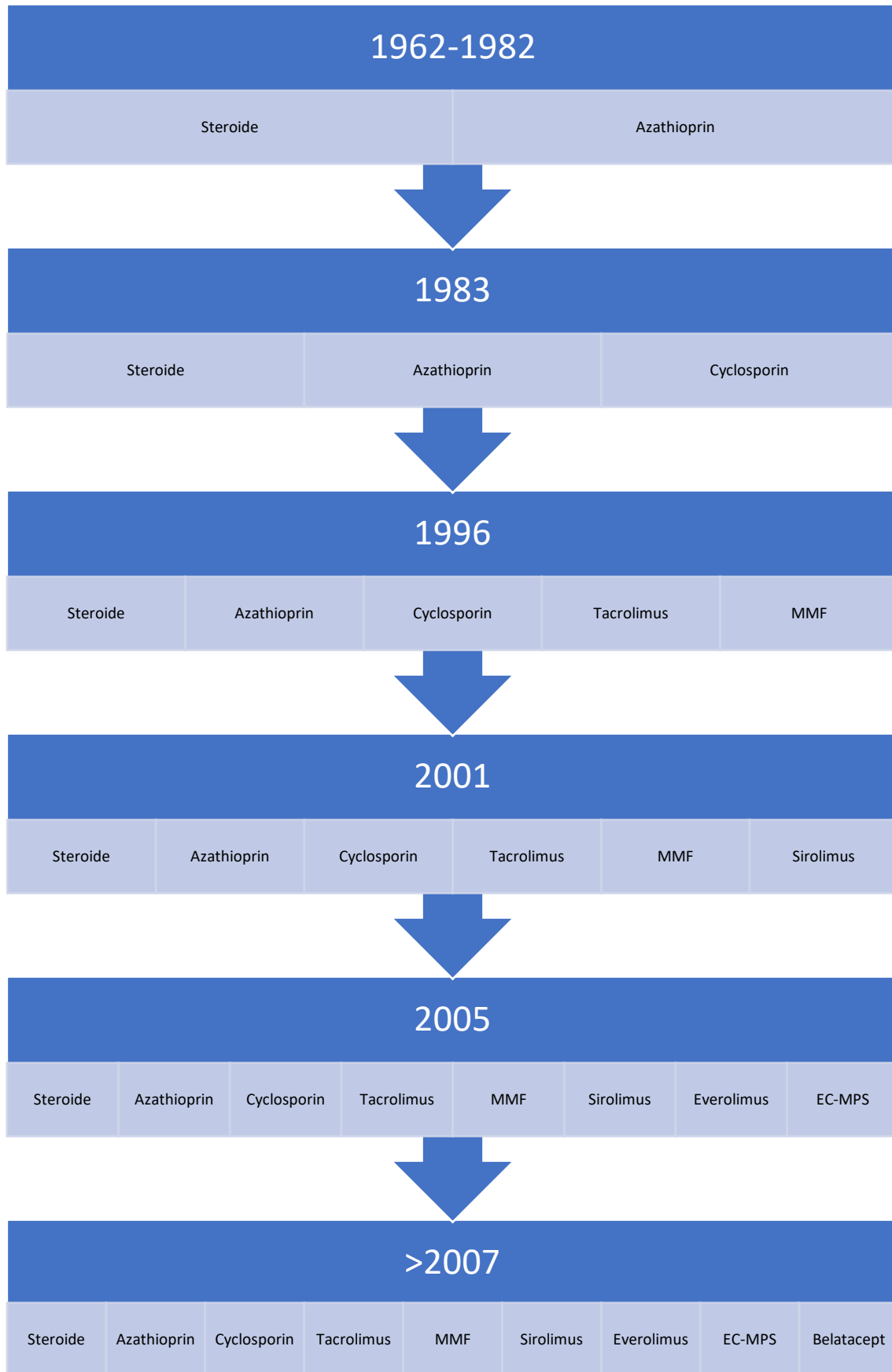
Damit ein transplantiertes Organ nicht abgestoßen wird, müssen über einen längeren Zeitraum hinweg Immunsuppressiva verabreicht werden. Die von der KDIGO empfohlenen Leitlinien sehen die Verwendung eines Calcineurin-Inhibitors (bevorzugt Tacrolimus oder Cyclosporin), zusammen mit Glucocorticoiden und Mycophenolat-Mofetil vor. [22] Das Hauptziel der Immunsuppressionstherapien bei Transplantationen sind die CD4+-T-Zellen, da diese die wichtigste Rolle in der Steuerung der Abstoßungsreaktion spielen. Die Aktivierung der CD4-positiven T-Helfer-Zellen erfolgt durch MCH-2-Antigene. Diese befinden sich auf den antigenpräsentierenden Zellen. Die aktivierten CD4+-T-Helferzellen regen die Aktivierung und die Proliferation der zytotoxischen CD8+-T-Zellen an. [23]

Eine Induktionstherapie wird in der Regel in den ersten sechs Wochen nach einer Transplantation eingeleitet. Die im Rahmen dieser Arbeit relevanten Pharmazeutika der Erhaltungs- und Induktionstherapie werden in der Tabelle 3 kurz dargestellt.

Tabelle 3: Übersicht der gängigen Immunsuppressiva	
Erhaltungstherapie	
Glucocorticoide [24]	• Immunsuppression auf zellulärer und humoraler Ebene, • Blockade der Bildung von Antikörpern und Störung des Komplementsystems, • Hemmung der Bildung proinflammatorischer Interleukine und Zytokine, • Verhinderung der Gewebsinfiltration durch neutrophile Granulozyten und Makrophagen.
Calcineurin-Inhibitoren Cyclosporin A, Tacrolimus (FK 506) [23] [25] [26] [27] [28]	• Calcineurin: calciumabhängige Phosphatase im Zellkern von Immunzellen (Schlüsselenzym auf dem Weg der Entzündungsaktivierung), • Verhinderung der Ausschüttung von Interleukinen, Interferonen und TNF-α, • Herabsetzung der T-Zellen-Funktion.
Mycophenolat-Mofetil [29]	• Hemmt die Inosinmonophosphat-Dehydrogenase und damit die Synthese von Guanotin-Mononucleotiden, • B- und T-Lymphozyten sind auf dieses Enzym angewiesen zur de-novo-Purinsynthese, • konsekutiv: massive Hemmung der Zellproliferation der Lymphozyten.
Sirolimus (Rapamycin) [30] [31] [32]	• Hemmt mTOR, ein für die Zellwachstumsregulation wichtiges Enzym.
Azathioprin [33] [34]	• Wird im Körper zu 6-Mercaptopurin umgesetzt, welches als Analogon der Nukleinbasen Adenin und Guanin wirkt. • Die Vermehrung der T- und B-Zellen wird somit gehemmt. • Der Eintritt der vollständigen Wirkung kann bis zu einem halben Jahr dauern.
Induktionstherapie	
Simulect/Zenapax (Basiliximab) [35]	• Chimärer monoklonaler Antikörper. • Gegen CD25 vom IL-2 Rezeptor gerichtet. • Daraus resultiert eine Hemmung der T-Zellen.
OKT3 (Muromonab-CD3) [36]	• Muriner monoklonaler Antikörper. • Gegen CD3-Rezeptor gerichtet. • CD3-Rezeptoren treten vor allem auf T-Lymphozyten auf.
ATG/ALG (Antithymozyten-Globulin) [37]	• Gemisch aus mehreren polyklonalen Antikörpern. • Wirken primär gegen Oberflächen-Antigene von T-Lymphozyten. • Wirken ebenfalls gegen andere Immunzellen. • Hauptwirkungsmechanismus: Depletion von T-Lymphozyten.

Einleitung

Abbildung 5: Evolution der Immunsuppressiva [38]



1.3.2 HLA-System

Das MHC-System (Major-Histocompatibility-Complex) wird beim Menschen auch als HLA-System bezeichnet. Diese auf der Zellmembran von Leukozyten und Geweben befindlichen Glykoprotein-Komplexe ermöglichen dem Immunsystem die Unterscheidung zwischen körpereigenen und -fremden Strukturen. [39]

Mit einer Ausnahme befinden sich die Gene für alle HLA-Proteine auf dem Chromosom 6 und weisen eine äußerst hohe Variabilität auf. Vor einer Nierentransplantation wird eine Gewebetypisierung vorgenommen. Hierbei werden 3 HLA-Genloci mit jeweils 2 zugehörigen Haplotypen unterschieden: HLA-A, HLA-B und HLA-DR. Die Isotypen HLA-A und HLA-B gehören zur HLA-Klasse 1. HLA-DR gehört zur Klasse 2. HLA-Klasse-1-Moleküle befinden sich auf allen kernhaltigen Zellen des Körpers, wohingegen die HLA-Klasse-2-Moleküle nur auf antigenpräsentierenden Zellen (Monozyten, Makrophagen, B-Zellen und dendritische Zellen) zu finden sind.

Neben den Major-Histocompatibility-Antigenen spielen die Minor-Histocompatibility-Antigene eine Rolle in der Transplantationsmedizin.

Bei der Allokation der Spendernieren wird versucht, einen Empfänger zu finden, der einen möglichst spenderähnlichen HLA-Typ aufweist.

Je höher die Anzahl der HLA-Mismatches (also der abweichenden HLA-Merkmale), desto niedriger ist das Organ- und Patienten-Überleben. [40] Bei kompletter Übereinstimmung der HLA-Merkmale von Spender und Empfänger spricht man von Fullhouse-Nieren mit 0 HLA Mismatches.

1.3.3 Immunisierungsgrad

Der Immunisierungsgrad wird in Prozent als sogenannter PRA-Wert (Panel-Reactive-Antibodies) angegeben. Von 0 Prozent bis 99 Prozent wird die Wahrscheinlichkeit ausgedrückt, dass bei einem beliebigen Transplantat eine positive Kreuzprobe erfolgt und das Risiko einer akuten Rejektion eine Transplantation ausschließt. Der Bevölkerungsanteil wird geprüft, gegen dessen HLA-Proteine der Empfänger sensibilisiert ist und Antikörper besitzt.

Patienten mit einem hohen PRA-Wert gelten als sensibilisiert und brauchen eine stärkere Immunsuppressionstherapie. Antikörper, die auf das HL-Antigen

abzielen, sind der Grund für diese Reaktion. Diese Antikörper entstehen durch frühere Kontakte mit fremden Proteinen, vorherige Transplantationen, operative Eingriffe, Schwangerschaften und Bluttransfusionen, können aber auch ohne eine Exposition zu den oben genannten Faktoren auftreten. [41] [42] Antikörper, meistens der IgM Klasse, erzeugen eine Kreuzreaktion. [43]

1.3.4 Kalte und warme Ischämie-Zeit

Als Ischämie-Zeit bezeichnet man die Zeitperiode einer Minder-/Nichtdurchblutung eines Organs.

Die warme Ischämie-Zeit beschreibt den Zeitraum zwischen der Unterbrechung der Nierendurchblutung im Spenderkörper und dem Beginn der Kälteperfusion der Niere. Diese sollte unter 60 Minuten liegen. [44]

Bei der kalten Ischämie-Zeit geht es um den Zeitraum von Beginn der Kälteperfusion bis zur Reperfusion des Transplantats im Empfängerorganismus, nach erfolgreicher Anastomierung der Gefäße. Hierbei wird das Transplantat auf +4 bis +8 °C gekühlt. Die kalte Ischämie-Zeit sollte unter 72 Stunden gehalten werden. Im Idealfall sollte sie unter 24 Stunden liegen. [44]

Die Ischämie-Zeit ist aufgrund der Schädigung durch die Minderversorgung des Gewebes so kurz wie möglich zu halten. In der Regel werden Spendernieren nach der Explantation (Auspflanzung des Organs aus dem Spenderorganismus) mit einer gekühlten Lösung perfundiert. Spätestens zwischen 48 und 72 Stunden muss das Organ transplantiert werden.

1.3.5 Besonderheiten der Lebendtransplantation

Nach der ersten erfolgreichen Lebend-Nierenspende 1954 kam dieser weltweit gegen Ende des 20. Jahrhunderts eine immer bedeutendere Rolle in der Therapie der chronischen Niereninsuffizienz zu. So lässt sich in den letzten 30 Jahren in den meisten Zentren weltweit ein zunehmender Anteil der Lebendspenden-Transplantationen dokumentieren. Die erste im Rahmen dieser Arbeit berücksichtigte LSP stammt aus dem Jahr 1983.

Die Nierenlebendspende zeigte laut der Collaborative Transplant Study (CTS) mit einer Fünf-Jahres-Transplantat-Überlebensrate von 85 Prozent im Vergleich

Einleitung

zu postmortalen Spenderorganen (70 Prozent) ein besseres Transplantat-Überleben. [16] [45]

Eine Lebendspende bringt einen organisatorischen Vorteil mit sich, da diese mit größerem Vorlauf planbar und unabhängig von der Koordination durch Eurotransplant und die Deutsche Stiftung Organspende ist. Jeder Empfänger einer Lebendspende muss bei Eurotransplant zur Nierentransplantation gelistet sein und den Voraussetzungen für eine Postmortal-Spende entsprechen.

Durch den Wegfall des Transports bei Entnahme und Transplantation im gleichen Zentrum fällt die Zeit der kalten Ischämie deutlich geringer aus. Eine höhere Compliance nach Nierenlebendspende liegt ebenfalls nahe, da Spender und Empfänger in einem besonders Verhältnis zueinanderstehen. [46]

Zudem ist der Gesundheitszustand des Spenders deutlich besser als des Postmortal-Spenders. Lediglich überdurchschnittlich gesunde Personen werden zur Nierenlebendspende zugelassen.

Im Transplantationsgesetz ist der enge Kreis an möglichen Lebendspendern für eine Niere genau definiert. Verwandte 1. oder 2. Grades, Ehepartner, Verlobte oder nachweislich mit dem Spender in enger persönlicher Verbundenheit stehende Personen kommen als Spender in Frage. Durch das Votum einer unabhängigen Kommission wird die Freiwilligkeit der Nierenspende geprüft, um Beeinflussung der Spender durch Dritte zu vermeiden. [47]

Notwendige Bedingungen für eine Nierenentnahme beim Spender: [48]

- Beide Nieren sind gesund und weisen eine normale Funktion auf,
- kein Diabetes mellitus,
- keine schwere Herzerkrankung,
- keine Alkohol- oder Drogenabhängigkeit,
- keine behandlungsbedürftige psychische Erkrankung,
- kein unbehandeltes Tumorleiden.

Eine Lebend-Nierentransplantation ist mittlerweile bei nicht gegebener AB0- und Rhesus-Kompatibilität möglich, wird trotzdem weltweit nur äußerst selten durchgeführt. Eine Verträglichkeitsprobe zum Ausschluss Spender spezifischer Anti-HLA-Antikörper ist obligatorisch und wird den Eurotransplant-Standards folgeleistend nach dem Complement-Dependent-Cytotoxicity-Verfahren (CDC)

durchgeführt. Zusätzlich kommt es zu einer Gewebe-Übereinstimmungs-Überprüfung (HLA System). [47] [49]

1.4 Rationale

Ziel dieser Doktorarbeit ist, eine Analyse aller prognostisch relevanten Faktoren für das Überleben nach Nierentransplantationen der letzten 50 Jahre in einer Singlecenter-Analyse zu ermitteln. Hierbei wurden einerseits alle Nierentransplantationen gemeinsam und einmal die Transplantationen nach Lebendspende und Postmortal-Spende getrennt voneinander betrachtet.

Am Beispiel des LMU Klinikums sollen Entwicklungen der Therapieschemata und des Überlebens über die letzten 50 Jahre hinweg beurteilt werden. Die Singlecenter-Analyse als Studiendesign ist eine sinnvolle Ergänzung zu den vorhandenen Multicenter-Analysen auf dem Forschungsgebiet der Transplantationsmedizin. Multicenter-Analysen haben ihre Schwäche in der limitierten Vergleichbarkeit der Ergebnisse unterschiedlicher Center. Durch Abweichungen in der klinischen Praxis, den demografischen Verschiedenheiten des Patientenguts und weiteren Confoundern lassen sich häufig Clusterbildungen der Patienten aus denselben Centern innerhalb größerer multizentrischer Studien feststellen. [50] [51]

Das LMU Klinikum ist als eine der größten Universitätskliniken Europas aufgrund seiner Transplantationsabteilung, in der alle klinisch etablierten Transplantationen durchgeführt werden, für diese monozentrische Studie besonders geeignet. [14] Im Hinblick auf die zeitliche Ausdehnung und die Zahl der Patienten wurden weltweit nur wenige Datensätze ausgewertet, die mit der im Rahmen dieser Arbeit dargebotenen Analyse des Patientenguts des LMU Klinikums vergleichbar sind. Die im Rahmen dieser Arbeit berücksichtigten Daten reichen bis 1967 zurück, was in Anbetracht der Tatsache, dass die erste Nierentransplantation in Deutschland im Jahr 1963 erfolgte, für eine Repräsentativität der deutschen Transplantationsmedizin spricht. [52]

Einleitung

Es wurden Rückschlüsse auf die Nierentransplantation im betrachteten Center gezogen und allgemeingültige Ergebnisse durch Einordnung in die weltweite Datenlage erzielt. Dafür wurden einige Kernfragestellungen formuliert:

1. Haben sich Transplantat- und Patienten-Überleben in der Kurzzeit- und Langzeitbetrachtung gleichmäßig entwickelt?
2. Haben die Fortschritte der Erhaltungstherapie zu einer Nivellierung der Resultate durch Unterschiede in Immunisierung, Histokompatibilitätsantigenen und Patienten-/Spenderalter geführt?
3. Ist eine Überlegenheit der Lebend- (LSP) gegenüber der Postmortal-Spende (PMSP) im Hinblick auf alle Ergebnisparameter weiterhin empirisch zu belegen?

Mittels deskriptiver, explorativer und induktiver Statistik werden neben den wichtigsten Ergebnis-Parametern, Transplantat- und Patienten-Überleben weitere prognostisch relevante Faktoren ermittelt. Hierbei werden die 5 nach den Zeitabschnitten aufgeteilten Gruppen einem retrospektiven Vergleich zwischen den Jahrzehnten dienen, um so die sich verändernde Lage der Spender, Empfänger, Therapiestandards und Zustände von Körpern und Transplantaten zu analysieren.

Die Korrelationen zwischen dem Transplantat- und Patienten-Überleben sowie den diversen behandelten Parametern beinhalten weitere sinnvolle Unterteilungen in verschiedene Untergruppen zu den jeweiligen Parametern, um statistische Signifikanztests zu ermöglichen. Somit kann der Einfluss verschiedener Merkmalsausprägungen (beispielsweise Immunisierungsgrad oder HLA-Mismatches) auf Signifikanz in Bezug auf das Ergebnis analysiert werden.

2 Material und Methodik

2.1 Patienten

In die Arbeit eingegangen sind alle in der PUMA-Datenbank des Transplantationszentrums dokumentierten Patienten des LMU Klinikums und ihre Nierentransplantationen. Die Erste der 527 LSPs fand im August 1983 und die Erste der 4481 PMSPs im September 1966 statt. Die Spannweite der Patienten reichte von 3 Monate alten Neugeborenen bis zu 78-Jährigen.

2.2 Design der Kohortenanalyse

Es handelt sich um eine Single-Center-Analyse im Transplantationszentrum des Klinikums der Universität München. Eingeschlossen wurden alle Patienten nach Nierentransplantation durch Postmortal- und Lebendspende. Die Patienten wurden anhand von Eigenschaften – wie Spender-/Empfängeralter, Art der NTx (PMSP oder LSP; erste NTx oder Retransplantation), Empfänger-/Spender-Geschlecht, Dialysezeit, kalter Ischämie-Zeit, immunologische Kriterien, verwendete Immunsuppressiva – in verschiedene Gruppen eingeteilt. Daraufhin werden sie gegeneinander im Hinblick auf die zwei Ergebnisparameter (Transplantat- und Patienten-Überleben) getestet und verglichen. Zudem wurden alle Patienten nach kombinierter Pankreas-Nierentransplantation separat betrachtet und in ihrem Überleben mit singulären Nierentransplantationen verglichen.

2.3 Datenerfassung

Dieser Datensatz wurde genutzt für nichtrandomisierte retrospektive Analysen – von der Ausprägung und der Auswirkung auf das Organüberleben unterschiedlicher patienten- und therapiebezogener Parameter.

Die Rohdaten aller Patienten von 1967-2016 stammen aus einer klinikinternen PUMA-Datenbank-Datei. Diese wurde in das .xlsx-Format konvertiert und mithilfe von Microsoft Excel für Mac Version 16.36 (20041300) aufbereitet.

PUMA (akademisches Publikationsmanagement) ist eine Open-Source-Websoftware, die der gemeinsamen Verwaltung und Nutzung von Lesezeichen und Publikationen dient. Durch eine einfache Eingabemaske ermöglicht sie in der klinischen Praxis die komfortable Dokumentation der erfolgten Nierentransplantationen, bietet aber keine weiteren Funktionen zur statistischen Auswertung der Daten. [53]

2.4 Einteilung der Gruppen

Die Patienten wurden je nach Analyseziel in verschiedene Gruppen eingeteilt. Es wurden 5 Kohorten gebildet, um die Transplantationen je nach Zeitpunkt sinnvoll zu gruppieren und zwischen den Kohorten Vergleiche anzustellen.

Abbildung 6: Übersicht der 5 Kohorten

	1967-1980	1981-1990	1991-2000	2001-2010	2011-2016
Gesamt	207	1635	1562	1075	529
LSP		1	146	183	197
PMSP	207	1634	1416	892	332

2.5 Statistische Analyse

Die Analysen wurden mittels IBM SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 26 für Windows und IBM SPSS 24 für Mac durchgeführt.

Eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p \leq 0.05$ (zweiseitig) wurde als signifikant für alle statistischen Tests gewertet.

Die maximale Irrtumswahrscheinlichkeit wurde auf $\alpha = 0.05$ festgelegt.

Deskriptive Verfahren der Statistik dienen der Erfassung von Häufigkeiten, wie zum Beispiel: Mittelwert, Maximum, Minimum und Median.

Das Transplantat- und Patienten-Überleben wurde durch Einsatz der Kaplan-Meier-Methode ermittelt. Es wurden mittels Kaplan-Meier-Analysen Überlebenskurven erstellt. Der Log-Rank-Test (Mantel-Cox) diente der Bestätigung der Signifikanz.

Für die Durchführung der Log-Rank-Tests wurden in SPSS – während der Kaplan-Meier-Analyse – die Faktoren „zusammengefasst über Schichten“ (mit deaktivierter Option: „linearer Trend über die Faktorenstufen“), um zu sehen, ob es überhaupt signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen gibt. Dazu wurde „paarweise über Schichten“ verglichen, um die Testergebnisse der paarweisen Gruppenvergleiche zu erhalten.

Bei jedem Test auf dem Alphaniveau von 5 Prozent lag somit eine Wahrscheinlichkeit von 5 Prozent vor, dass der Test fälschlicherweise signifikant ausfällt. Es wurde also auf Anraten der Statistikberatung des Instituts für Medizinische Informationsverarbeitung Biometrie und Epidemiologie der LMU (IBE) explorativ getestet, ohne Korrekturverfahren für multiples Testen (wie zum Beispiel die Bonferroni-Korrektur).

Der Kaplan-Meier-Test ist ein nichtparametrischer Test, der eine Berücksichtigung rechtszensierter Daten ermöglicht. [54] Somit lassen sich Aussagen über die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines definierten Ereignisses tätigen, basierend auf Informationen aus der Vergangenheit.

Bei der Kaplan-Meier-Analyse werden Zeitintervalle betrachtet und Überlebenswahrscheinlichkeiten für jedes einzelne Zeitintervall berechnet, wobei sich die Überlebenswahrscheinlichkeit auf die Patienten bezieht, die zu Beginn

noch am Leben waren. Somit liegen für jedes Zeitintervall bedingte Wahrscheinlichkeiten vor. Für jedes Zeitintervall wird die Zahl der dieses Zeitintervall überlebenden Patienten durch die Zahl der Patienten unter Risiko (= Gesamtzahl zu Beginn des Intervalls) dividiert. Die Quotienten werden daraufhin miteinander multipliziert, um die Überlebenswahrscheinlichkeit zu errechnen. Jede Kaplan-Meier-Überlebenskurve beginnt mit allen beobachteten Lebenden. Somit entspricht die bedingte Wahrscheinlichkeit 1,0. Jedes eingetretene Ereignis, im hiesigen Fall Transplantat-Versagen oder Patienten-Versterben, erniedrigt die Kurve. Dadurch entsteht in der Kurve ein Treppenstufen-Muster. Die zensierten Beobachtungen werden am Ende des Beobachtungszeitraums als vertikale Striche eingetragen. [55]

Spezielle Überlebensraten (zum Beispiel die 5-Jahres-Überlebensrate) oder Überlebenszeiten (zum Beispiel die mediane Überlebenszeit) lassen sich aus der Kaplan-Meier-Kurve ablesen. Sie wurden in den Auswertungen mit angegeben. [56]

Die Multivarianz-Analysen der wichtigsten Parameter wurden als Cox-Regression durchgeführt. Das Ziel war, für jeden Aspekt die Vergleichskategorien mit der jeweiligen Referenzkategorie anhand der Hazard-Ratio zu vergleichen und mittels der globalen Signifikanz die Bedeutung der Variable für das Überleben zu ermitteln.

2.5.1 Definition des Überlebens

Die Transplantat-Überlebenszeit wurde entsprechend den European-Renal-Best-Practice-Leitlinien („*Graft survival non-censored for death*“) als diejenige Zeit definiert, die vom Tag der Nierentransplantation bis zum Tag des dokumentierten Nierenversagens (Zeitpunkt der ersten permanenten Dialyse) beziehungsweise des Patiententodes vergangen ist. Bei denjenigen Patienten, die kein Nierenversagen aufwiesen, wurde die Organüberlebenszeit am Tag des letzten Follow-up als zensiert eingetragen.

Die Patienten-Überlebenszeit entsprach der Zeitspanne vom Transplantationstag bis zum Todestag des Patienten. [57]

3 Ergebnisse

3.1 Demographie

Über einen Zeitraum von 50 Jahren wurden n=5008 Nierentransplantationen erfasst. Die erste Nierentransplantation wurde am 03.09.1966, die letzte gespeicherte Nierentransplantation am 24.08.2016 durchgeführt. 4481 Nierentransplantationen sind nach postmortaler Nierenspende und 527 nach Nierenlebendspende erfolgt. Bei 4024 der 5008 dokumentierten Nierentransplantationen handelt es sich um eine Ersttransplantation. Der Transplantatempfänger unterzog sich also in der Regel bis zur Transplantation einer Dialysetherapie als Nierenersatztherapie und erhielt das erste Mal in seinem Leben ein Nierentransplantat. 691 Patienten wurden ein zweites Mal, 261 Patienten ein drittes Mal, 29 Patienten ein viertes Mal und 3 Patienten ein fünftes Mal transplantiert.

Die aus der PUMA-Datenbank extrahierten Daten umfassten Informationen zu Spender und Empfänger zum Zeitpunkt der jeweiligen Transplantation sowie zum Status in Bezug auf Organ- und Patienten-Überleben im Verlauf (Follow-up).

Die Gesamtkohorte wurde in 5 konsekutive Gruppen nach Transplantationszeitraum aufgeteilt.

Der älteste Patient war zum Zeitpunkt der Transplantation 78 und der jüngste Patient 0 Jahre alt. Das Durchschnittsalter der Gesamtgruppe beträgt 44.4 Jahre $\pm$ 14,05.

1605 Patienten sind im Laufe des Beobachtungszeitraums verstorben. Somit ist die Patienten-Überlebensdauer von 3403 Patienten rechtszensiert.

Bei 2839 der 5008 Nierentransplantationen traten im Laufe des Beobachtungszeitraums ein Nierenversagen und ein konsekutiver Organverlust auf. Folglich war der Ausgang von 2169 Nierentransplantationen rechtszensiert.

In Tabelle 4 wird das Patientengut in seiner Struktur ausführlich beschrieben und nach verschiedenen Kriterien klassifiziert.

Der Abbildung 7 ist der Anstieg des Anteils der LSP zu entnehmen.

Ergebnisse

Tabelle 4: demografische und klinische Charakteristika der Transplantat-Spender und -Empfänger						
	1967-2016	1967-1980	1981-1990	1991-2000	2001-2010	2011-2016
Anzahl NTx	n= 5008	n= 207	n= 1635	n= 1562	n= 1075	n= 529
Durchschnittsalter der Transplantat-Empfänger	44,4 ± 14,05	33,5 ± 11,07	40,6 ± 13,33	44,7 ± 15,96	49,2 ± 12,93	49,3 ± 16,13
Durchschnittsalter der Transplantat-Spender	45,8 ± 17,28			39,51 ± 15,95	49,16 ± 17,29	53,00 ± 15,30
Anzahl der Transplantationen						
1 NTx	3996	193	1327	1192	842	442
2 NTx	791	14	258	294	147	78
3 NTx	161	0	44	61	40	16
4 NTx	29	0	3	6	16	4
5 NTx	3	0	1	1	0	1
Unbekannt	48	0	2	8	30	8
Empfängeralter						
0-20	240	29	111	53	18	29
21-40	1697	113	667	556	251	110
41-60	2380	64	757	762	555	242
61-78	691	1	100	191	251	148
Spenderalter						
1-15	98			61	27	10
16-30	444			285	128	31
31-45	632			322	203	107
46-60	873			344	318	211
61-75	436			80	222	134
76-86	89			8	46	35
unbekannt	594			462	131	1
Patientenzahl nach Immunisierungsgrad						
0-5%	3756	136	1095	1232	888	405
5-20%	290	17	128	87	44	14
20-40%	249	15	103	63	41	27
40-60%	269	15	117	67	39	31
60-80%	222	14	99	56	30	23
80-100%	222	10	93	57	33	29

Ergebnisse

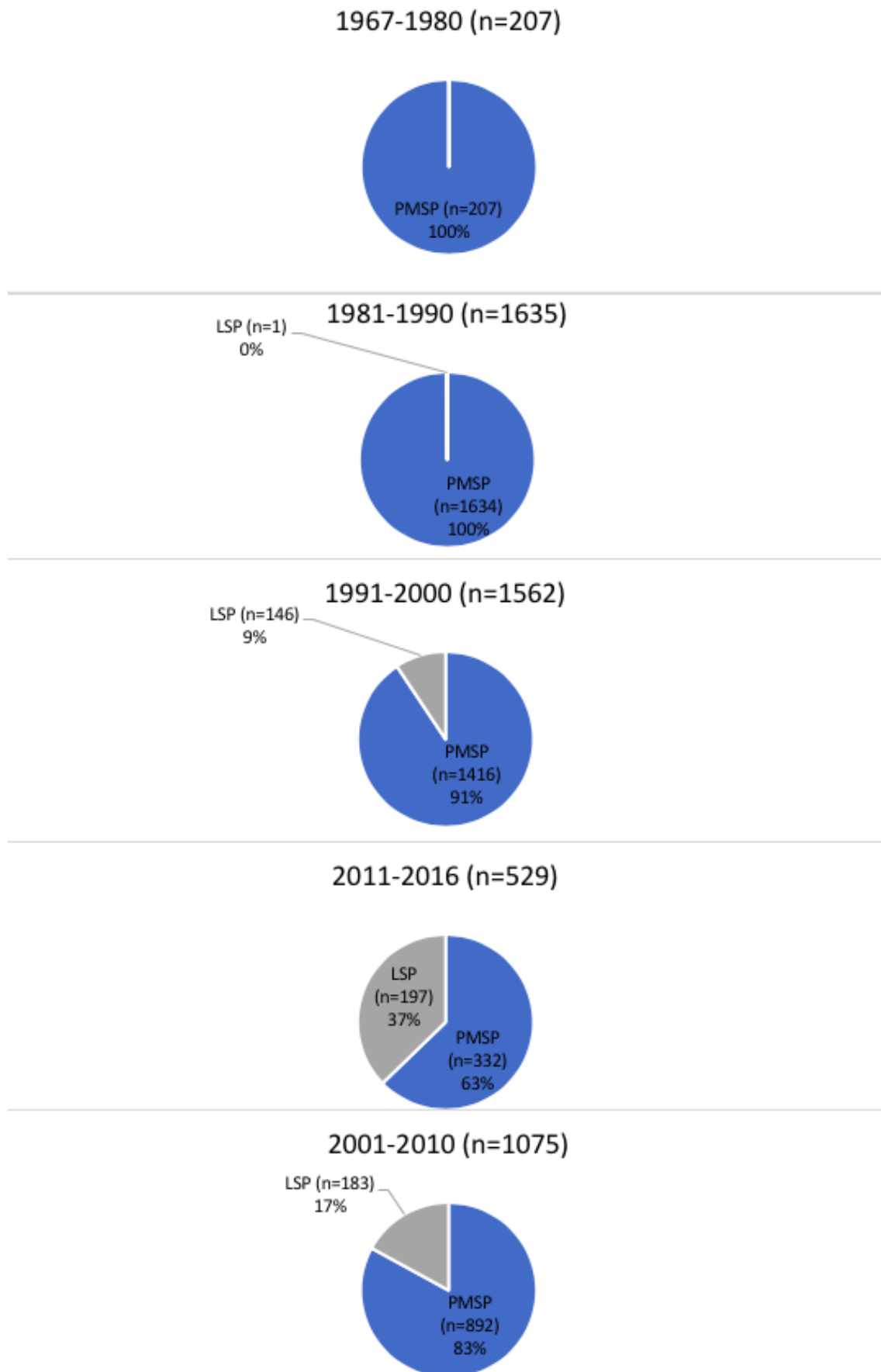
Tabelle 4: demografische und klinische Charakteristika der Transplantat-Spender und -Empfänger						
	1967-2016	1967-1980	1981-1990	1991-2000	2001-2010	2011-2016
Patientenzahl nach kalter Ischämie-Zeit						
0-10 Stunden	1014		92	204	441	277
10-20 Stunden	1467		168	575	504	220
20-30 Stunden	1445		766	567	80	32
30-40 Stunden	460		304	141	15	0
Über 40 Stunden	68		52	8	8	0
unbekannt	347		253	67	27	0
HLA-Mismatch gesamt						
0	589	0	141	275	113	60
1	531	0	266	161	72	32
2	951	0	368	310	181	92
3	1042	1	314	356	250	121
4	727	0	204	237	200	86
5	520	1	118	123	178	100
6	193	1	32	57	65	38
unbekannt	455	204	192	43	16	0
HLA-A-Mismatch						
0	1474	0	450	539	338	147
1	2191	1	698	725	506	261
2	888	2	295	255	215	121
HLA-B-Mismatch						
0	1108	0	336	453	213	106
1	2026	1	690	685	436	214
2	1330	2	417	301	410	200
HLA-DR-Mismatch						
0	1964	1	853	697	271	142
1	1778	0	450	572	505	251
2	812	2	140	250	284	136
Induktionstherapie						
ALG/ATG	1566	0	176	623	596	171
OKT3 AK	71	0	33	38	0	0
Simulect/Zenapax	572	0	0	49	510	13

Ergebnisse

Tabelle 4: demografische und klinische Charakteristika der Transplantat-Spender und -Empfänger						
	1967- 2016	1967- 1980	1981- 1990	1991- 2000	2001- 2010	2011- 2016
Ohne Induktionstherapie	3029	207	1426	856	194	346
Primäre Immunsuppression						
Cyclosporin A	3201	0	1396	1251	405	149
Tacrolimus	1065	0	0	200	484	381
Sirolimus	33	0	0	4	29	0
Mycophenolat-Mofetil	243	0	0	86	157	0
unbekannt	467	207	239	21	0	0
Sekundäre Immunsuppression						
Azathioprin	899	0	536	251	110	2
Sirolimus	26	0	0	7	17	2
Mycophenolat-Mofetil	1491	0	0	213	757	521
unbekannt	2473	205	1018	1078	172	0

Ergebnisse

Abbildung 7: Entwicklung des Anteils der Lebendspenden



Ergebnisse

3.2 Entwicklung des Transplantat- und Patienten-Überlebens in den letzten 50 Jahren am LMU Klinikum

3.2.1 Entwicklung des Transplantat-Überlebens in den letzten 50 Jahren am LMU Klinikum

Abbildung 8: Zusammenhang zwischen Transplantat-Überleben und Transplantationsjahr (Staffelung nach Kohorten)

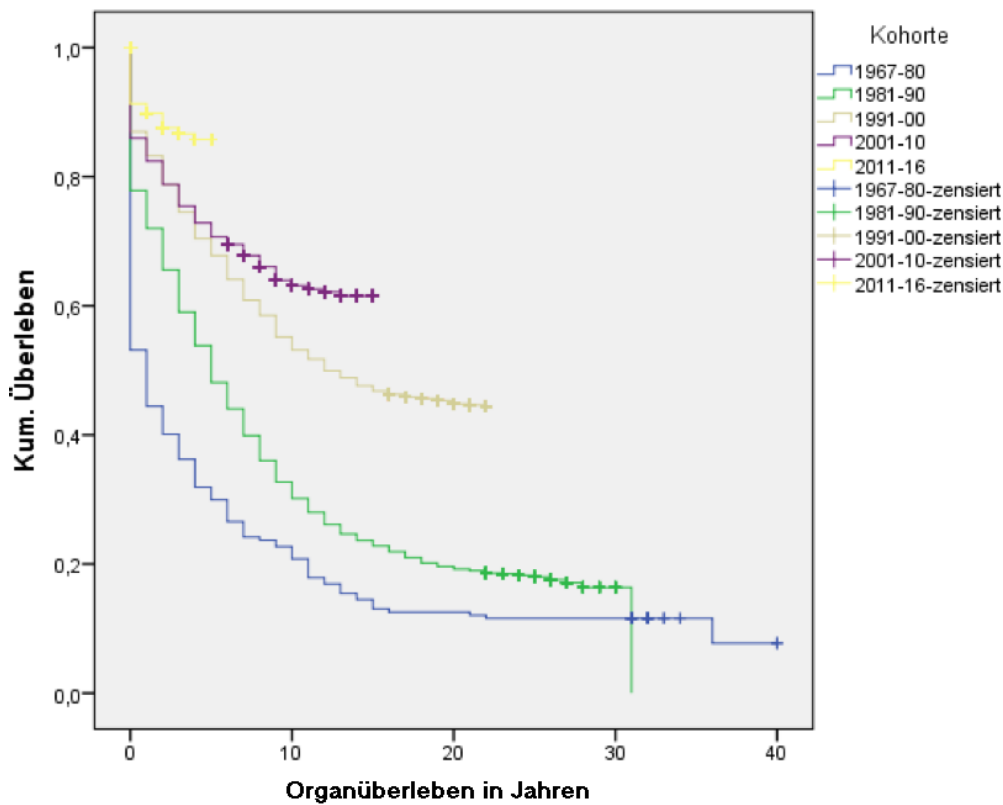
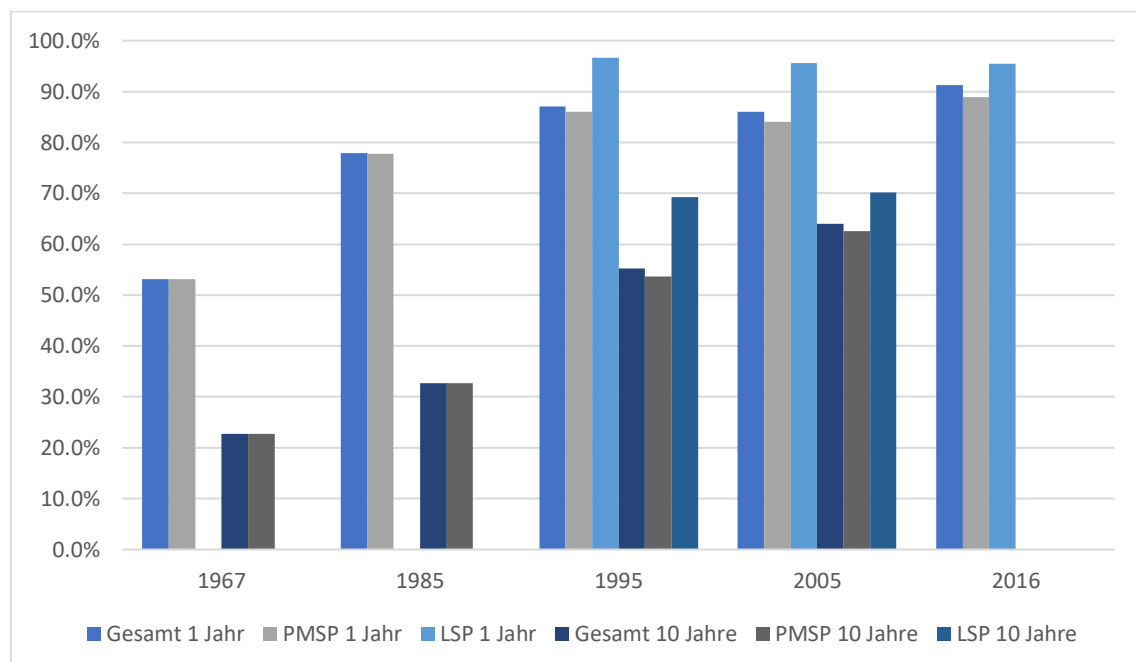


Abbildung 9: Entwicklung des Transplantat-Überlebens nach Transplantationszeitpunkt



Ergebnisse

Bei 2839 (56,7 Prozent) der 5008 Nierentransplantationen wurde ein Transplantat-Versagen dokumentiert. Bei Vergleichen zwischen zwei beliebigen Kohorten ließen sich in jeder Konstellation signifikant (jeweils $p < 0,0001$) längere Transplantat-Überlebenszeiten ausfindig machen bei den jüngeren Transplantationen (siehe Abbildung 8,9 und Tabelle 5). Die zwischen 2011 und 2016 erfolgten Transplantationen hatten das signifikant beste Transplantat-Überleben. Das 5-Jahres-Überleben verbesserte sich von der jüngsten zur ältesten Kohorte von 31,9 auf 85,7 Prozent.

Tabelle 5: Transplantat-Überleben der 5 Kohorten

	1 Jahr	3 Jahre	5 Jahre	10 Jahre	15 Jahre
1967-1980 (n=207)	53,1%	40,1%	31,9%	22,7%	14,5%
1981-1990 (n=1635)	77,9%	65,6%	53,8%	32,7%	23,7%
1991-2000 (n=1562)	87,0%	78,7%	70,4%	55,2%	47,6%
2001-2010 (n=1075)	86,0%	78,8%	72,8%	64,0%	-
2011-2016 (n=529)	91,3%	87,6%	85,7%	-	-

Tabelle 6: Transplantat-Überleben der 5 Kohorten (Log-Rank-Test)

	1967-1980 (n=207)	1981-1990 (n=1635)	1991-2000 (n=1562)	2001-2010 (n=1075)	2011-2016 (n=529)
1967-1980 (n=207)		$p < 0,0001$	$p < 0,0001$	$p < 0,0001$	$p < 0,0001$
1981-1990 (n=1635)	$p < 0,0001$		$p < 0,0001$	$p < 0,0001$	$p < 0,0001$
1991-2000 (n=1562)	$p < 0,0001$	$p < 0,0001$		$p < 0,0001$	$p < 0,0001$
2001-2010 (n=1075)	$p < 0,0001$	$p < 0,0001$	$p < 0,0001$		$p < 0,0001$
2011-2016 (n=529)	$p < 0,0001$	$p < 0,0001$	$p < 0,0001$	$p < 0,0001$	

Ergebnisse

3.2.2 Entwicklung des Patienten-Überlebens in den letzten 50 Jahren am LMU Klinikum

Abbildung 10: Zusammenhang zwischen Patienten-Überleben und Transplantationsjahr (Staffelung nach Kohorten)

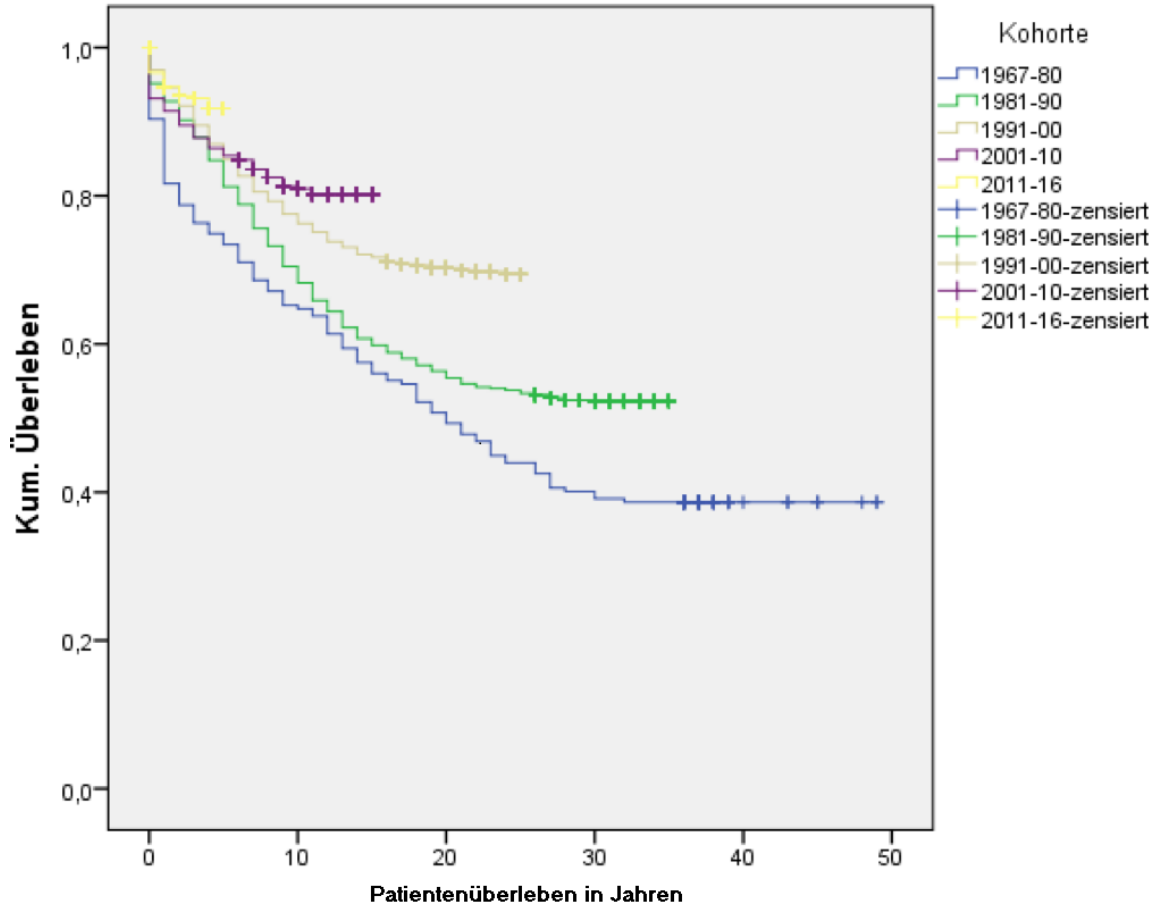
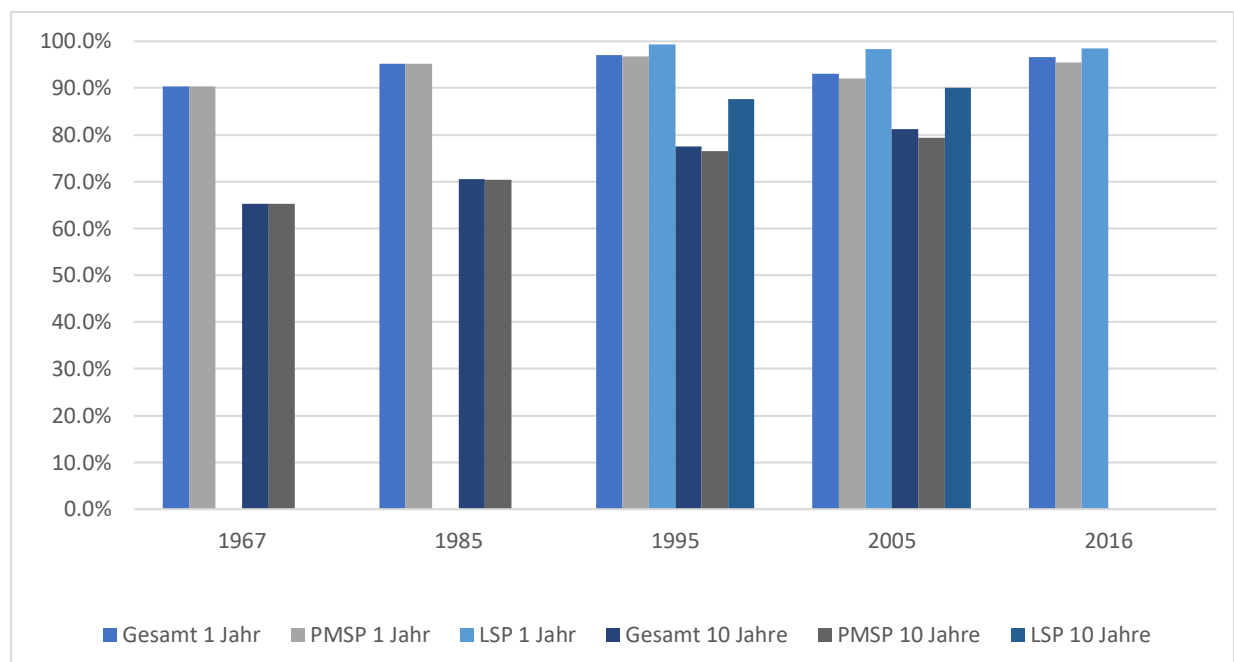


Abbildung 11: Entwicklung des Patienten-Überlebens nach Transplantationszeitpunkt



Ergebnisse

68 Prozent der nierentransplantierten Patienten waren am Stichtag noch am Leben, unabhängig davon, ob das Transplantat noch funktionsfähig war oder nicht. In allen Vergleichen hatten die Patienten der jeweils jüngeren Kohorte ein signifikant längeres Überleben als die der älteren (siehe Abbildung 10, 11 und Tabelle 7). Somit ließen sich über alle Kohorten ein signifikant besseres Patienten-Überleben bei neueren NTx und ein im Hinblick darauf mit den Jahren deutlich verbessertes Ergebnis nachweisen. Das 5-Jahres-Überleben steigerte sich von der jüngsten zur ältesten Kohorte von 74,9 auf 91,8 Prozent.

Tabelle 7: Patienten-Überlebensraten der 5 Kohorten

	1 Jahr	3 Jahre	5 Jahre	10 Jahre	15 Jahre
1967-1980 (n=207)	90,3%	78,7%	74,9%	65,2%	57,5%
1981-1990 (n=1635)	95,2%	90,2%	84,8%	70,5%	60,7%
1991-2000 (n=1562)	97,0%	92,1%	87,0%	77,5%	72,1%
2001-2010 (n=1075)	93,1%	89,5%	86,4%	81,3%	-
2011-2016 (n=529)	96,6%	93,5%	91,8%	-	-

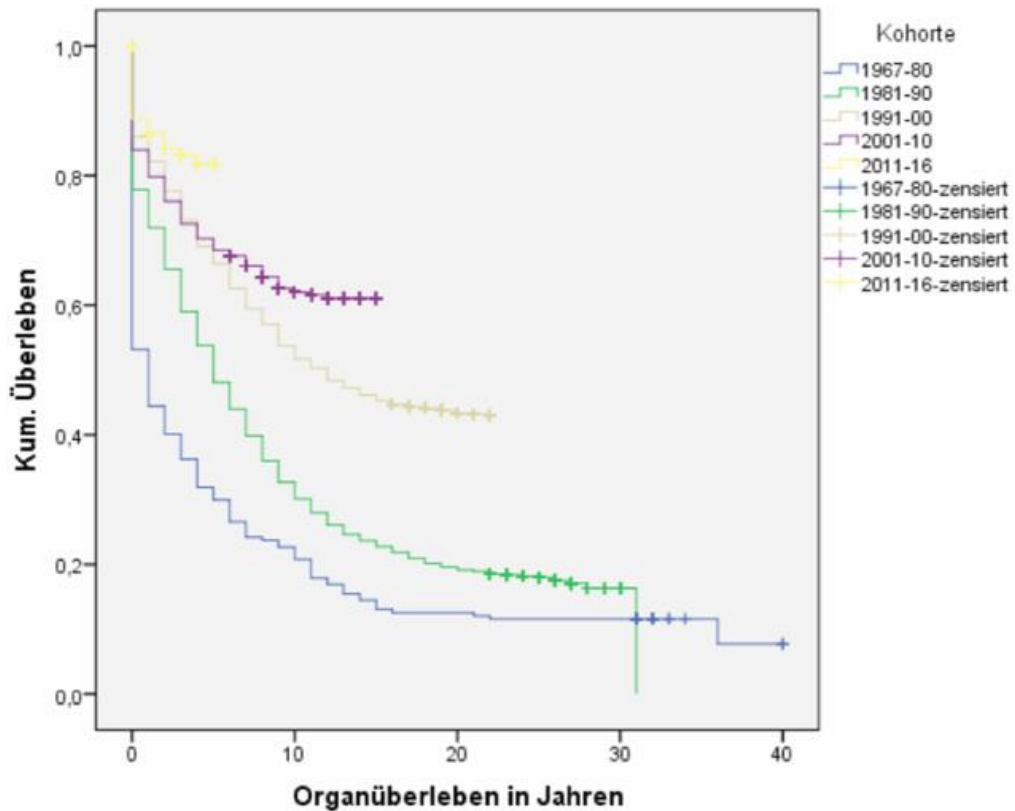
Tabelle 8: Patienten-Überleben der 5 Kohorten (Log-Rank-Test)

	1967-1980 (n=207)	1981-1990 (n=1635)	1991-2000 (n=1562)	2001-2010 (n=1075)	2011-2016 (n=529)
1967-1980 (n=207)		p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001
1981-1990 (n=1635)	p<0,0001		p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001
1991-2000 (n=1562)	p<0,0001	p<0,0001		p=0,002	p=0,017
2001-2010 (n=1075)	p<0,0001	p<0,0001	p=0,002		p=0,002
2011-2016 (n=529)	p<0,0001	p<0,0001	p=0,017	p=0,002	

Ergebnisse

3.2.3 Entwicklung des Transplantat-Überlebens nach Postmortal-Spende in den letzten 50 Jahren am LMU Klinikum

Abbildung 12: Zusammenhang zwischen Transplantat-Überleben nach Postmortal-Spende und Transplantationsjahr (Staffelung nach Kohorten)



Das Transplantat-Überleben nach PMSP war bei direkten Vergleichen zwischen 2 verschiedenen Kohorten in jeder Konstellation bei der Jüngeren signifikant länger als bei der Älteren. Folglich ließ sich das über die Jahre verbesserte Transplantat-Überleben der Gesamtkohorte ebenfalls für die PMSP belegen. Das 5-Jahres-Überleben steigerte sich von der ältesten zur jüngsten Kohorte von 31,9 auf 81,7 Prozent.

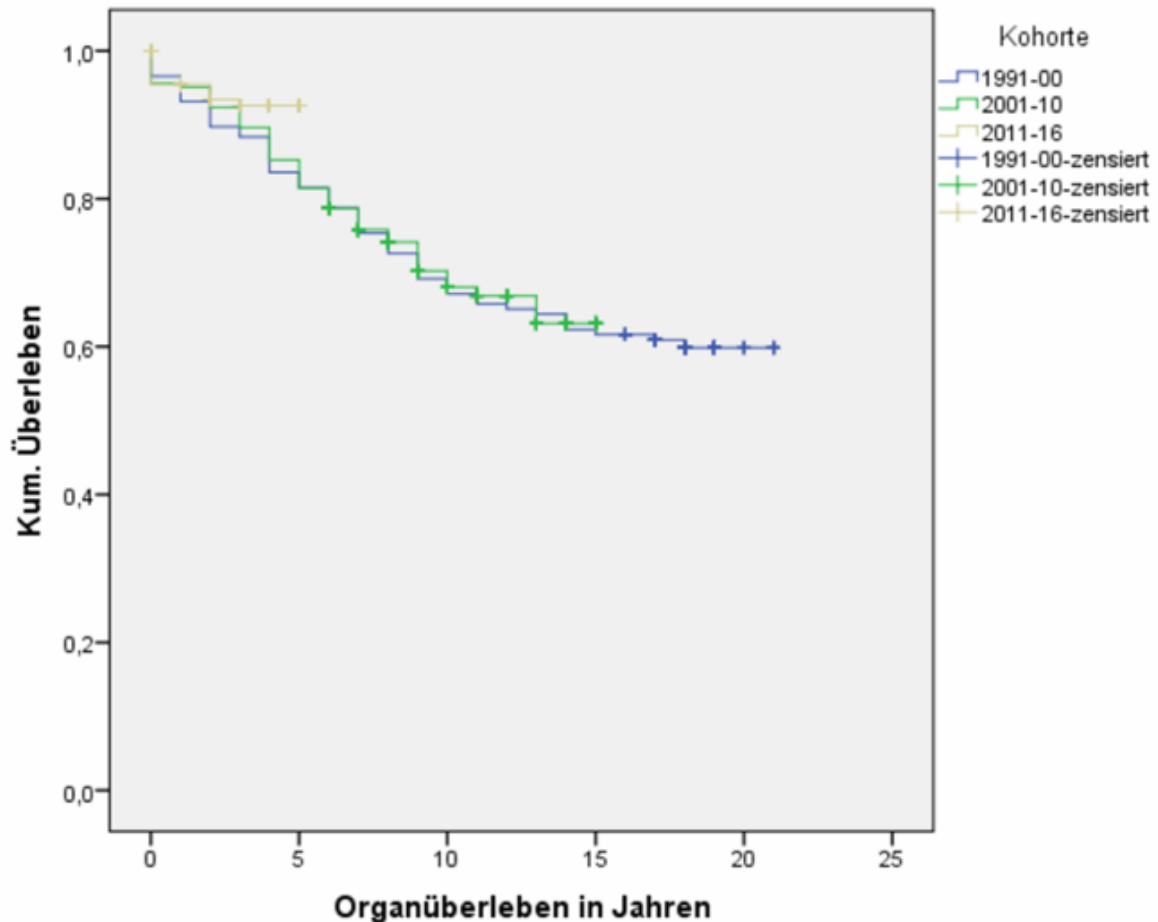
Tabelle 9: Transplantat-Überleben der 5 Kohorten (Log-Rank-Test)

	1967- 1980 (n=207)	1981- 1990 (n=1634)	1991- 2000 (n=1416)	2001- 2010 (n=892)	2011- 2016 (n=332)
1967-1980 (n=207)		p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001
1981-1990 (n=1634)	p<0,0001		p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001
1991-2000 (n=1416)	p<0,0001	p<0,0001		p<0,0001	p<0,0001
2001-2010 (n=892)	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001		p<0,0001
2011-2016 (n=332)	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001	

Ergebnisse

3.2.4 Entwicklung des Transplantat-Überlebens nach Lebendspende in den letzten 50 Jahren am LMU Klinikum

Abbildung 13: Zusammenhang zwischen Transplantat-Überleben nach Lebendspende und Transplantationsjahr (Staffelung nach Kohorten)



527 LSP wurden bei dieser Überlebenszeit-Analyse berücksichtigt. Das Transplantat-Überleben nach Lebendspende unterschied sich lediglich im Vergleich zwischen der 1991-2000 und 2011-2016 Kohorte signifikant ($p=0,035$). Hierbei war eine Verbesserung des 3-Jahres-Überlebens von 89,7 auf 93,4 Prozent zu beobachten.

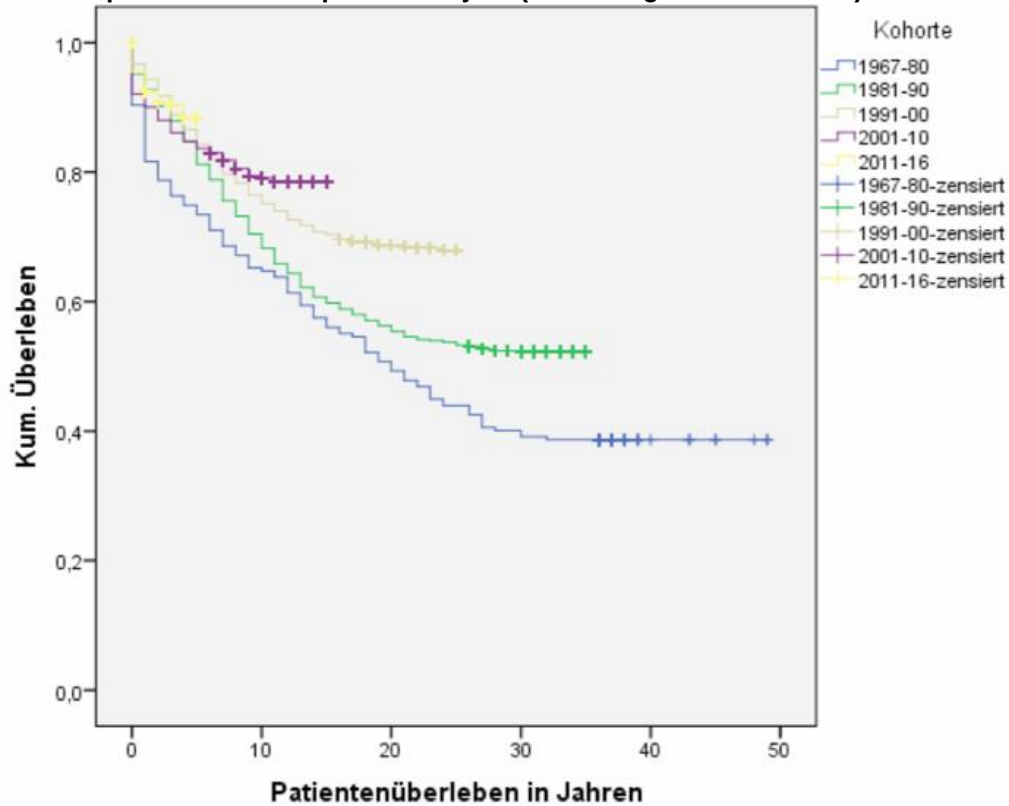
Tabelle 10: Transplantat-Überleben der 5 Kohorten (Log-Rank-Test)

	1991-2000 (n=146)	2001-2010 (n=183)	2011-2016 (n=197)
1991-2000 (n=146)		$p=0,857$	$p=0,035$
2001-2010 (n=183)	$p=0,857$		$p=0,060$
2011-2016 (n=197)	$p=0,035$	$p=0,060$	

Ergebnisse

3.2.5 Entwicklung des Patienten-Überlebens nach Postmortal-Spende in den letzten 50 Jahren am LMU Klinikum

Abbildung 14: Zusammenhang zwischen Patienten-Überleben nach Postmortal-Spende und Transplantationsjahr (Staffelung nach Kohorten)



4481 PMSP wurden für diese Überlebenszeit-Analyse berücksichtigt. Das 5-Jahres-Überleben nach PMSP erhöhte sich von 1967-1980 bis 2011-2016 von 74,9 auf 88,3 Prozent. Die älteste Kohorte war allen anderen signifikant unterlegen im Hinblick auf das Transplantat-Überleben. Ab 1991 ließ sich kein signifikant längeres Patienten-Überleben nach PMSP nachweisen, bei einem Vergleich zwischen den drei jüngsten Kohorten.

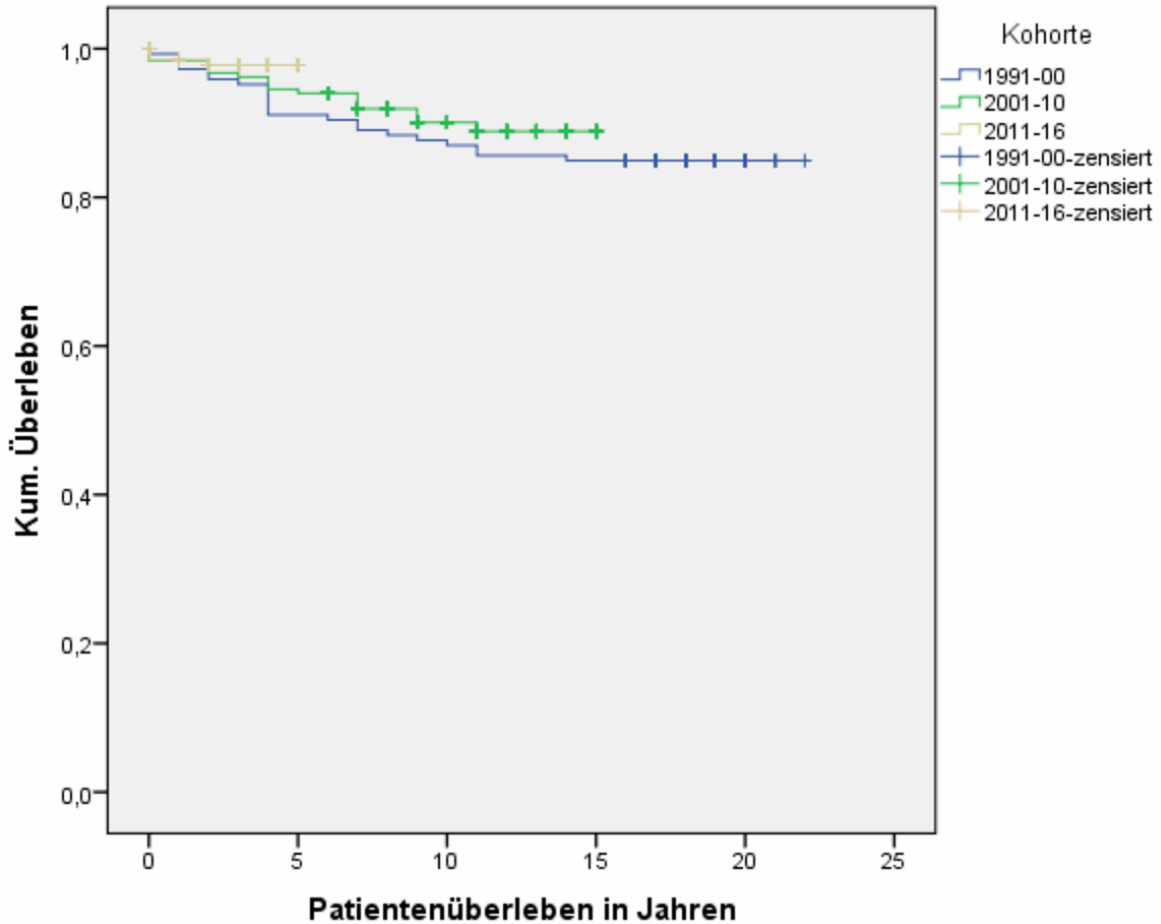
Tabelle 11: Patienten-Überleben der 5 Kohorten (Log-Rank-Test)

	1967-1980 (n=207)	1981-1990 (n=1634)	1991-2000 (n=1416)	2001-2010 (n=892)	2011-2016 (n=332)
1967-1980 (n=207)		p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001
1981-1990 (n=1634)	p<0,0001		p<0,0001	p<0,0001	p=0,134
1991-2000 (n=1416)	p<0,0001	p<0,0001		p=0,14	p=0,564
2001-2010 (n=892)	p<0,0001	p<0,0001	p=0,14		p=0,080
2011-2016 (n=332)	p<0,0001	p=0,134	p=0,564	p=0,080	

Ergebnisse

3.2.6 Entwicklung des Patienten-Überlebens nach Lebendspende in den letzten 50 Jahren am LMU Klinikum

Abbildung 15: Zusammenhang zwischen Patienten-Überleben nach Lebendspende und Transplantationsjahr (Staffelung nach Kohorten)



Das Patienten-Überleben nach Lebendspende unterschied sich lediglich im Vergleich zwischen der 1991-2000- und 2011-2016-Kohorte signifikant ($p=0,045$). Hierbei wurde eine Verbesserung des 3-Jahres-Überlebens von 95,9 auf 97,8 Prozent dokumentiert.

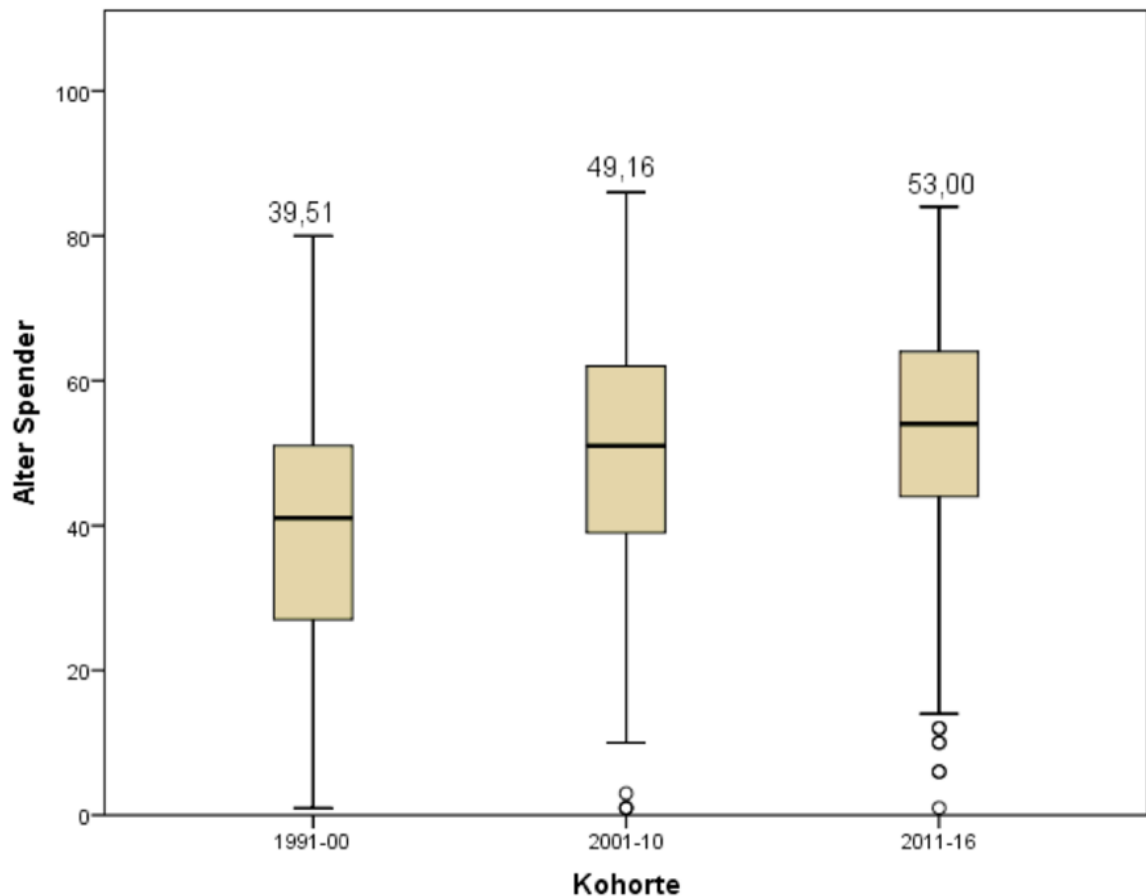
Tabelle 12: Patienten-Überleben der 5 Kohorten (Log-Rank-Test)

	1991-2000 (n=146)	2001-2010 (n=183)	2011-2016 (n=197)
1991-2000 (n=146)		$p=0,328$	$p=0,045$
2001-2010 (n=183)	$p=0,328$		$p=0,200$
2011-2016 (n=197)	$p=0,045$	$p=0,200$	

3.3 Spenderalter

3.3.1 Entwicklung des Spenderalters über die Zeit

Abbildung 16: Übersicht des Spenderalters



Das durchschnittliche Spenderalter der Gesamtkohorte betrug für LSP $53,51 \pm 11,0$ und für PMSP $44,3 \pm 18,86$. Wie der Abbildung 16 und den Tabellen 13 und 14 zu entnehmen ist, stieg das durchschnittliche Alter der Patienten und Spender der Gesamtkohorte sowie der LSP und PMSP einzeln über die Zeit hinweg kontinuierlich an. Somit waren die Spender von LSP signifikant ($p < 0,0001$) älter als jene von PMSP. Es ließ sich im Laufe der Zeit ein klarer Trend zu einem höheren durchschnittlichen Spenderalter erkennen. Bei dieser Analyse wurden Lebend- und Postmortal-Spenden berücksichtigt. Auch bei einer Aufteilung nach Lebend- und Postmortal-Spenden zeigt sich mit den Jahren für beide Organquellen eine Tendenz zu einem höheren Spenderalter.

Ergebnisse

Tabelle 13: Übersicht des Spenderalters der 5 Kohorten

Kohorte	Spenderalter (Gesamtkohorte)		Spenderalter (nur LSP)		Spenderalter (nur PMSP)		
1991- 2000	39,51 ± 15,95	n = 1100	49,7 ± 11,76	n=46	39 ± 15,96	n=1054	p< 0,0001
2001- 2010	49,16 ± 17,29	n = 944	52,4 ± 11,30	n=150	48 ± 18,22	n=794	p< 0,0001
2011- 2016	53,00 ± 15,30	n = 528	55,4 ± 10,17	n=197	51,5 ± 17,63	n=331	p< 0,0001

Tabelle 14: nach Spenderalter gestaffelte Gruppen und das durchschnittliche Patientenalter

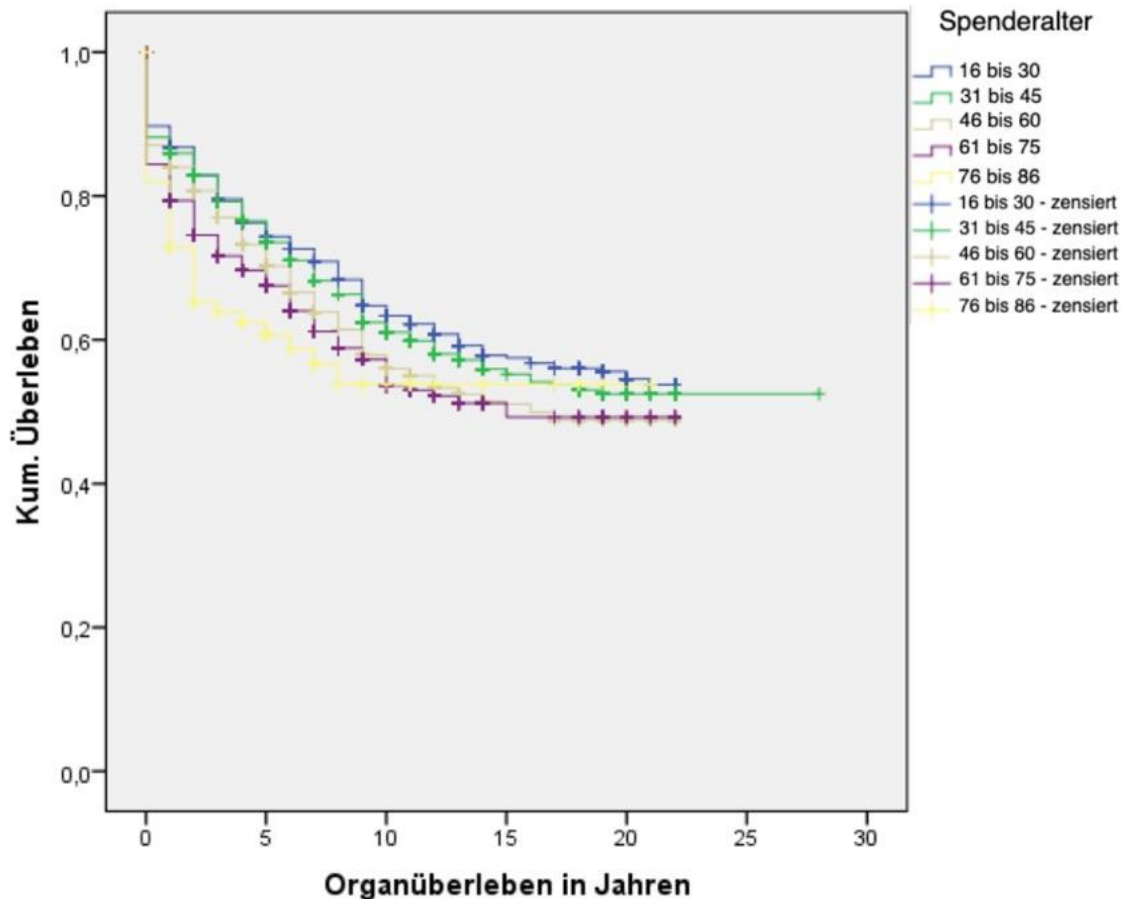
Spenderalter (Gesamtkohorte)	Durchschnittliches Patientenalter	Durchschnittliches Patientenalter (nur LSP)		Durchschnittliches Patientenalter (nur PMSP)	
16-30 (n=448)	44,42 ± 11,61	41,57 ± 16,59	n=7	44,46 ± 11,53	n=441
31-45 (n=634)	44,33 ± 13,34	36,33 ± 15,53	n=87	45,59 ± 12,51	n=547
46-60 (n=873)	46,46 ± 12,47	42,22 ± 14,68	n=213	47,83 ± 11,34	n=660
61-75(n=436)	55,56 ± 13,10	50,55 ± 14,08	n=96	56,98 ± 12,48	n=340
76-86 (n=89)	65,13 ± 8,44	54,14 ± 12,14	n=7	66,07 ± 7,43	n=82

Ergebnisse

3.3.2 Einfluss des Spenderalters auf das Transplantat- und Patienten-Überleben

3.3.2.1 Einfluss des Spenderalters auf das Transplantat-Überleben (Gesamtkohorte)

Abbildung 17: Zusammenhang zwischen dem Transplantat-Überleben und dem Spenderalter



2480 NTx wurden berücksichtigt. Der Tabelle der Überlebensraten lässt sich entnehmen, dass das Organ-Überleben bei jüngeren Transplantat-Spendern besser ausfällt als bei älteren. Die Gruppe der 16- bis 30-jährigen Spender hatte mit einer 10-Jahres-Überlebensrate von 64,7 Prozent das beste Ergebnis. Allerdings konnte keine signifikante Überlegenheit der 16- bis 30-jährigen Spender im Vergleich zu den 31- bis 45-jährigen Spendern ermittelt werden. Diese beiden Gruppen wiesen, wie Tabelle 14 zeigt, zusätzlich ein beinahe identisches durchschnittliches Patientenalter auf.

Ergebnisse

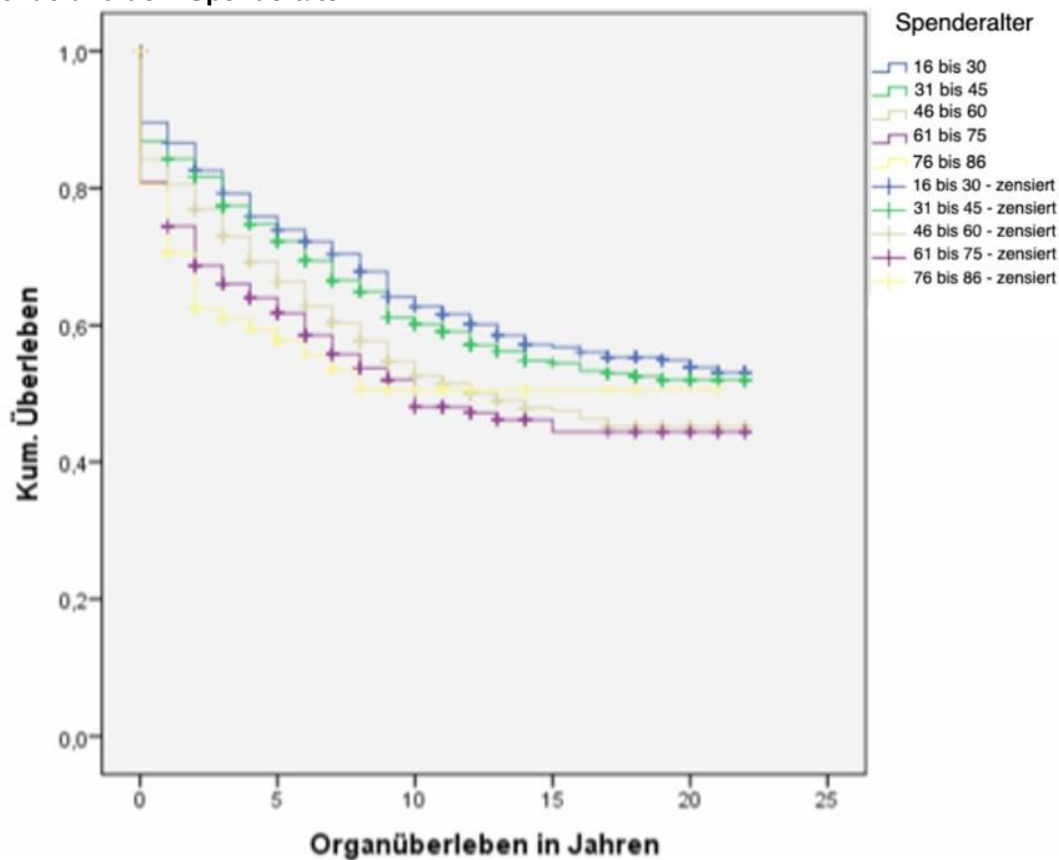
Tabelle 15: Transplantat-Überlebensraten für nach dem Spenderalter gestaffelte Gruppen					
	1 Jahr	3 Jahre	5 Jahre	10 Jahre	15 Jahre
16-30 (n=448)	89,7%	82,9%	76,3%	64,7%	57,8%
31-45 (n=634)	88,2%	82,9%	76,5%	62,4%	55,9%
46-60 (n=873)	87,1%	80,7%	73,2%	57,9%	51,4%
61-75 (n=436)	84,4%	74,6%	69,7%	57,3%	49,3%
76-86 (n=89)	82,0%	65,2%	62,4%	53,8%	-

Tabelle 16: Transplantat-Überleben von nach Spenderalter gestaffelten Gruppen (Log-Rank-Test)					
	16-30 (n=448)	31-45 (n= 634)	46-60 (n=873)	61-75 (n=436)	76-86 (n=89)
16-30 (n=448)		p=0,518	p=0,034	p=0,010	p=0,018
31-45 (n=634)	p=0,518		p=0,105	p=0,026	p=0,033
46-60 (n=873)	p=0,034	p=0,105		p=0,334	p=0,155
61-75 (n=436)	p=0,010	p=0,026	p=0,334		p=0,457
76-86 (n=89)	p=0,018	p=0,033	p=0,155	p=0,457	

Ergebnisse

3.3.2.2 Einfluss des Spenderalters auf das Transplantat-Überleben nach Postmortal-Spende

Abbildung 18: Zusammenhang zwischen dem Transplantat-Überleben nach Postmortal-Spende und dem Spenderalter



Bei PMSP war ein jüngeres Spenderalter ebenfalls mit einem signifikant längeren Transplantat-Überleben verbunden. Die Gruppe der 16- bis 30-jährigen Spender zeigte das beste Überleben. Das 10-Jahres-Überleben betrug 64,2 Prozent bei den 16- bis 30-jährigen Spendern und nur 50,6 Prozent bei 76- bis 86-jährigen Spendern.

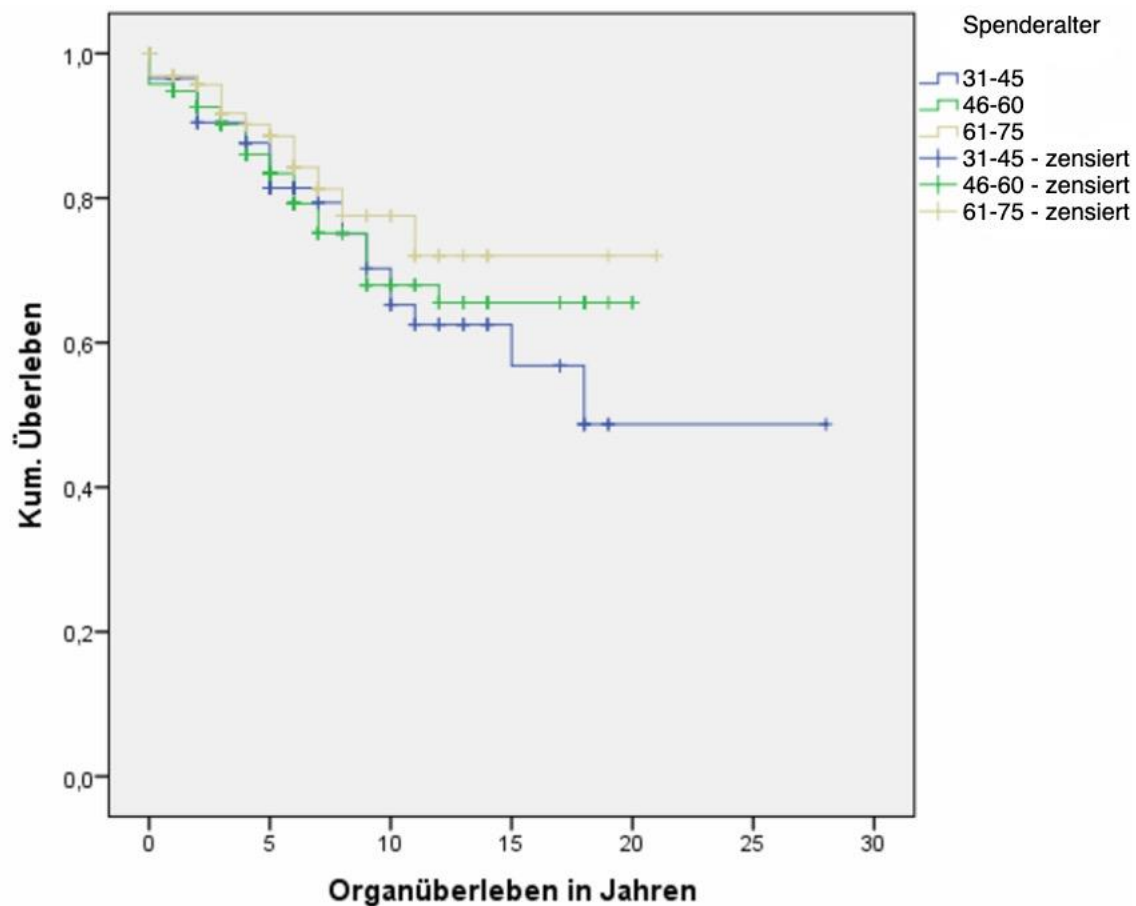
Tabelle 17: Transplantat-Überleben nach Postmortal-Spende von nach Spenderalter gestaffelten Gruppen (Log-Rank-Test)

	16-30 (n=441)	31-45 (n= 547)	46-60 (n=660)	61-75 (n=340)	76-86 (n=82)
16-30 (n=441)		p=0,445	p=0,002	p<0,0001	p=0,005
31-45 (n=547)	p=0,445		p=0,015	p=0,001	p=0,018
46-60 (n=660)	p=0,002	p=0,015		p=0,195	p=0,236
61-75 (n=340)	p<0,0001	p=0,001	p=0,195		p=0,785
76-86 (n=82)	p=0,005	p=0,018	p=0,236	p=0,785	

Ergebnisse

3.3.2.3 Einfluss des Spenderalters auf das Transplantat-Überleben nach Lebendspende

Abbildung 19: Zusammenhang zwischen dem Transplantat-Überleben nach Lebendspende und dem Spenderalter



Bei den LSP konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen dem Spenderalter und dem Transplantat-Überleben nachgewiesen werden. In keiner Vergleichskonstellation war es möglich, zwischen den Gruppen einen signifikanten Unterschied zu ermitteln.

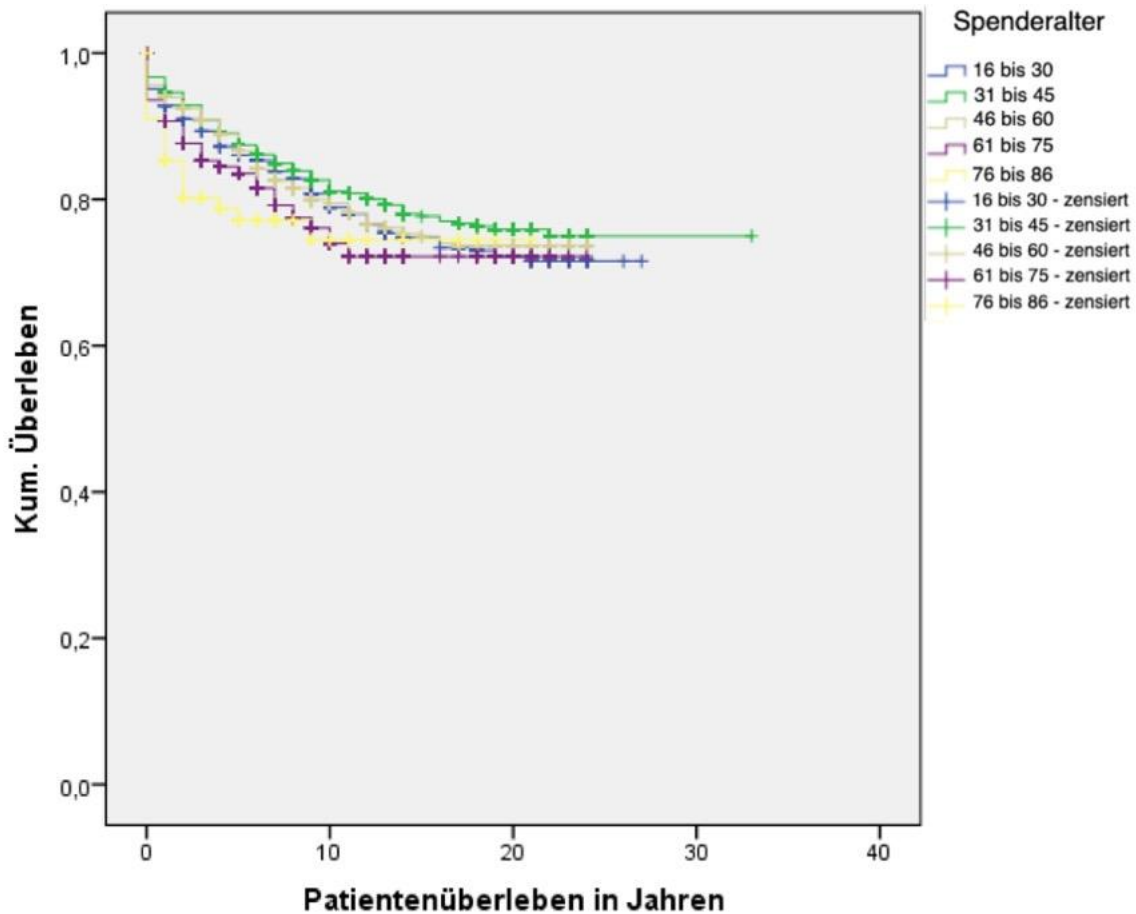
Tabelle 18: Transplantat-Überleben nach Lebendspende von nach Spenderalter gestaffelten Gruppen (Log-Rank-Test)

	31-45 (n= 87)	46-60 (n=213)	61-75 (n=96)
31-45 (n=87)		p=0,669	p=0,297
46-60 (n=213)	p=0,669		p=0,333
61-75 (n=96)	p=0,297	p=0,333	

Ergebnisse

3.3.2.4 Einfluss des Spenderalters auf das Patienten-Überleben (Gesamtkohorte)

Abbildung 20: Zusammenhang zwischen Spenderalter und dem Patienten-Überleben



Die Gruppe der 31- bis 45-jährigen hatte in dieser Analyse das beste Lang- und Kurzzeit-Überleben. Im Vergleich zu den 61- bis 75- und 76- bis 86-jährigen Spendern war diese Gruppe signifikant überlegen im Hinblick auf das Patienten-Überleben. In den anderen Vergleichen konnte zwischen den Gruppen kein signifikanter Unterschied ermittelt werden. Dies ist möglicherweise durch das Fehlen der meisten Altersangaben für die Spender in der Datenbank bis zu den Transplantationen der 1990er Jahre hinein und die dadurch entstehenden statistischen Verzerrungen zu erklären.

Ergebnisse

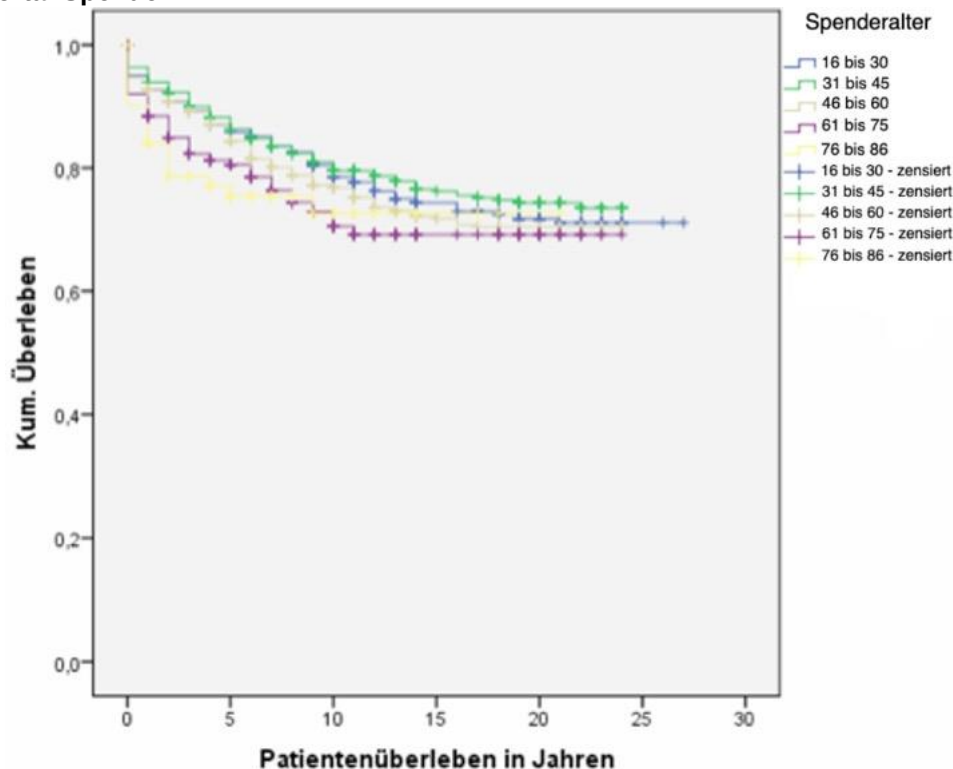
Tabelle 19: Patienten-Überlebensraten für nach dem Spenderalter gestaffelte Gruppen					
	1 Jahr	3 Jahre	5 Jahre	10 Jahre	15 Jahre
16-30 (n=448)	95,1%	91,0%	87,2%	80,8%	74,8%
31-45 (n=634)	96,7%	92,9%	89,1%	82,6%	78,0%
46-60 (n=873)	95,6%	92,4%	88,9%	79,9%	75,3%
61-75 (n=436)	93,6%	87,7%	84,5%	76,1%	-
76-86 (n=89)	91,0%	80,2%	78,7%	74,5%	-

Tabelle 20: Patienten-Überleben von nach Spenderalter gestaffelten Gruppen (Log-Rank-Test)					
	16-30 (n=448)	31-45 (n=634)	46-60 (n=873)	61-75 (n=436)	76-86 (n=89)
16-30		p=0,233	p=0,720	p=0,274	p=0,186
31-45	p=0,233		p=0,355	p=0,022	p=0,044
46-60	p=0,720	p=0,355		p=0,111	p=0,112
61-75	p=0,274	p=0,022	p=0,111		p=0,604
76-86	p=0,186	p=0,044	p=0,112	p=0,604	

Ergebnisse

3.3.2.5 Einfluss des Spenderalters auf das Patienten-Überleben nach Postmortal-Spende

Abbildung 21: Zusammenhang zwischen Spenderalter und dem Patienten-Überleben nach Postmortal-Spende



Die Gruppe der 31- bis 45-Jährigen hatte in dieser Analyse das beste Lang- und Kurzzeit-Überleben. Mit einem 10-Jahres-Überleben von 81,0 Prozent waren die 31- bis 45-jährigen Spender den 61- bis 75-Jährigen (72,9 Prozent) und 76- bis 86-Jährigen (72,6 Prozent) deutlich überlegen. In den anderen Vergleichen konnte zwischen den Gruppen kein signifikanter Unterschied ermittelt werden. Dies ist möglicherweise durch das Fehlen der meisten Altersangaben für die Spender in der Datenbank bis zu den Transplantationen der 1990er Jahre hinein und die dadurch entstehenden statistischen Verzerrungen zu erklären.

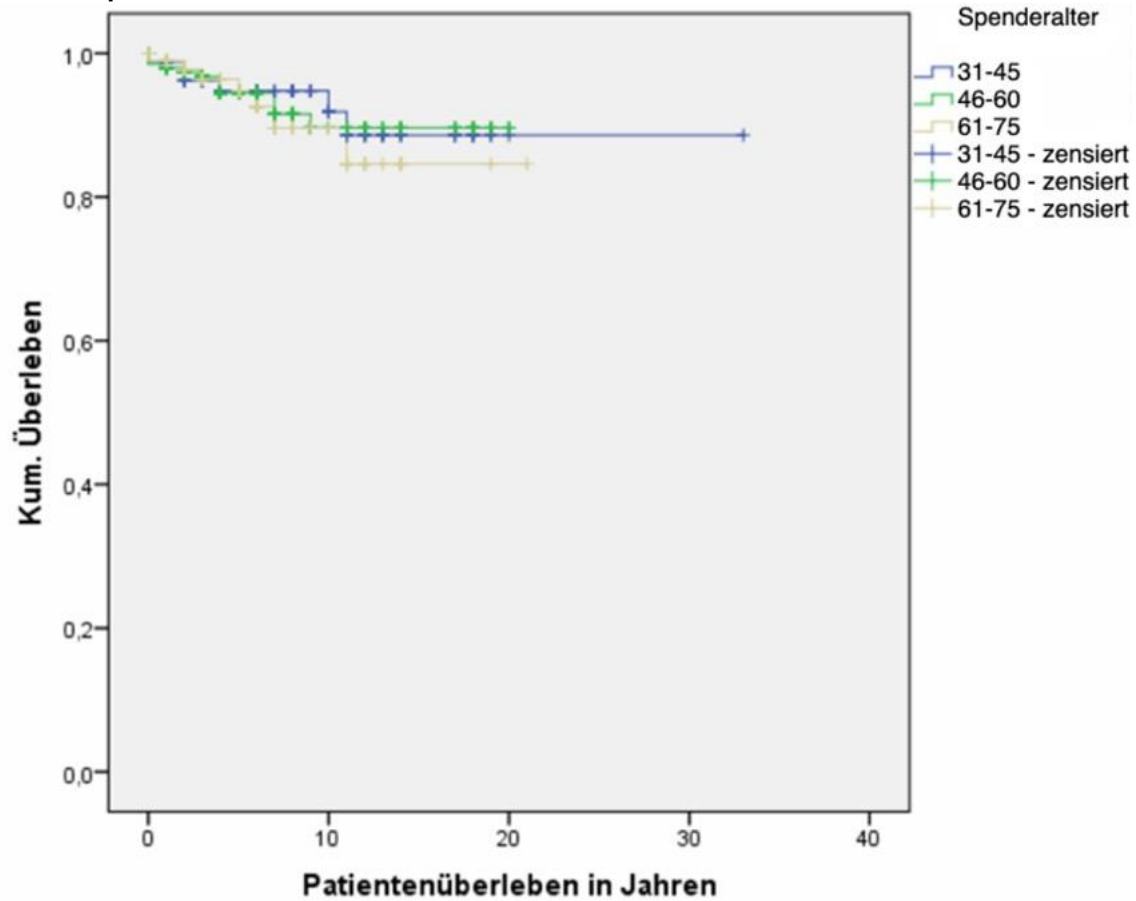
Tabelle 21: Patienten-Überleben nach Postmortal-Spende von nach Spenderalter gestaffelten Gruppen (Log-Rank-Test)

	16-30 (n=441)	31-45 (n=547)	46-60 (n=660)	61-75 (n=340)	76-86 (n=82)
16-30 (n=441)		p=0,459	p=0,514	p=0,061	p=0,108
31-45 (n=547)	p=0,459		p=0,148	p=0,009	p=0,046
46-60 (n=660)	p=0,514	p=0,146		p=0,155	p=0,207
61-75 (n=340)	p=0,061	p=0,009	p=0,155		p=0,846
76-86 (n=82)	p=0,108	p=0,046	p=0,207	p=0,846	

Ergebnisse

3.3.2.6 Einfluss des Spenderalters auf das Patienten-Überleben nach Lebendspende

Abbildung 22: Zusammenhang zwischen Spenderalter und dem Patienten-Überleben und Lebendspende



Bei einer Analyse des Einflusses des Spenderalters auf das Patienten-Überleben nach Lebendspende konnte in keiner Vergleichsgruppe eine signifikante Überlegenheit ermittelt werden.

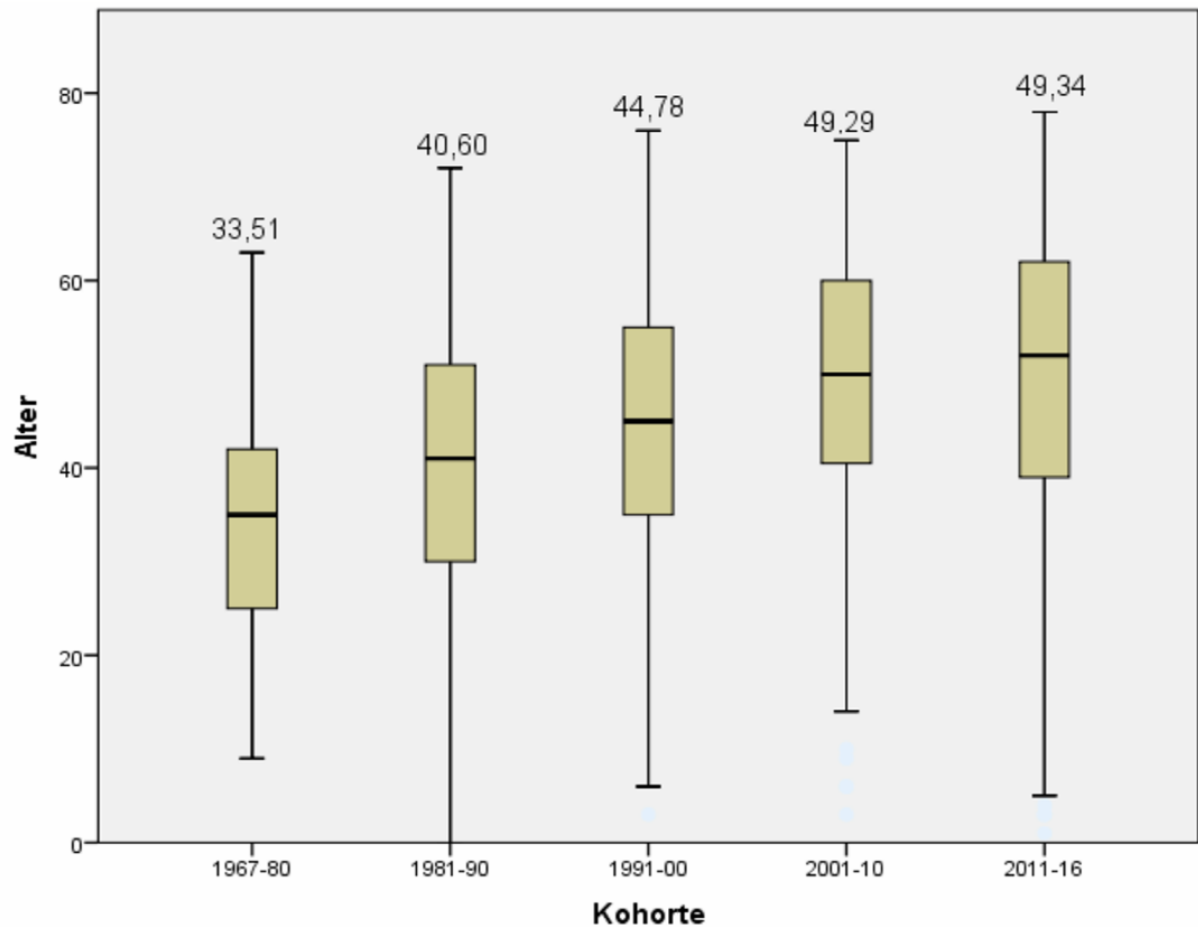
Tabelle 22: Patienten-Überleben nach Lebendspende von nach Spenderalter gestaffelten Gruppen (Log-Rank-Test)

	31-45 (n=87)	46-60 (n=213)	61-75 (n=96)
31-45 (n=87)		p=0,994	p=0,568
46-60 (n=213)	p=0,994		p=0,543
61-75 (n=96)	p=0,568	p=0,543	

3.4 Patientenalter

3.4.1 Entwicklung des Patientenalters über die Zeit

Abbildung 23: Entwicklung des Patientenalters über die Zeit



Das durchschnittliche Patientenalter der Gesamtkohorte betrug für LSP $42,80 \pm 15,12$ und für PMSP $44,59 \pm 13,91$. Das durchschnittliche Patientenalter zeigt im Aggregat und aufgeteilt nach LSP und PMSP einen Anstieg über die Zeit, was in Abbildung 23 und den Tabellen 23 und 24 deutlich wird.

Tabelle 23: Übersicht des Patientenalters der 5 Kohorten

Kohorte	Patientenalter (Gesamtkohorte)		Patientenalter (nur LSP)		Patientenalter (nur PMSP)	
1967-1980	33,51 ± 11,27	n=207			33,51 ± 11,27	n=207
1981-1990	40,60 ± 13,33	n=1635	21	n=1	40,61 ± 13,32	n=1634
1991-2000	44,78 ± 13,10	n=1562	42,11 ± 13,70	n=146	45,05 ± 13,01	n=1416
2001-2010	49,29 ± 12,92	n=1075	41,96 ± 14,87	n=183	50,80 ± 11,96	n=892
2011-2016	49,34 ± 16,13	n=529	44,21 ± 16,25	n=197	52,39 ± 15,29	n=332

Tabelle 24: nach Patientenalter gestaffelte Gruppen und das durchschnittliche Spenderalter

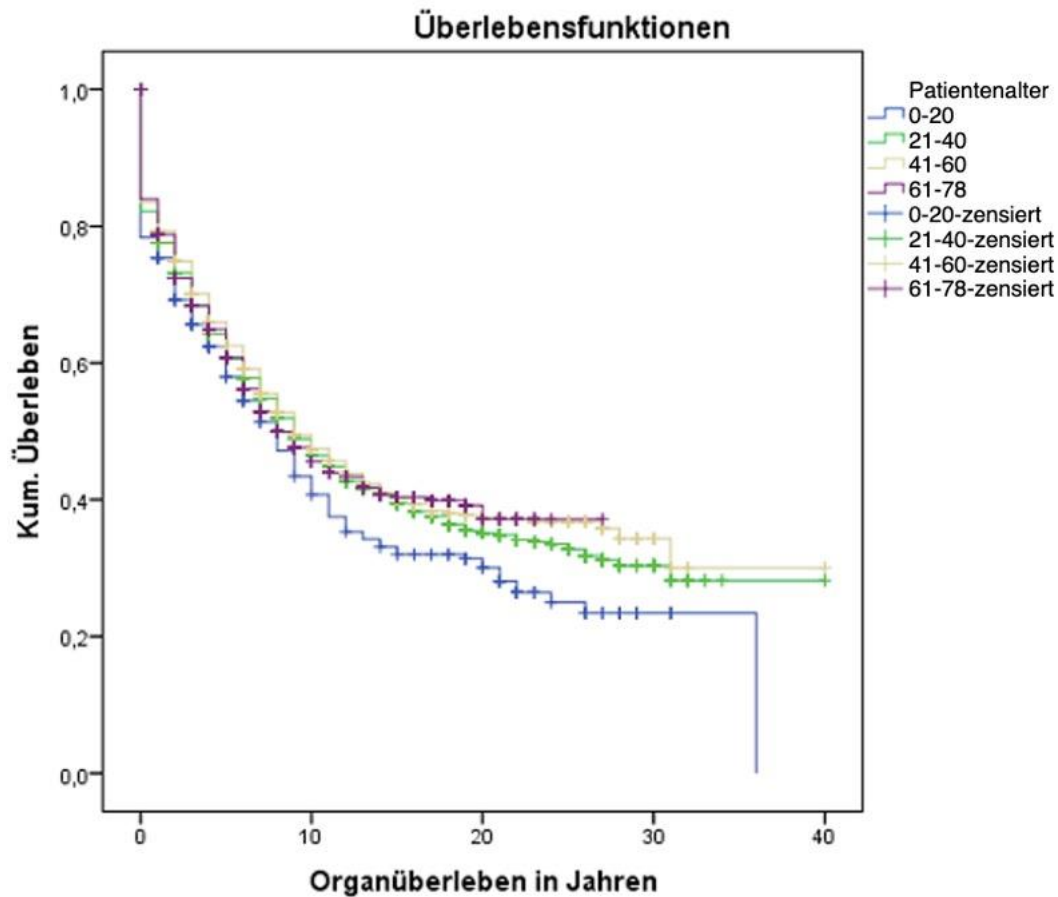
Patientenalter (Gesamtkohorte)	Durchschnittliches Spenderalter	Durchschnittliches Spenderalter (nur LSP)		Durchschnittliches Spenderalter (nur PMSP)	
0-20 (n=83)	31,44 ± 17,01	44,72 ± 8,23	n=38	24,31 ± 16,24	n=54
21-40 (n=717)	41,48 ± 15,61	52,46 ± 9,89	n=148	38,63 ± 15,56	n=569
41-60 (n=1281)	43,86 ± 15,54	53,26 ± 11,21	n=173	42,40 ± 15,62	n=1108
61-78 (n=497)	59,36 ± 16,51	61,05 ± 9,82	n=60	59,12 ± 17,22	n=437

Ergebnisse

3.4.2 Einfluss des Patientenalters auf das Transplantat- und Patienten-Überleben

3.4.2.1 Einfluss des Patientenalters auf das Transplantat-Überleben (Gesamtkohorte)

Abbildung 24: Einfluss des Patientenalters auf das Transplantat-Überleben (Gesamtkohorte)



5008 NTx wurden berücksichtigt. Außer einer Überlegenheit des Transplantat-Überlebens bei 41- bis 60-jährigen im Vergleich zu 0- bis 20-jährigen Patienten zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

Ergebnisse

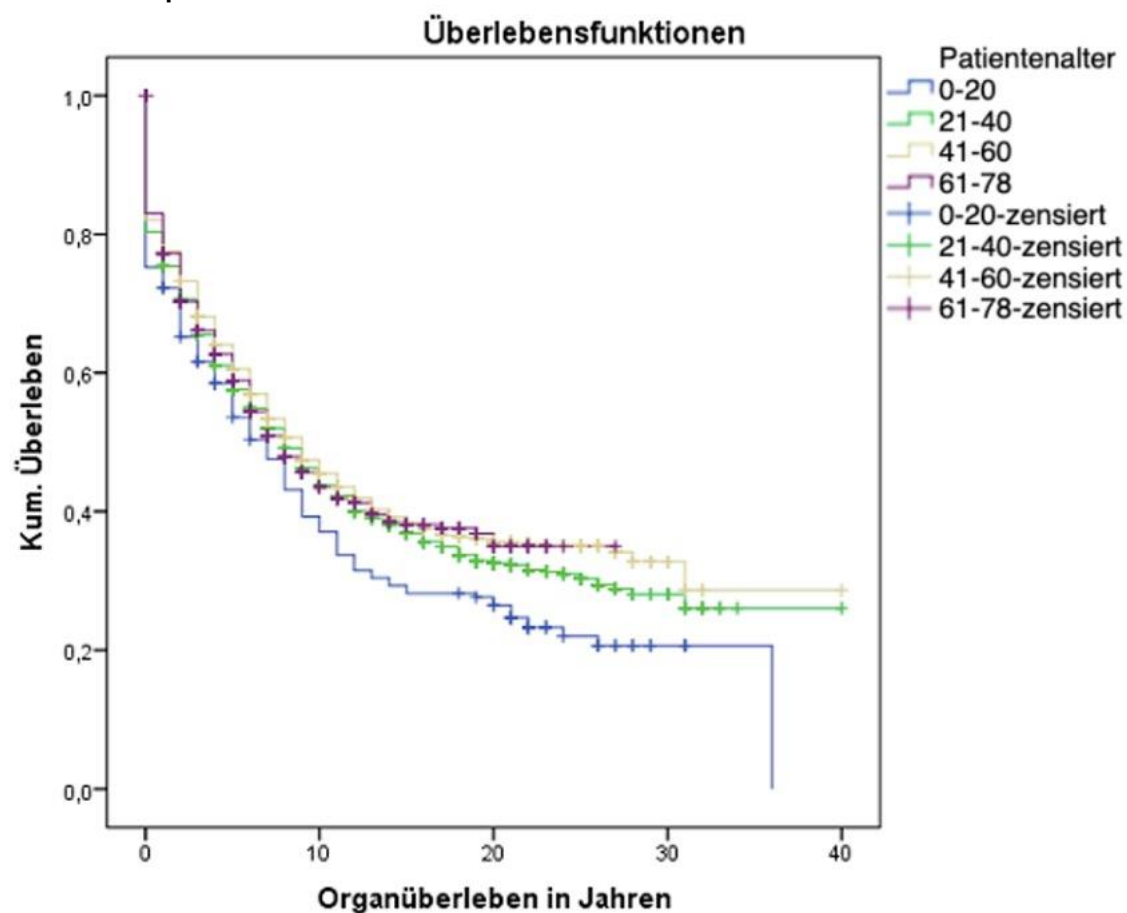
Tabelle 25: Transplantat-Überlebensraten für nach Patientenalter gestaffelte Gruppen					
	1 Jahr	3 Jahre	5 Jahre	10 Jahre	15 Jahre
0-20 (n=240)	78,3%	69,2%	62,4%	43,4%	33,1%
21-40 (n=1697)	82,1%	73,1%	64,1%	48,9%	40,7%
41-60 (n=2380)	83,5%	74,9%	65,9%	49,5%	41,0%
61-78 (n=691)	83,9%	72,4%	64,9%	47,6%	40,7%

Tabelle 26: Transplantat-Überleben von nach Patientenalter gestaffelten Gruppen (Log-Rank-Test)				
	0-20 (n=240)	21-40 (n=1697)	41-60 (n=2380)	61-78 (n=691)
0-20 (n=240)		p=0,056	p=0,008	p=0,064
21-40 (n=1697)	p=0,056		p=0,203	p=0,766
41-60 (n=2380)	p=0,008	p=0,203		p=0,626
61-78 (n=691)	p=0,064	p=0,766	p=0,626	

Ergebnisse

3.4.2.2 Einfluss des Patientenalters auf das Transplantat-Überleben nach Postmortal-Spende

Abbildung 25: Einfluss des Patientenalters auf das Transplantat-Überleben nach Postmortal-Spende



Die 0- bis 20-jährigen Patienten waren in Bezug auf das Transplantat-Überleben allen anderen Gruppen signifikant unterlegen.

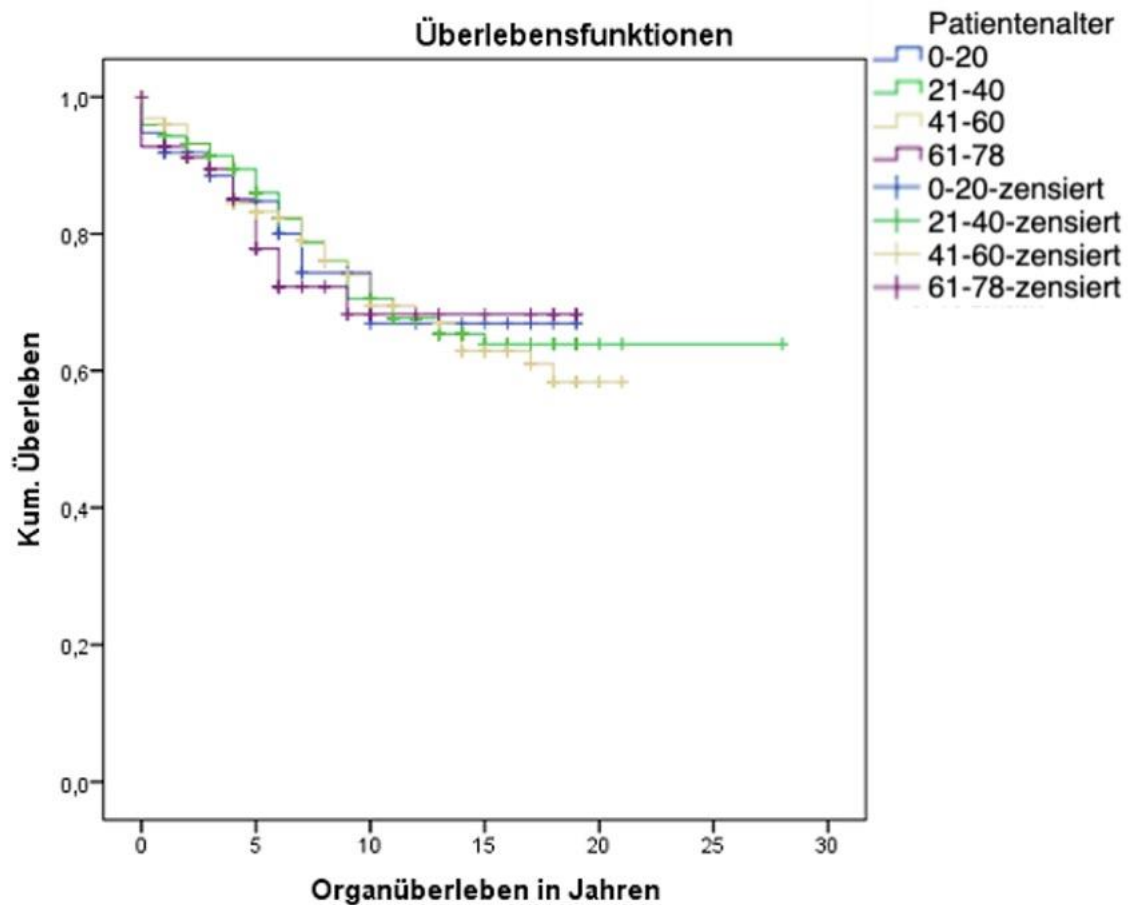
Tabelle 27: Transplantat-Überleben nach Postmortal-Spende von nach Patientenalter gestaffelten Gruppen (Log-Rank-Test)

	0-20 (n=202)	21-40 (n=1502)	41-60 (n=2155)	61-78 (n=622)
0-20 (n=202)		p=0,026	p<0,001	p=0,020
21-40 (n=1502)	p=0,026		p=0,072	p=0,563
41-60 (n=2155)	p<0,001	p=0,072		p=0,589
61-78 (n=622)	p=0,020	p=0,563	p=0,589	

Ergebnisse

3.4.2.3 Einfluss des Patientenalters auf das Transplantat-Überleben nach Lebendspende

Abbildung 26: Einfluss des Patientenalters auf das Transplantat-Überleben nach Lebendspende



Es konnte in keiner Vergleichskonstellation ein statistisch signifikant unterschiedliches Überleben nachgewiesen werden.

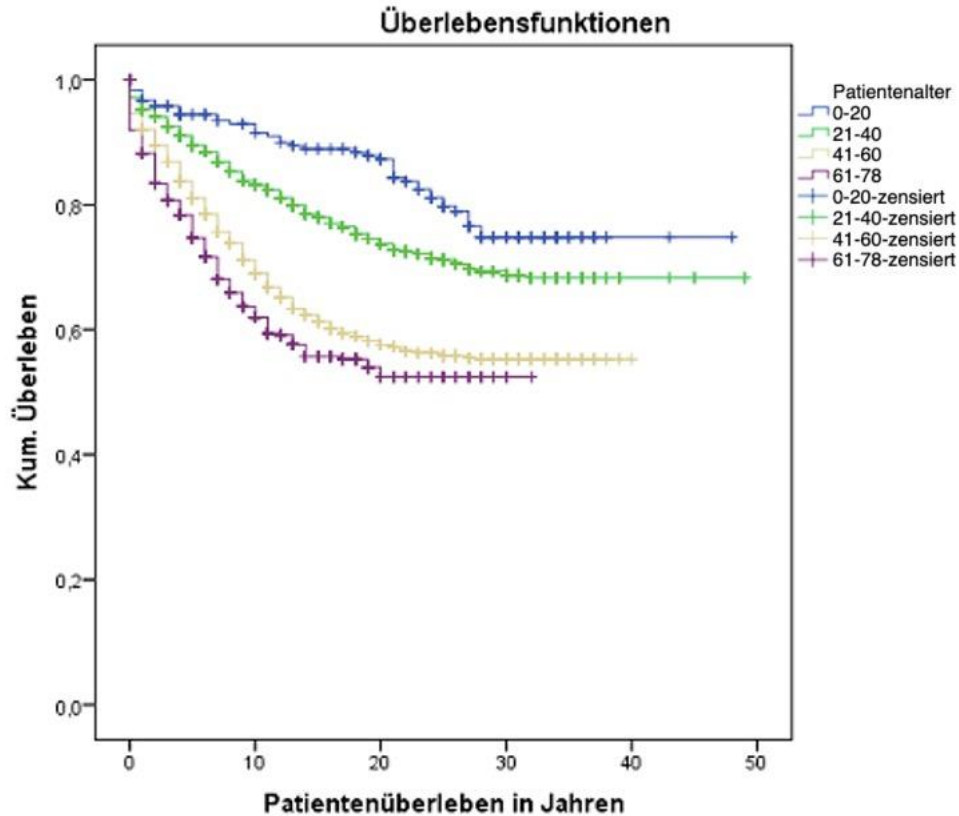
Tabelle 28: Transplantat-Überleben nach Lebendspende von nach Patientenalter gestaffelten Gruppen (Log-Rank-Test)

	0-20 (n=38)	21-40 (n=195)	41-60 (n=225)	61-78 (n=69)
0-20 (n=38)		p=0,874	p=0,964	p=0,877
21-40 (n=195)	p=0,874		p=0,644	p=0,686
41-60 (n=225)	p=0,964	p=0,644		p=0,929
61-78 (n=69)	p=0,877	p=0,686	p=0,929	

Ergebnisse

3.4.2.4 Einfluss des Patientenalters auf das Patienten-Überleben (Gesamtkohorte)

Abbildung 27: Einfluss des Patientenalters auf das Patienten-Überleben (Gesamtkohorte)



Das Patienten-Überleben fiel von den älteren zu den jüngeren Kohorten hinweg durchgehend signifikant besser aus.

Tabelle 29: Patienten-Überlebensraten für nach Patientenalter gestaffelte Gruppen

	1 Jahr	3 Jahre	5 Jahre	10 Jahre	15 Jahre
0-20 (n=240)	98,3%	95,8%	94,4%	91,4%	88,9%
21-40 (n=1697)	97,1%	94,1%	91,0%	83,8%	78,5%
41-60 (n=2380)	94,6%	89,5%	83,7%	71,1%	62,3%
61-78 (n=691)	91,9%	83,3%	78,3%	63,6%	55,7%

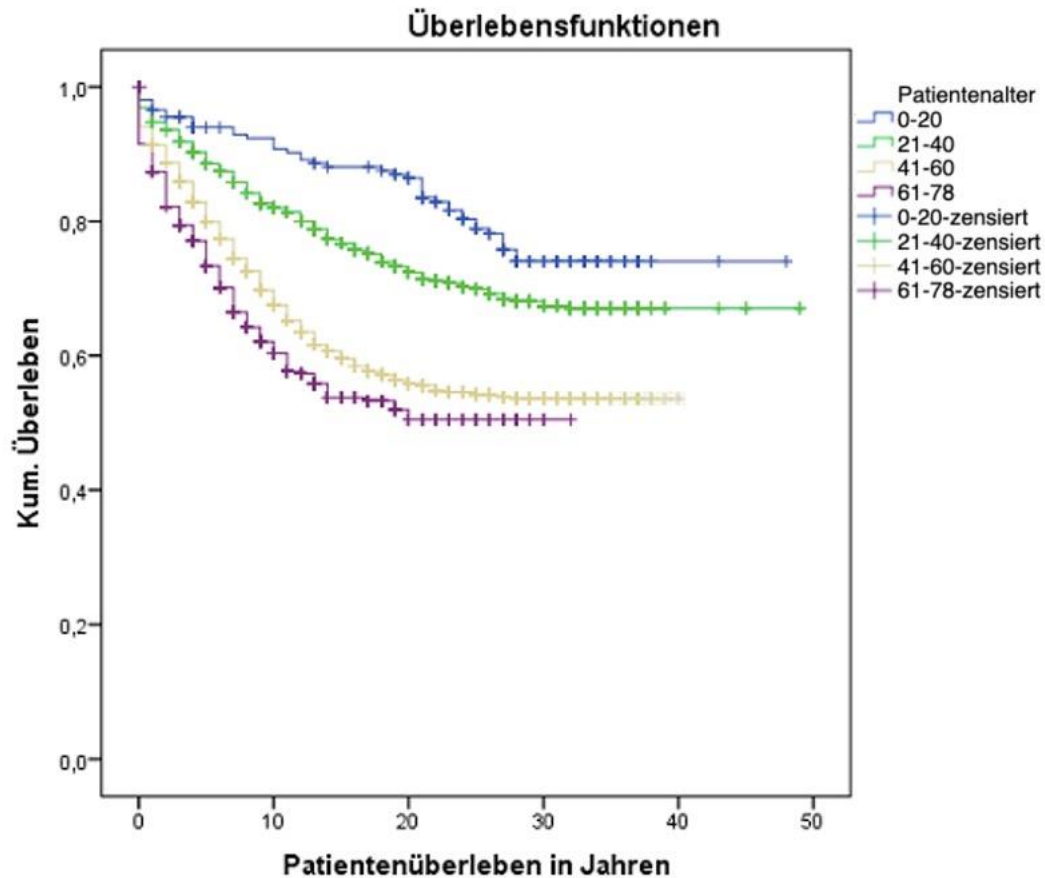
Tabelle 30: Patienten-Überleben von nach Patientenalter gestaffelten Gruppen (Log-Rank-Test)

	0-20 (n=240)	21-40 (n=1697)	41-60 (n=2380)	61-78 (n=691)
0-20 (n=240)		p=0,008	p<0,001	p<0,001
21-40 (n=1697)	p=0,008		p<0,001	p<0,001
41-60 (n=2380)	p<0,001	p<0,001		p=0,002
61-78 (n=691)	p<0,001	p<0,001	p=0,002	

Ergebnisse

3.4.2.5 Einfluss des Patientenalters auf das Patienten-Überleben nach Postmortal-Spende

Abbildung 28: Einfluss des Patientenalters auf das Patienten-Überleben (Gesamtkohorte)



Das Patienten-Überleben fiel auch bei den PMSP von den älteren zu den jüngeren Kohorten hin besser aus. In jedem Vergleich war die jüngere Kohorte jeweils signifikant überlegen.

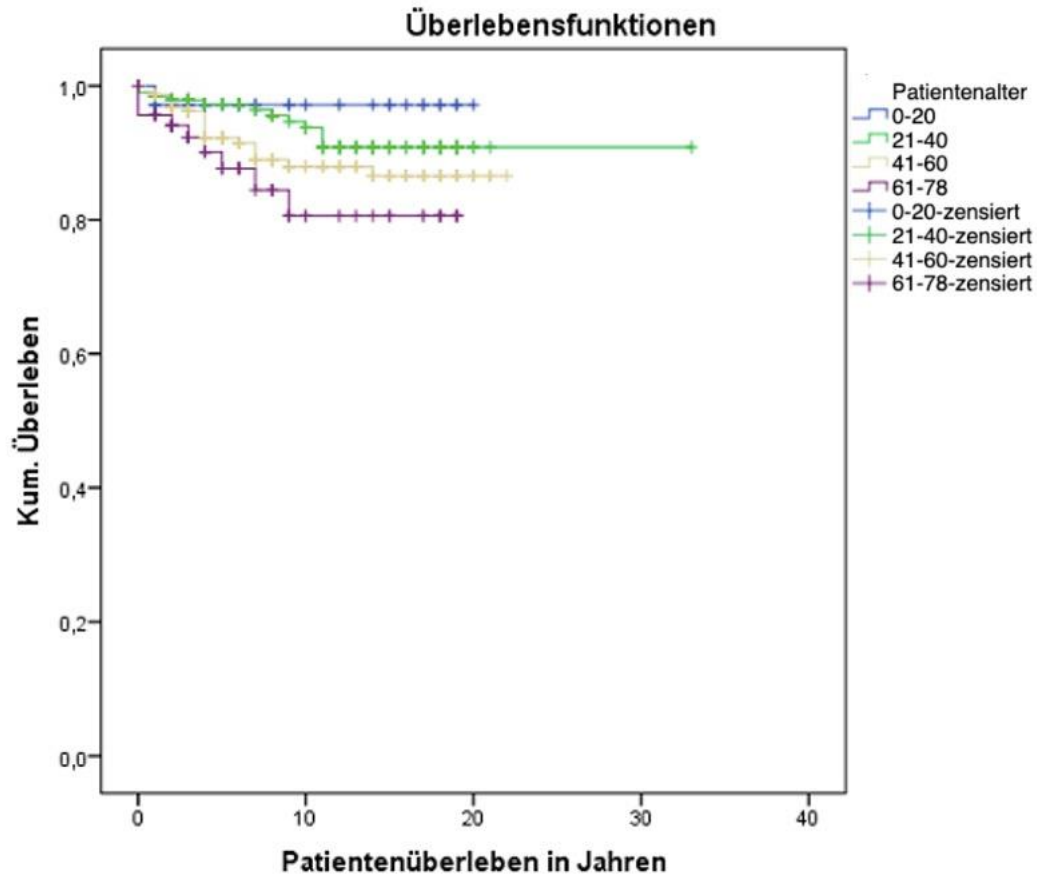
Tabelle 31: Patienten-Überleben nach Postmortal-Spende von nach Patientenalter gestaffelten Gruppen (Log-Rank-Test)

	0-20 (n=202)	21-40 (n=1502)	41-60 (n=2155)	61-78 (n=622)
0-20 (n=202)		p=0,011	p<0,001	p<0,001
21-40 (n=1502)	p=0,011		p<0,001	p<0,001
41-60 (n=2155)	p<0,001	p<0,001		p=0,002
61-78 (n=622)	p<0,001	p<0,001	p=0,002	

Ergebnisse

3.4.2.6 Einfluss des Patientenalters auf das Patienten-Überleben nach Lebendspende

Abbildung 29: Einfluss des Patientenalters auf das Patienten-Überleben (Gesamtkohorte)



Bei den LSP konnte lediglich im Vergleich der 21- bis 40-jährigen und der 61- bis 78-jährigen Patienten eine signifikante Überlegenheit der 21- bis 40-jährigen Patienten nachgewiesen werden.

Tabelle 32: Patienten-Überleben nach Lebendspende von nach Patientenalter gestaffelten Gruppen (Log-Rank-Test)

	0-20 (n=38)	21-40 (n=195)	41-60 (n=225)	61-78 (n=69)
0-20 (n=38)		p=0,539	p=0,210	p=0,081
21-40 (n=195)	p=0,539		p=0,128	p=0,014
41-60 (n=225)	p=0,210	p=0,128		p=0,235
61-78 (n=69)	p=0,081	p=0,014	p=0,235	

3.5 Das Empfänger- und Spender-Geschlecht

Tabelle 33: Vergleich der Geschlechter-Konstellationen von Lebend- und Postmortal-Spende

	Gesamtkohorte (n=4431)	Lebendspende (n=527)	Postmortal-Spende (n= 3904)
Männliche Spender	2524 (57%)	203 (38%)	2421 (62%)
Weibliche Spender	1807 (43%)	324 (62%)	1483 (38%)
Männliche Empfänger	2827 (64%)	359 (68%)	2468 (63%)
Weibliche Empfänger	1604 (36%)	168 (32%)	1436 (37%)
Gleiches Spender- und Empfänger-Geschlecht	2244 (51%)	157 (30%)	2087 (54%)
Verschiedenes Spender- und Empfänger-Geschlecht	2187 (49%)	370 (70%)	1817 (46%)
Spender: Männlich Empfänger: Männlich	1632 (37%)	96 (18%)	1536 (39%)
Spender: Weiblich Empfänger: Weiblich	612 (14%)	61 (12%)	551 (14%)
Spender: Männlich Empfänger: Weiblich	992 (22%)	107 (20%)	885 (27%)
Spender: weiblich Empfänger: männlich	1195 (27%)	263 (50%)	932 (20%)

In Tabelle 33 werden die LSP und PMSP im Hinblick auf die Geschlechter untersucht. Bei den LSP waren die männlichen Spender mit 38 Prozent stark unterrepräsentiert, wohingegen sie mit 57 Prozent die Mehrheit der PMSP stellten. Das Empfänger-Geschlecht war in beiden Fällen mehrheitlich männlich. Bei 70 Prozent der LSP hatten Empfänger und Spender ein unterschiedliches Geschlecht. Meistens war der Spender eine Frau und der Empfänger ein Mann, während 54 Prozent aller PMSP dasselbe Geschlecht als Spender und Empfänger hatten.

Ergebnisse

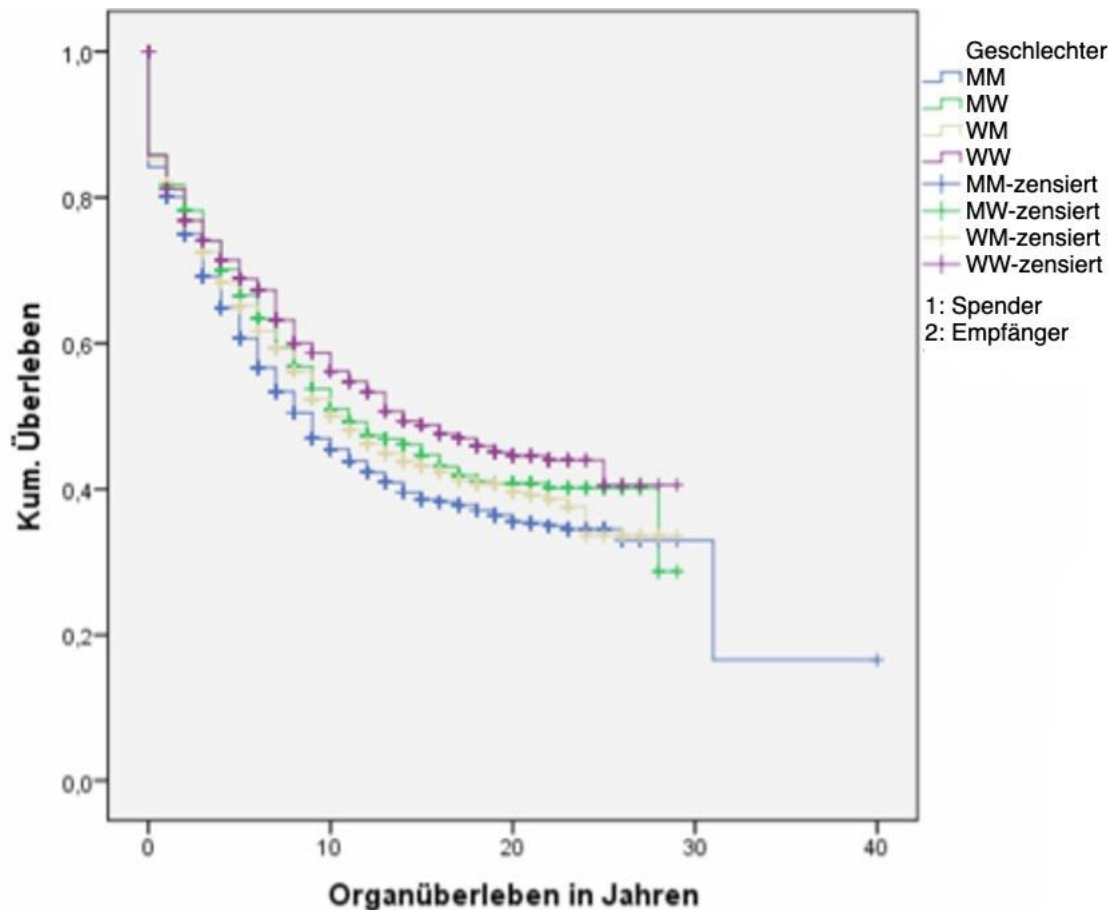
3.5.1 Einfluss des Spender- und Empfänger-Geschlechts auf das Transplantat- und Patienten-Überleben

3.5.1.1 Einfluss des Spender-Geschlechts auf das Transplantat-Überleben (Gesamtkohorte)

Das beste Überleben zeigten Transplantationen mit weiblicher Spenderin und weiblicher Empfängerin. Das Langzeit-Überleben von LSP von Männern für Männer war mit 39,6 Prozent das schlechteste. Es unterlag allen anderen Gruppen signifikant in allen Überlebenszeit-Analysen.

Das Transplantat-Überleben unterschied sich in der Gesamtkohorte nicht signifikant zwischen Spender- und Empfänger-Konstellationen mit denselben oder verschiedenen Geschlechtern. Dennoch waren die Gruppen mit weiblichem Empfänger-Geschlecht in allen Tests signifikant überlegen. Diese kamen bei männlichen Spendern auf ein 15-Jahres-Überleben von 46,2 Prozent und bei weiblichen Spenderinnen auf 49,4 Prozent, jedoch ohne statistisch signifikanten Unterschied.

Abbildung 30: Einfluss des Spender-Geschlechts auf das Transplantat-Überleben



Ergebnisse

Abbildung 31: Vergleich des Transplantat-Überlebens bei gleichem und verschiedenem Spender- und Empfänger-Geschlecht (p=0,092)

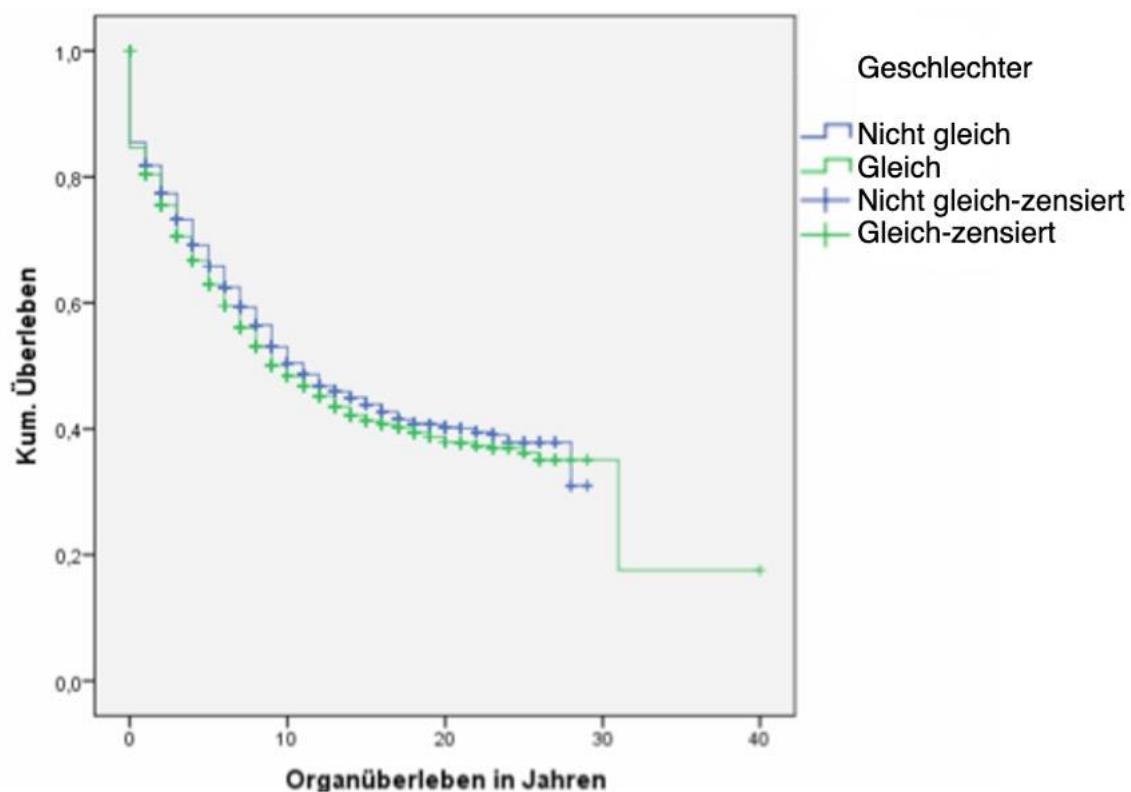


Tabelle 34: Einfluss des Spender-Geschlechts auf das Transplantat-Überleben

	1 Jahr	5 Jahre	15 Jahre
Spender: männlich	84,2%	64,9%	39,6%
Empfänger: männlich (n=1632)			
Spender: männlich	85,9%	70,2%	46,2%
Empfänger: weiblich (n=992)			
Spender: weiblich	85,2%	68,3%	43,8%
Empfänger: männlich (n=1195)			
Spender: weiblich	85,8%	71,4%	49,4%
Empfänger: weiblich (n=612)			
Spender und Empfänger: gleiches Geschlecht (n=2244)	84,6%	66,7%	42,2%
Spender und Empfänger: unterschiedliches Geschlecht (n=2187)	85,5%	69,2%	45,0%

Ergebnisse

Tabelle 35: Einfluss des Spender-Geschlechts auf das Transplantat-Überleben (Log-Rank-Test)

	Spender: männlich Empfänger: männlich (n=1632)	Spender: männlich Empfänger: weiblich (n=992)	Spender: weiblich Empfänger: männlich (n=1195)	Spender: weiblich Empfänger: weiblich (n=612)
Spender: männlich Empfänger: männlich (n=1632)		p=0,004	p=0,024	p<0,0001
Spender: männlich Empfänger: weiblich (n=992)	p=0,004		p=0,489	p=0,161
Spender: weiblich Empfänger: männlich (n=1195)	p=0,024	p=0,489		p=0,046
Spender: weiblich Empfänger: weiblich (n=612)	p<0,0001	p=0,161	p=0,046	

Ergebnisse

3.5.1.2 Einfluss des Spender-Geschlechts auf das Transplantat-Überleben nach Postmortal-Spende

Die Gruppen mit weiblichem Empfänger-Geschlecht waren auch bei den PMSP denen mit männlichem Empfänger-Geschlecht gegenüber signifikant überlegen.

Abbildung 32: Einfluss des Spender-Geschlechts auf das Transplantat-Überleben nach Postmortal-Spende

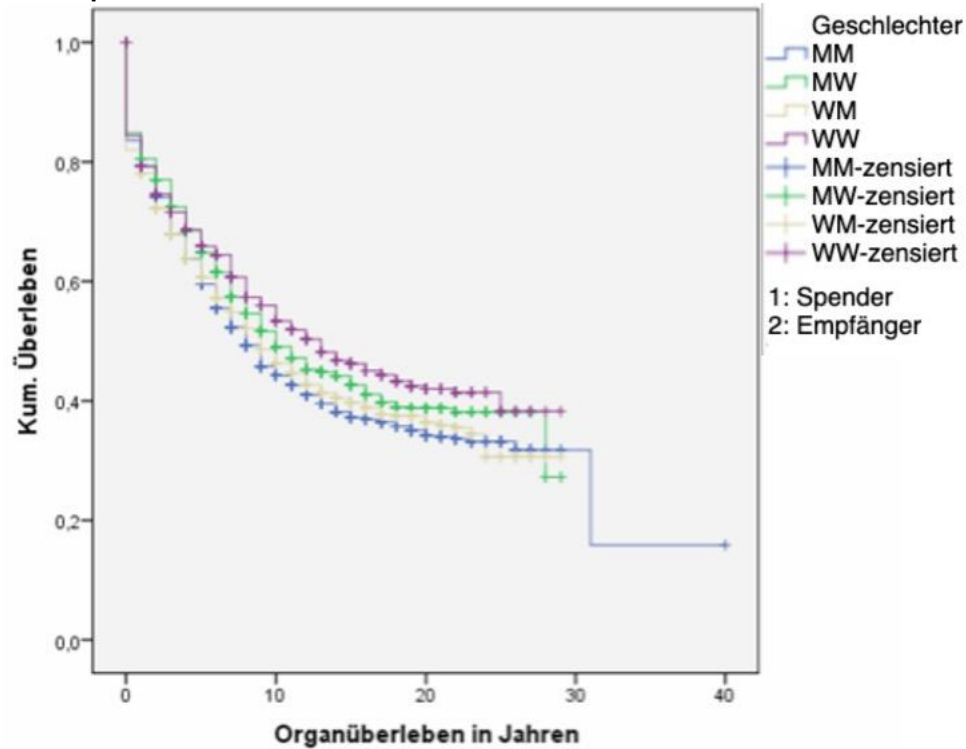
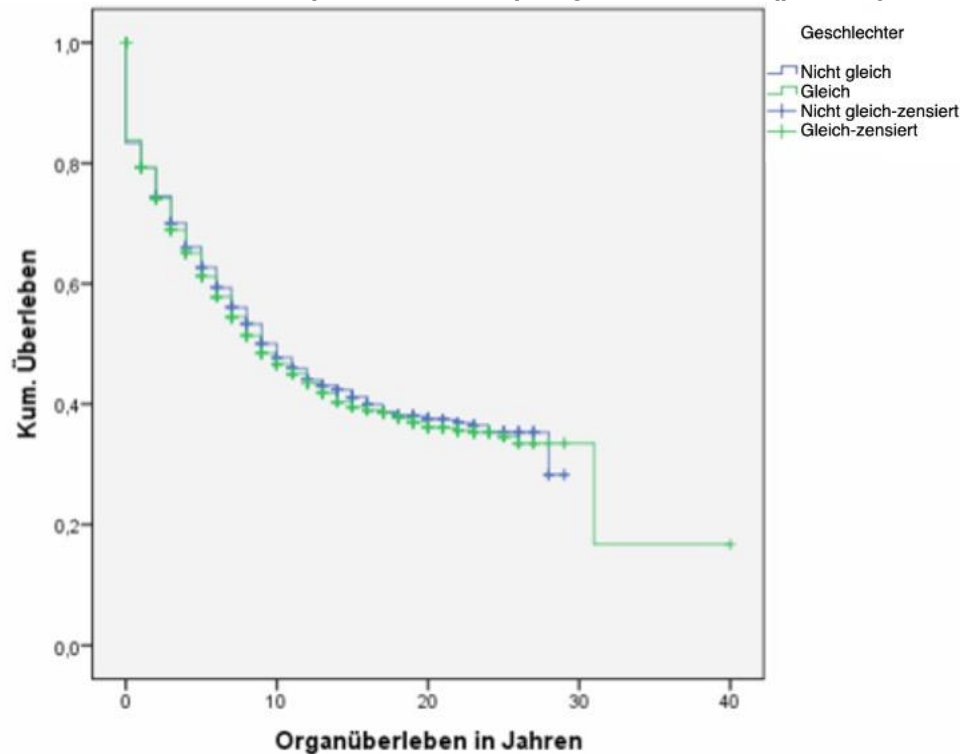


Abbildung 33: Vergleich des Transplantat-Überlebens nach Postmortal-Spende bei gleichem und verschiedenem Spender- und Empfänger-Geschlecht ($p=0,462$)



Ergebnisse

Tabelle 36: Einfluss des Spender-Geschlechts auf das Transplantat-Überleben nach Postmortal-Spende

	1 Jahr	5 Jahre	15 Jahre
Spender: männlich Empfänger: männlich (n=1536)	83,6%	63,8%	38,1%
Spender: männlich Empfänger: weiblich (n=885)	85,2%	68,5%	44,2%
Spender: weiblich Empfänger: männlich (n=932)	82,0%	63,7%	40,4%
Spender: weiblich Empfänger: weiblich (n=551)	84,4%	68,7%	46,8%
Spender und Empfänger: gleiches Geschlecht (n=2087)	83,8%	65,1%	40,4%
Spender und Empfänger: unterschiedliches Geschlecht (n=1817)	83,4%	66,0%	42,3%

Tabelle 37: Einfluss des Spender-Geschlechts auf das Transplantat-Überleben nach Postmortal-Spende (Log-Rank-Test)

	Spender: männlich Empfänger: männlich (n=1536)	Spender: männlich Empfänger: weiblich (n=885)	Spender: weiblich Empfänger: männlich (n=932)	Spender: weiblich Empfänger: weiblich (n=551)
Spender: männlich Empfänger: männlich (n=1536)		p=0,016	p=0,508	p=0,002
Spender: männlich Empfänger: weiblich (n=885)	p=0,016		p=0,116	p=0,287
Spender: weiblich Empfänger: männlich (n=932)	p=0,508	p=0,116		p=0,018
Spender: weiblich Empfänger: weiblich (n=551)	p=0,002	p=0,287	p=0,018	

Ergebnisse

3.5.1.3 Einfluss des Spender-Geschlechts auf das Transplantat-Überleben nach Lebendtransplantation

Bei Betrachtung der LSP war bei weiblichen Spenderinnen das Transplantat-Überleben signifikant länger, wenn der Empfänger eine Frau und nicht ein Mann war.

Abbildung 34: Einfluss des Spender-Geschlechts auf das Transplantat-Überleben nach Lebendspende

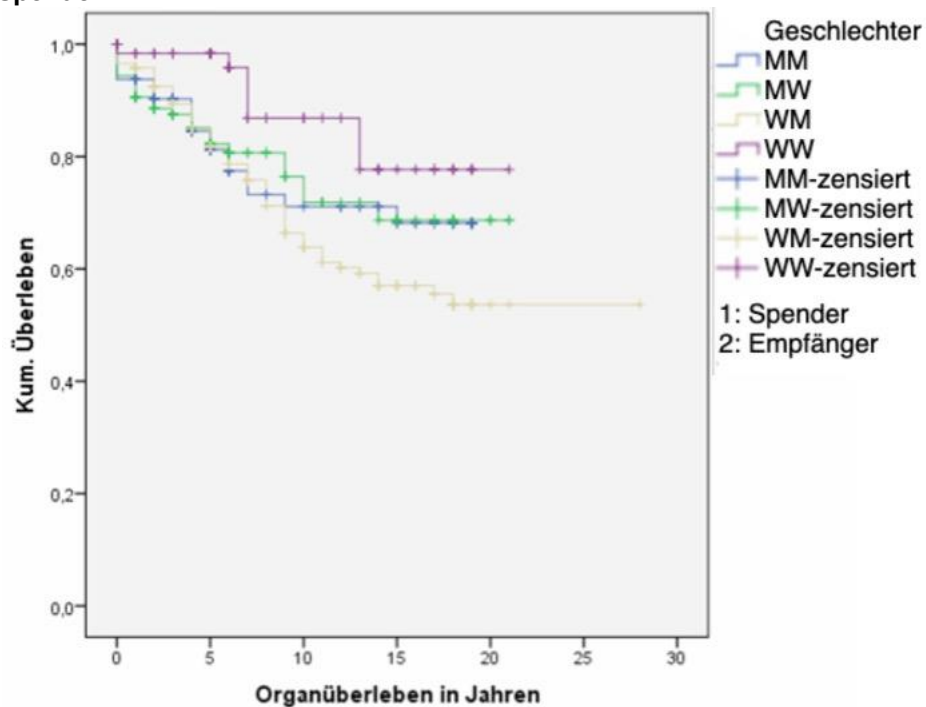
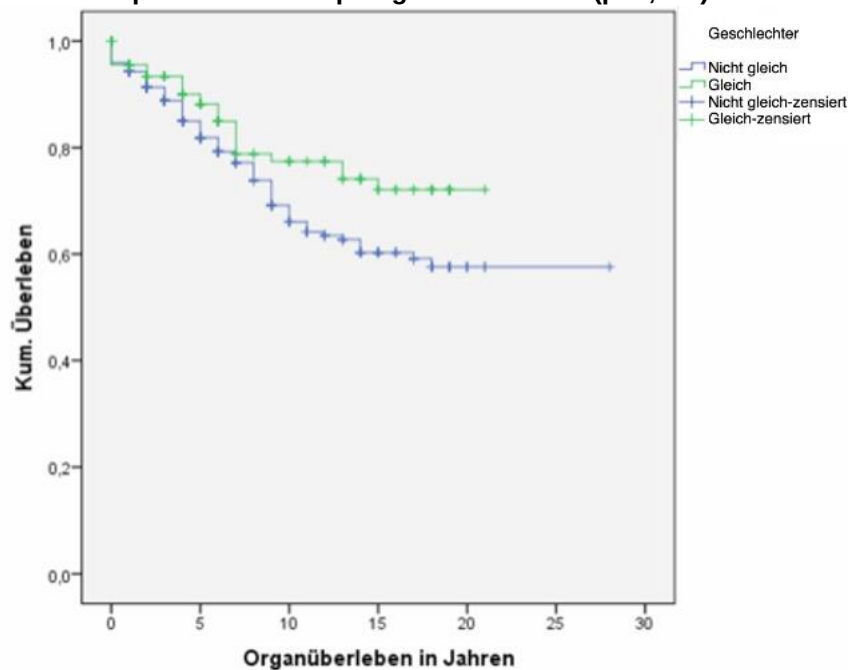


Abbildung 35: Vergleich des Transplantat-Überlebens nach Lebendspende bei gleichem und verschiedenem Spender- und Empfänger-Geschlecht (p=0,038)



Ergebnisse

Tabelle 38: Einfluss des Spender-Geschlechts auf das Transplantat-Überleben nach Lebendtransplantation

	1 Jahr	5 Jahre	15 Jahre
Spender: männlich Empfänger: männlich (n=96)	93,8%	84,5%	68,1%
Spender: männlich Empfänger: weiblich (n=107)	94,4%	85,1%	68,7%
Spender: weiblich Empfänger: männlich (n=263)	96,6%	84,9%	57,0%
Spender: weiblich Empfänger: weiblich (n=61)	98,4%	-	-
Spender und Empfänger: gleiches Geschlecht (n=157)	95,5%	90,0%	72,1%
Spender und Empfänger: unterschiedliches Geschlecht (n=370)	95,9%	85,0%	60,3%

Tabelle 39: Einfluss des Spender-Geschlechts auf das Transplantat-Überleben nach Lebendtransplantation (Log-Rank-Test)

	Spender: männlich Empfänger: männlich (n=96)	Spender: männlich Empfänger: weiblich (n=107)	Spender: weiblich Empfänger: Männlich (n=263)	Spender: weiblich Empfänger: : weiblich (n=61)
Spender: männlich Empfänger: männlich (n=96)		p=0,933	p=0,308	p=0,056
Spender: männlich Empfänger: weiblich (n=107)	p=0,933		p=0,265	p=0,074
Spender: weiblich Empfänger: männlich (n=263)	p=0,308	p=0,265		p=0,006
Spender: weiblich Empfänger: weiblich (n=61)	p=0,056	p=0,074	p=0,006	

3.5.1.4 Einfluss des Spender-Geschlechts auf das Patienten-Überleben (Gesamtkohorte)

Die Gruppen mit weiblichem Empfänger-Geschlecht waren denen mit männlichem Empfänger-Geschlecht gegenüber signifikant überlegen. So waren nach 15 Jahren noch 76,6 Prozent aller Patientinnen am Leben, die ihre Nierenspende von einer Frau erhielten, sowie 75,4 Prozent derer, die sie von einem Mann bekamen. Bei den männlichen Transplantat-Empfängern waren die Patienten-Überlebensraten bei männlichen (65,4 Prozent) und weiblichen (69,5) Spendern niedriger.

Abbildung 36: Einfluss des Spender-Geschlechts auf das Patienten-Überleben

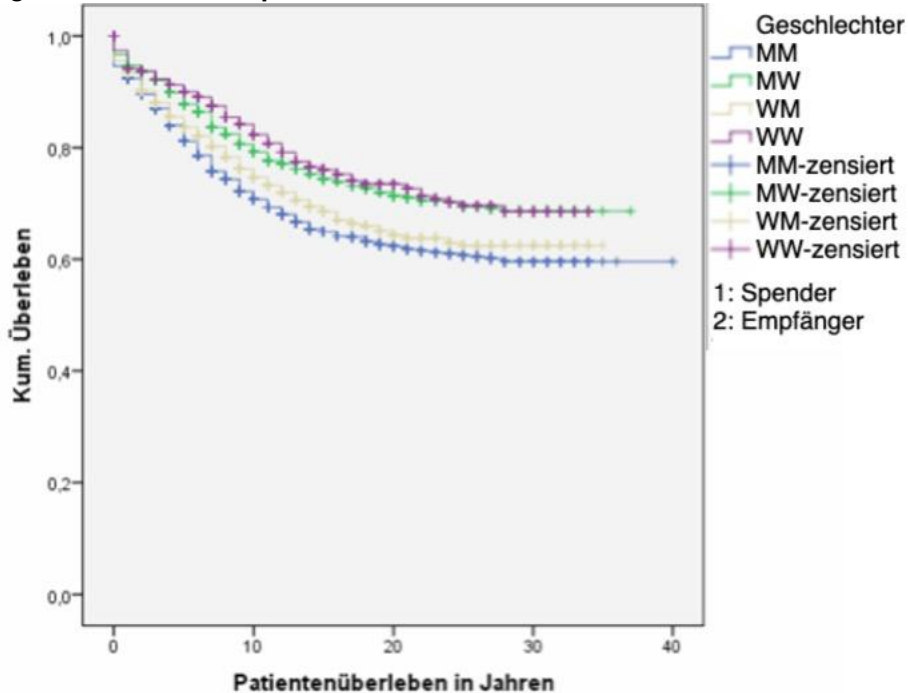


Abbildung 37: Vergleich des Patienten-Überlebens bei gleichem und verschiedenem Spender- und Empfänger-Geschlecht (p=0,025)

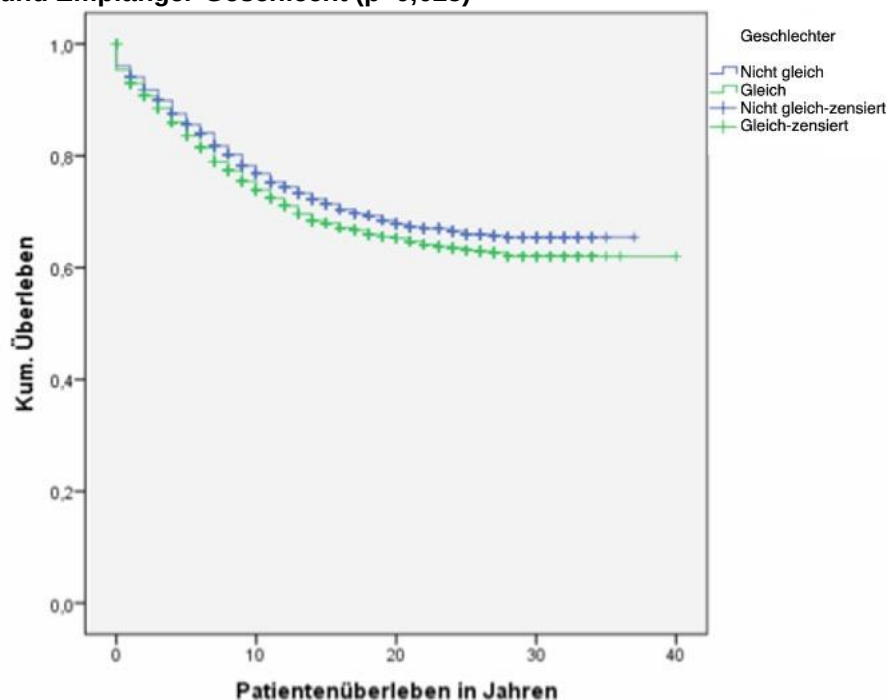


Tabelle 40: Einfluss des Spender-Geschlechts auf das Patienten-Überleben

	1 Jahr	5 Jahre	15 Jahre
Spender: männlich Empfänger: männlich (n=1632)	94,6%	84,0%	65,4%
Spender: männlich Empfänger: weiblich (n=992)	96,7%	89,9%	75,4%
Spender: weiblich Empfänger: männlich (n=1195)	95,6%	85,6%	69,5%
Spender: weiblich Empfänger: weiblich (n=612)	97,4%	91,3%	76,6%
Spender und Empfänger: gleiches Geschlecht (n=2244)	95,4%	86,0%	68,4%
Spender und Empfänger: unterschiedliches Geschlecht (n=2187)	96,1%	87,6%	72,3%

Tabelle 41: Einfluss des Spender-Geschlechts auf das Patienten-Überleben (Log-Rank-Test)

	Spender: männlich Empfänger: männlich (n=1632)	Spender: männlich Empfänger: weiblich (n=992)	Spender: weiblich Empfänger: männlich (n=1195)	Spender: weiblich Empfänger: weiblich (n=612)
Spender: männlich Empfänger: männlich (n=1632)		p<0,0001	p=0,087	p<0,0001
Spender: männlich Empfänger: weiblich (n=992)	p<0,0001		p=0,002	p=0,532
Spender: weiblich Empfänger: männlich (n=1195)	p=0,087	p=0,002		p<0,0001
Spender: weiblich Empfänger: weiblich (n=612)	p<0,0001	p=0,532	p<0,0001	

3.5.1.5 Einfluss des Spender-Geschlechts auf das Patienten-Überleben nach Postmortal-Spende

Zwischen PMSP mit identischem und verschiedenem Spender-Geschlecht gab es keine signifikanten Unterschiede im Hinblick auf das Patienten-Überleben. Trotzdem waren PMSP mit weiblichem Empfänger unabhängig vom Spender-Geschlecht beiden Konstellationen mit männlichem Empfänger bezüglich des Patienten-Überlebens signifikant überlegen.

Abbildung 38: Einfluss des Spender-Geschlechts auf das Patienten-Überleben nach Postmortal-Spende

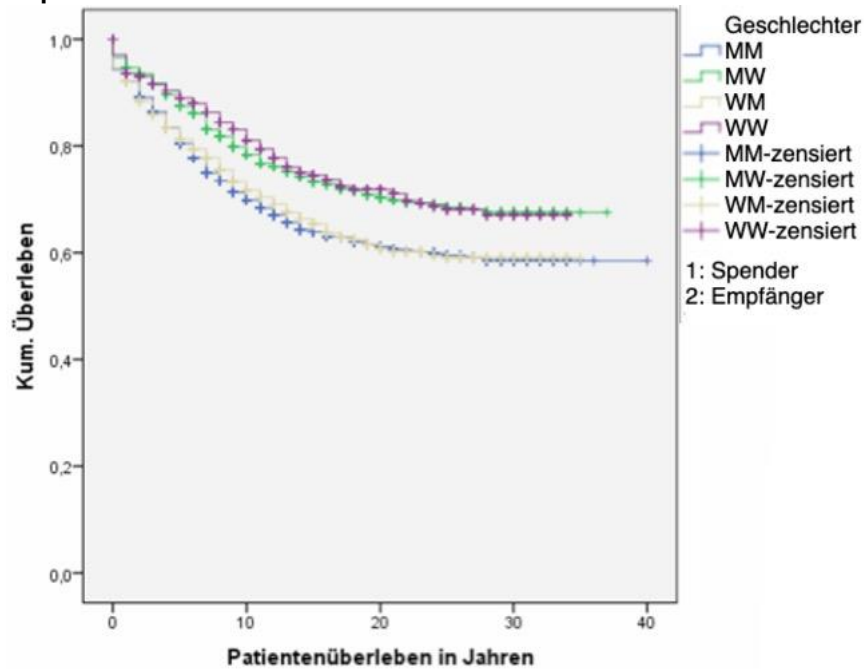


Abbildung 39: Vergleich des Patienten-Überlebens nach Postmortal-Spende bei gleichem und verschiedenem Spender- und Empfänger-Geschlecht ($p=0,113$)

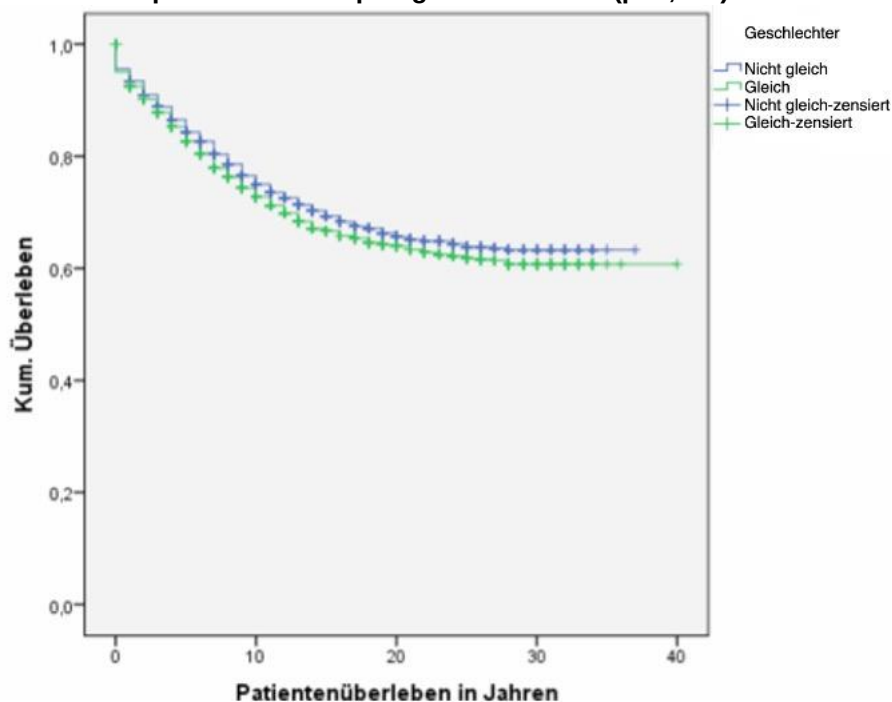


Tabelle 42: Einfluss des Spender-Geschlechts auf das Patienten-Überleben nach Postmortal-Spende			
	1 Jahr	5 Jahre	15 Jahre
Spender: männlich Empfänger: männlich (n=1536)	94,3%	83,4%	64,3%
Spender: männlich Empfänger: weiblich (n=885)	96,6%	89,7%	74,2%
Spender: weiblich Empfänger: männlich (n=932)	94,6%	83,5%	66,4%
Spender: weiblich Empfänger: weiblich (n=551)	97,1%	90,4%	75,0%
Spender und Empfänger: gleiches Geschlecht (n=2087)	95,1%	85,2%	67,1%
Spender und Empfänger: unterschiedliches Geschlecht (n=1817)	95,6%	86,5%	70,3%

Tabelle 43: Einfluss des Spender-Geschlechts auf das Patienten-Überleben nach Postmortal-Spende (Log-Rank-Test)				
	Spender: männlich Empfänger: männlich (n=1536)	Spender: männlich Empfänger: weiblich (n=885)	Spender: weiblich Empfänger: männlich (n=932)	Spender: weiblich Empfänger: weiblich (n=551)
Spender: männlich Empfänger: männlich (n=1536)		p<0,0001	p=0,689	p<0,0001
Spender: männlich Empfänger: weiblich (n=885)	p<0,0001		p<0,0001	p=0,730
Spender: weiblich Empfänger: männlich (n=932)	p=0,689	p<0,0001		p<0,0001
Spender: weiblich Empfänger: weiblich (n=551)	p<0,0001	p=0,730	p<0,0001	

Ergebnisse

3.5.1.6 Einfluss des Spender-Geschlechts auf das Patienten-Überleben nach Lebendspende

LSP zwischen denselben Geschlechtern waren in Bezug auf das Patienten-Überleben signifikant überlegen. LSP mit weiblicher Spenderin und weiblichen Empfängerinnen waren jenen mit weiblicher Spenderin und männlichem Empfänger signifikant überlegen. Die übrigen Tests wiesen keine signifikanten Unterschiede auf.

Abbildung 40: Einfluss des Spender-Geschlechts auf das Patienten-Überleben nach Lebendspende

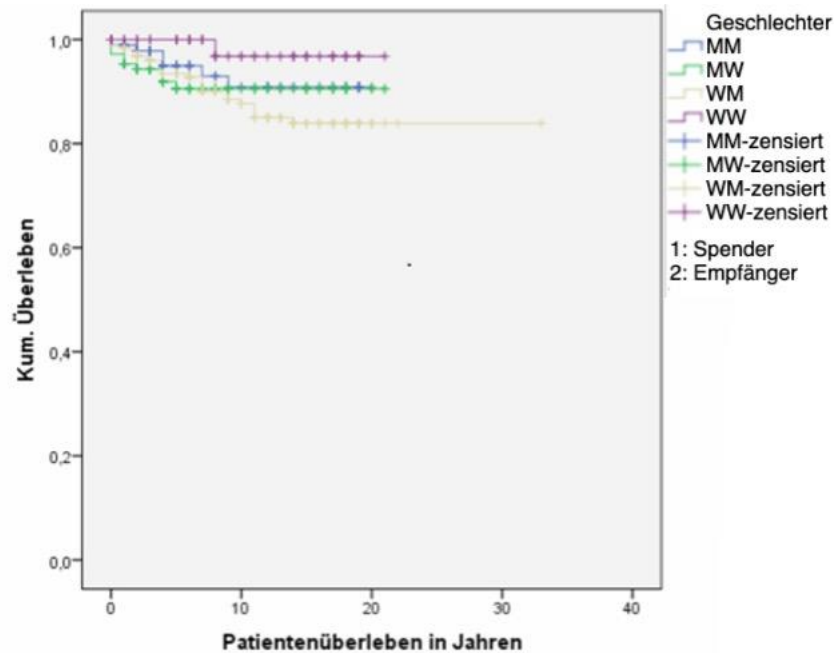
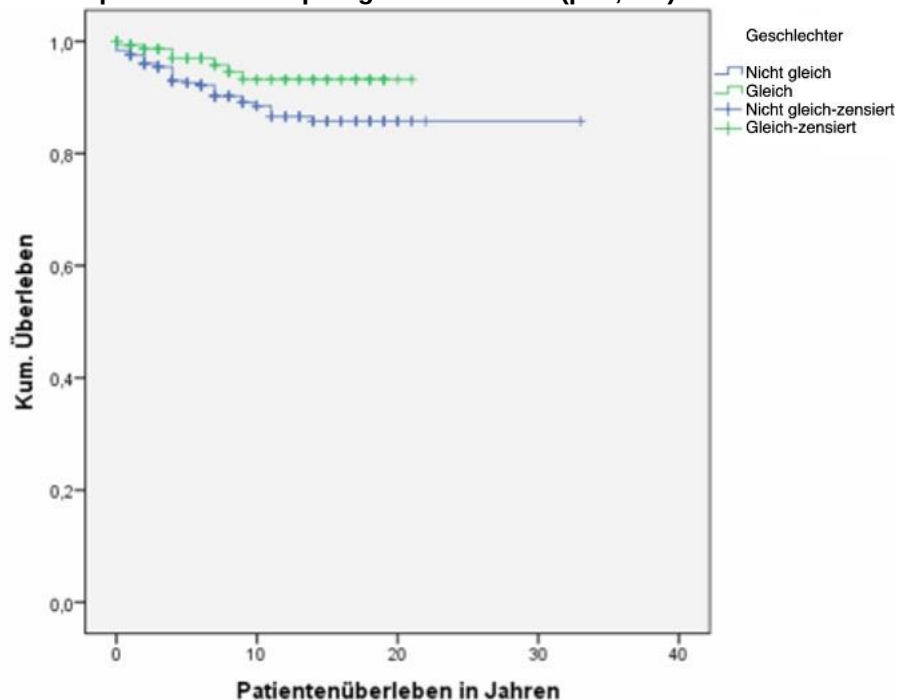


Abbildung 41: Vergleich des Patienten-Überlebens nach Lebendspende bei gleichem und verschiedenem Spender- und Empfänger-Geschlecht (p=0,046)



Ergebnisse

Tabelle 44: Einfluss des Spender-Geschlechts auf das Patienten-Überleben nach Lebendspende

	1 Jahr	5 Jahre	15 Jahre
Spender: männlich Empfänger: männlich (n=96)	99,0%	95,0%	-
Spender: männlich Empfänger: weiblich (n=107)	97,2%	91,9%	-
Spender: weiblich Empfänger: männlich (n=263)	98,9%	93,4%	83,9%
Spender: weiblich Empfänger: weiblich (n=61)	-	-	-
Spender und Empfänger: gleiches Geschlecht (n=157)	99,4%	97,0%	-
Spender und Empfänger: unterschiedliches Geschlecht (n=370)	98,4%	93,0%	85,8%

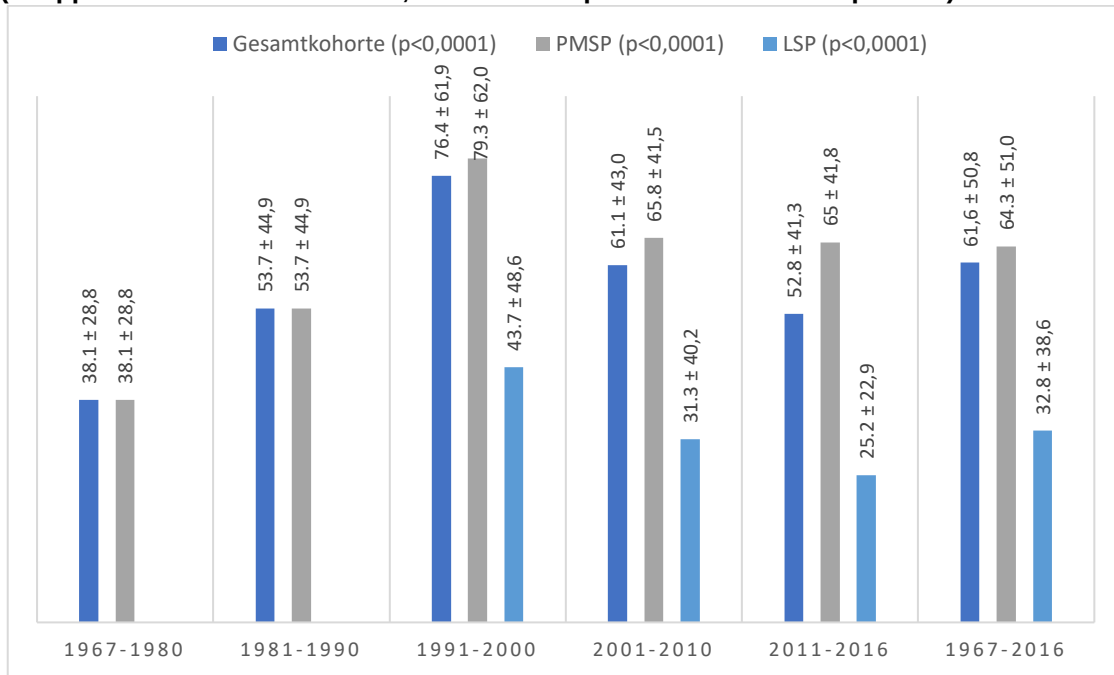
Tabelle 45: Einfluss des Spender-Geschlechts auf das Patienten-Überleben nach Lebendspende (Log-Rank-Test)

	Spender: männlich Empfänger: männlich (n=96)	Spender: männlich Empfänger: weiblich (n=107)	Spender: weiblich Empfänger: männlich (n=263)	Spender: weiblich Empfänger: weiblich (n=61)
Spender: männlich Empfänger: männlich (n=96)		p=0,579	p=0,260	p=0,164
Spender: männlich Empfänger: weiblich (n=107)	p=0,579		p=0,615	p=0,074
Spender: weiblich Empfänger: Männlich (n=263)	p=0,260	p=0,615		p=0,033
Spender: weiblich Empfänger: weiblich (n=61)	p=0,164	p=0,074	p=0,033	

3.6 Dialysezeit

3.6.1 Entwicklung der Dialysezeit über die Zeit

**Abbildung 42: Entwicklung der Dialysezeit in Monaten über die Zeit
(Gruppert nach Gesamtkohorte, Postmortal-Spenden und Lebendspenden)**



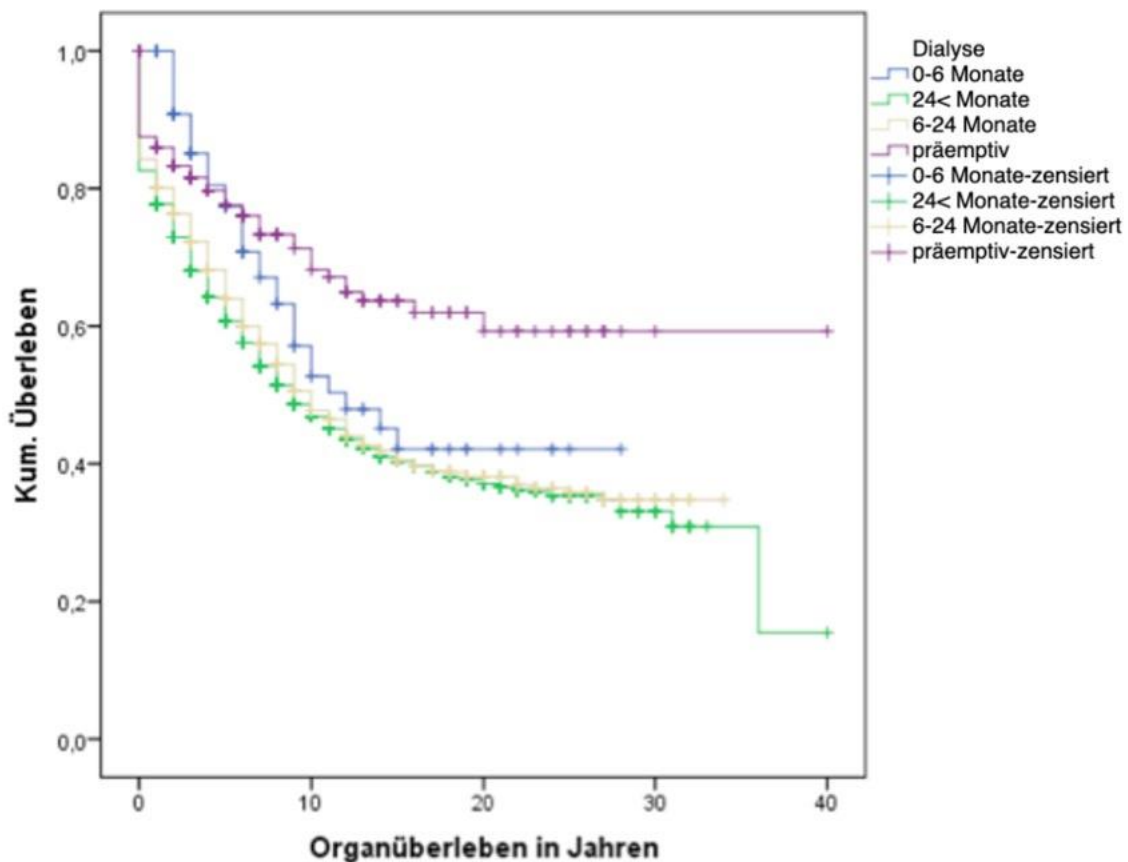
Die Dialysezeit ist über alle Kohorten hinweg bei PMSP höher ausgefallen als bei LSP. Die durchschnittliche Dialysezeit bei LSP ist über die Zeit zurückgegangen. Dabei wurde bei PMSP eine Stagnation in den letzten 20 Jahren verzeichnet. Der Höhepunkt der Dialysedauer lag für alle Gruppen in den 1990er Jahren. Patienten, die eine PMSP erhielten, hatten im Schnitt vorher fast 80 Monate und Empfänger einer LSP fast 43 Monate lang eine Dialysetherapie.

3.6.2 Einfluss der Dialysezeit auf das Transplantat- und Patienten-Überleben

3.6.2.1 Einfluss der Dialysezeit auf das Transplantat-Überleben (Gesamtkohorte)

Das Transplantat-Überleben ist bei präemptiver Transplantation allen NTx mit einer Dialysezeit von mehr 6 Monaten signifikant überlegen. Zwar ist das der Tabelle 47 zu entnehmende Langzeit-Überleben bei präemptiver Nierentransplantation länger im Vergleich zu Patienten mit 0-6 Monaten Dialysetherapie vor der NTx. Dabei ist der Unterschied nicht signifikant.

Abbildung 43: Einfluss der Dialysezeit auf das Transplantat-Überleben



Ergebnisse

Tabelle 46: Einfluss der Dialysezeit auf das Transplantat-Überleben (Log-Rank-Test)

	Präemptiv	<6 Monate	6-24 Monate	>24 Monate
Präemptiv (n=103)		p=0,153	p<0,0001	p<0,0001
<6 Monate (n=177)	p=0,153		p=0,098	p=0,039
6-24 Monate (n=927)	p<0,0001	p=0,098		p=0,280
>24 Monate (n=3508)	p<0,0001	p=0,039	p=0,280	

Tabelle 47: Einfluss der Dialysezeit auf das Transplantat-Überleben

	1 Jahr	5 Jahre	15 Jahre
Präemptiv (n=103)	87,5%	79,7%	62,0%
<6 Monate (n=177)	90,8%	80,5%	45,1%
6-24 Monate (n=927)	84,3%	68,2%	42,0%
>24 Monate (n=3508)	82,6%	64,2%	41,0%

Ergebnisse

3.6.2.2 Einfluss der Dialysezeit auf das Transplantat-Überleben nach Postmortal-Spende

Die 15-Jahres-Transplantat-Überlebensrate betrug für Patienten mit einer unter 6-monatigen Dialysetherapie 42,3 Prozent, für Patienten mit 6 bis 24 Monaten Dialysetherapie 38,4 Prozent und bei über 24 Monaten Dialysetherapie 39,7 Prozent. Jedoch war keine Vergleichskonstellation statistisch signifikant.

Abbildung 44: Einfluss der Dialysezeit auf das Transplantat-Überleben nach Postmortal-Spende

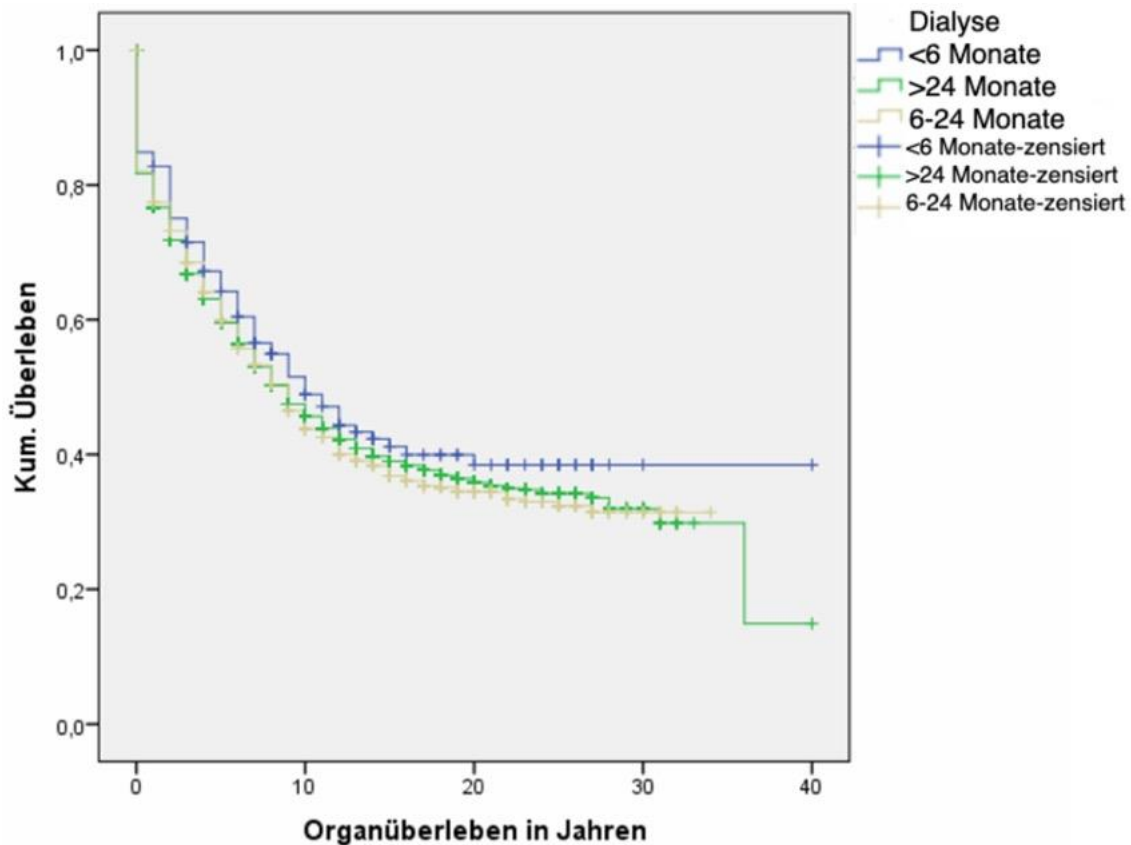


Tabelle 48: Einfluss der Dialysezeit auf das Transplantat-Überleben nach Postmortal-Spende (Log-Rank-Test)

	<6 Monate	6-24 Monate	>24 Monate
<6 Monate (n=133)		p=0,246	p=0,291
6-24 Monate (n=744)	p=0,246		p=0,648
>24 Monate (n=3349)	p=0,291	p=0,648	

Ergebnisse

3.6.2.3 Einfluss der Dialysezeit auf das Transplantat-Überleben nach Lebendspende

Die präemptiv erfolgten LSP waren denjenigen signifikant überlegen, denen eine Dialysetherapie voranging. Die 5-Jahres-Transplantat-Überlebensrate lag bei 93,3 Prozent für präemptiv erfolgte LSP, während schon bei weniger als 6 Monaten Dialysedauer ein Abfall auf 81,8 Prozent verzeichnet wurde. Somit ließ sich für alle NTx sowie für PMSP und LSP separat ein signifikanter Einfluss der Dialysedauer beziehungsweise einer präemptiven NTx auf das Transplantat-Überleben nachweisen.

Abbildung 45: Einfluss der Dialysezeit auf das Transplantat-Überleben nach Lebendspende

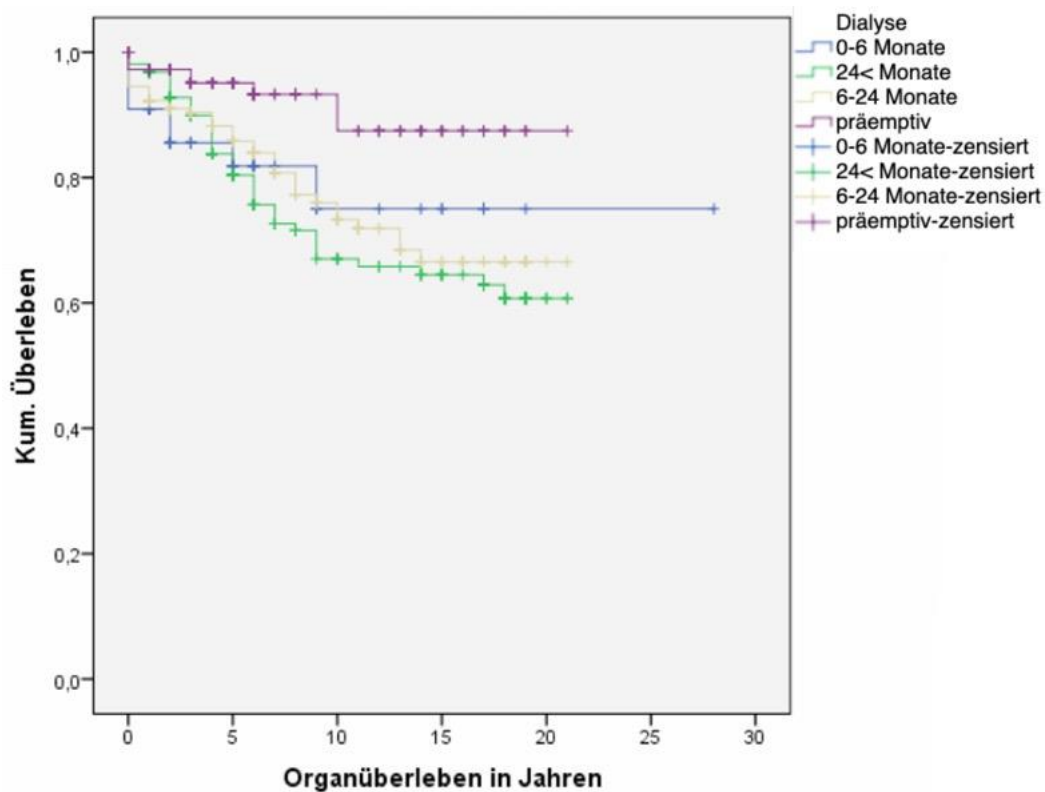


Tabelle 49: Einfluss der Dialysezeit auf das Transplantat-Überleben nach Lebendspende (Log-Rank-Test)

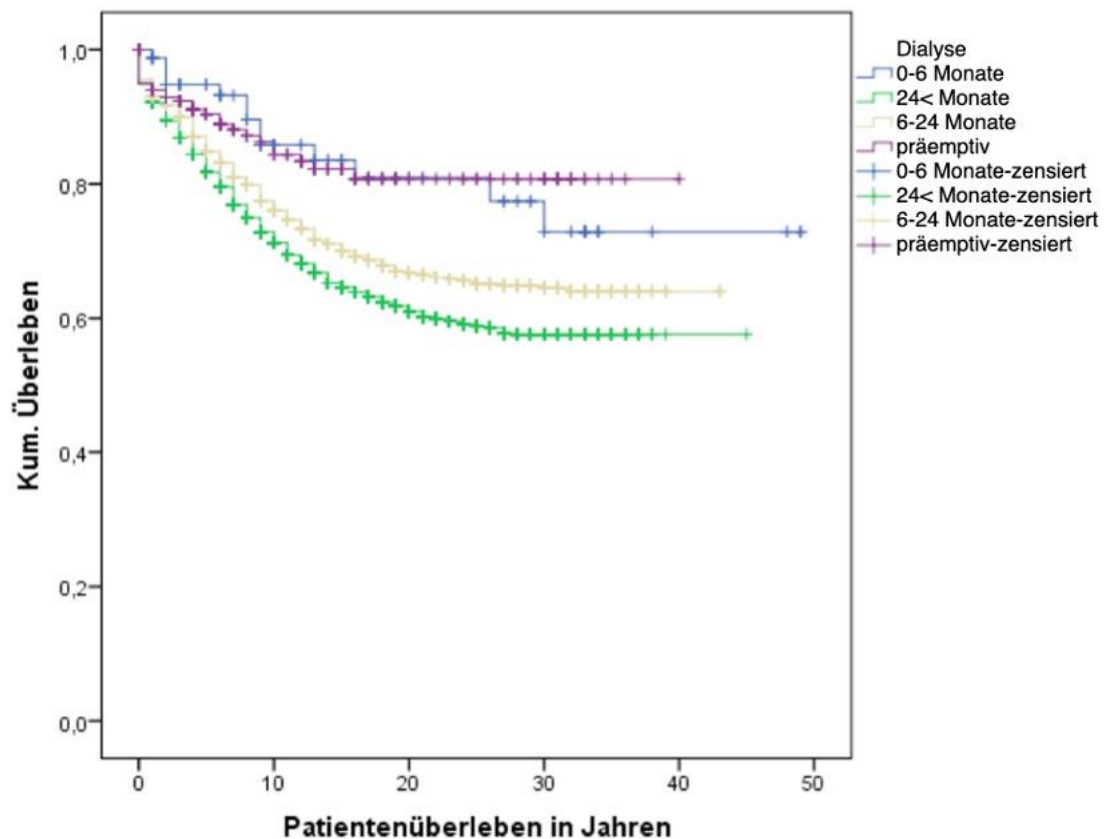
	Präemptiv	<6 Monate	6-24 Monate	>24 Monate
Präemptiv (n=103)		p=0,030	p=0,006	p<0,0001
<6 Monate (n=44)	p=0,030		p=0,988	p=0,678
6-24 Monate (n=183)	p=0,006	p=0,988		p=0,387
>24 Monate (n=159)	p<0,0001	p=0,678	p=0,387	

Ergebnisse

3.6.2.4 Einfluss der Dialysezeit auf das Patienten-Überleben (Gesamtkohorte)

Die Patienten, die eine präemptive NTx erhielten, hatten eine signifikant höhere Überlebenswahrscheinlichkeit als jene mit über 6 Monaten Dialysetherapie. Das 15-Jahres-Überleben fiel für die präemptiven NTX mit 82,2 Prozent zwar leicht höher aus als das für die Patienten mit unter 6 Monaten Dialysebehandlung. Dennoch war der Unterschied statistisch nicht signifikant.

Abbildung 46: Einfluss der Dialysezeit auf das Patienten-Überleben



Ergebnisse

Tabelle 50: Einfluss der Dialysezeit auf das Patienten-Überleben			
	1 Jahr	5 Jahre	15 Jahre
Präemptiv (n=103)	95,0%	91,1%	82,2%
<6 Monate (n=177)	98,8%	93,2%	80,9%
6-24 Monate (n=927)	95,6%	87,0%	71,0%
>24 Monate (n=3508)	94,9%	84,4%	65,3%

Tabelle 51: Einfluss der Dialysezeit auf das Patienten-Überleben (Log-Rank-Test)				
	Präemptiv	<6 Monate	6-24 Monate	>24 Monate
Präemptiv (n=103)		p=0,995	p=0,005	p<0,0001
<6 Monate (n=177)	p=0,995		p=0,050	p=0,995
6-24 Monate (n=927)	p=0,005	p=0,050		p<0,0001
>24 Monate (n=3508)	p<0,0001	p=0,995	p<0,0001	

Ergebnisse

3.6.2.5 Einfluss der Dialysezeit auf das Patienten-Überleben nach Postmortal-Spende

Patienten mit unter 6 Monaten (75,4 Prozent) Dialysedauer hatten im Vergleich zu jenen mit 6-24 (68,6 Prozent) und mehr als 24 Monaten (64,4 Prozent) ein größeres 15-Jahres-Patienten-Überleben.

Abbildung 47: Einfluss der Dialysezeit auf das Patienten-Überleben nach Postmortal-Spende

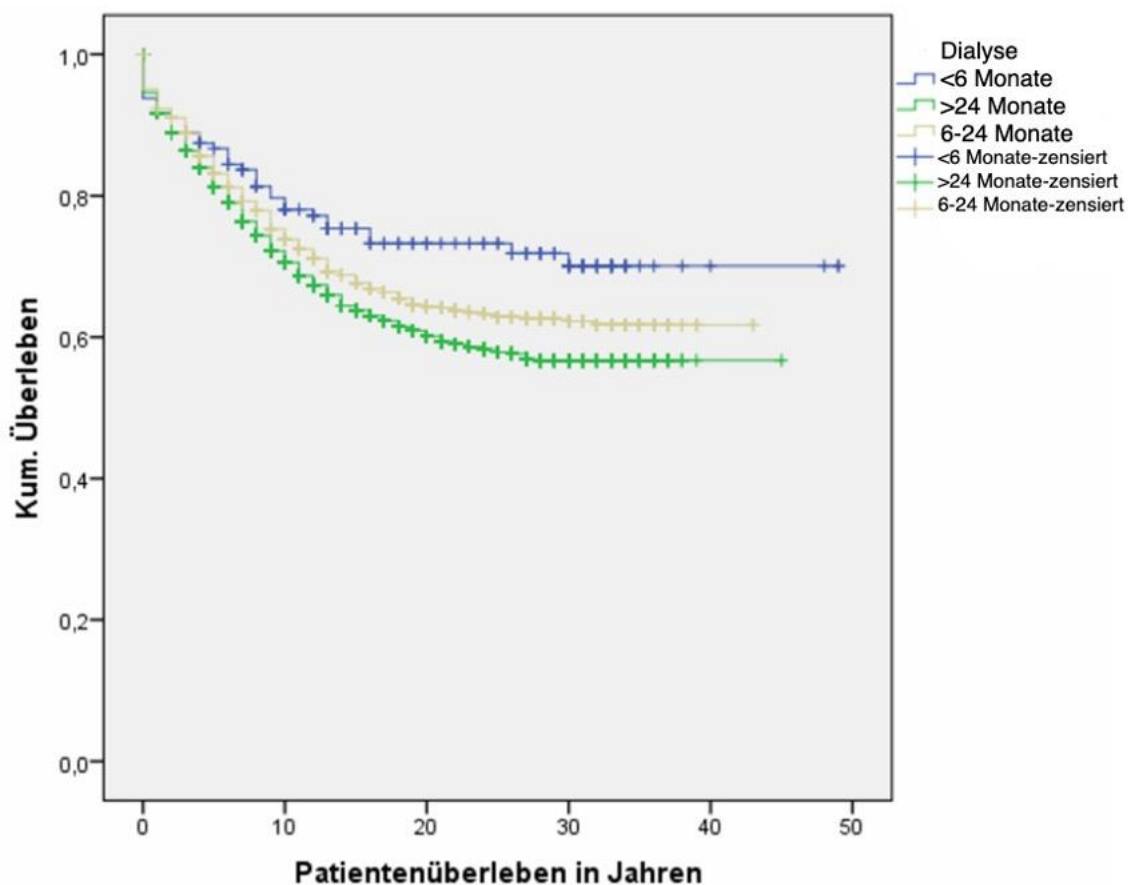


Tabelle 52: Einfluss der Dialysezeit auf das Patienten-Überleben nach Postmortal-Spende (Log-Rank-Test)			
	<6 Monate	6-24 Monate	>24 Monate
<6 Monate (n=48)		p=0,109	p=0,008
6-24 Monate (n=758)	p=0,109		p=0,021
>24 Monate (n=3323)	p=0,008	p=0,021	

Ergebnisse

3.6.2.6 Einfluss der Dialysezeit auf das Patienten-Überleben nach Lebendspende

Präemptiv erfolgte LSP waren denen mit über 6 Monaten vorangegangener Dialysedauer klar überlegen.

Abbildung 48: Einfluss der Dialysezeit auf das Patienten-Überleben nach Lebendspende

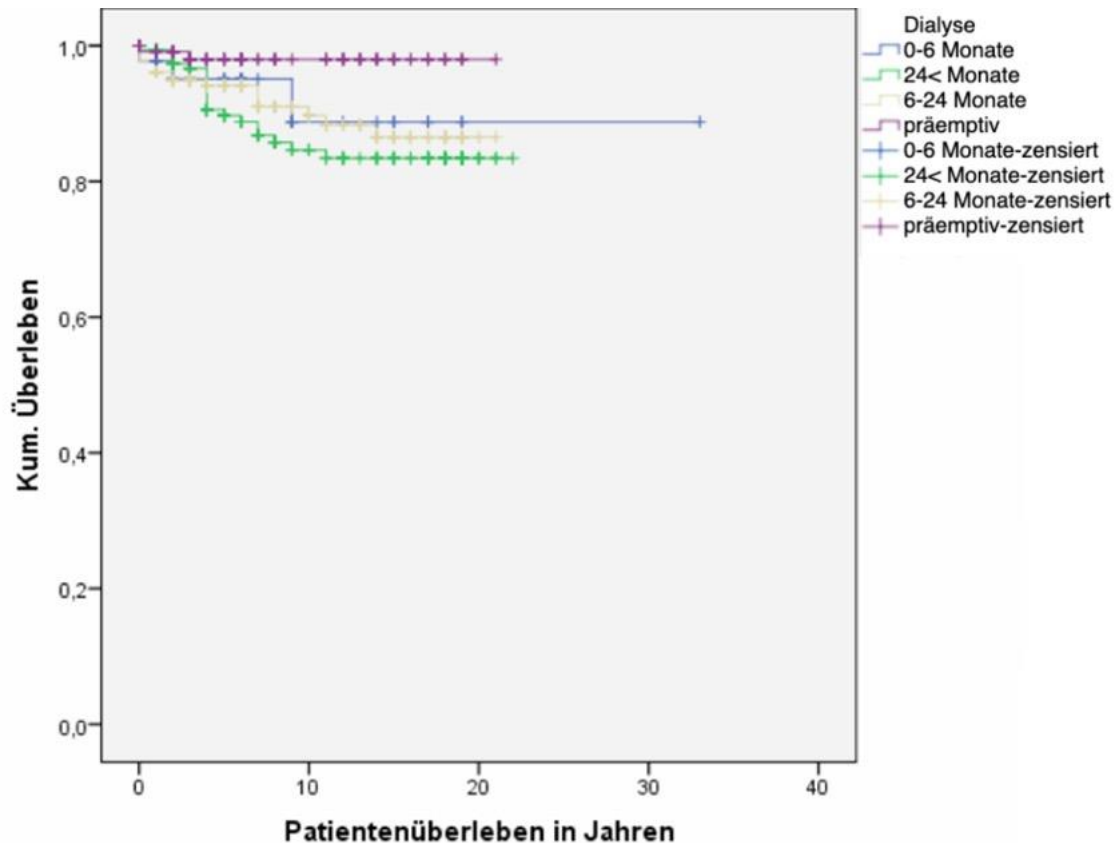


Tabelle 53: Einfluss der Dialysezeit auf das Patienten-Überleben nach Lebendspende (Log-Rank-Test)

	Präemptiv	<6 Monate	6-24 Monate	>24 Monate
Präemptiv (n=103)		p=0,112	p=0,029	p=0,006
<6 Monate (n=44)	p=0,112		p=0,433	p=0,536
6-24 Monate (n=183)	p=0,029	p=0,433		p=0,433
>24 Monate (n=159)	p=0,006	p=0,536	p=0,433	

3.7 Kalte Ischämie-Zeit

Die kalte Ischämie-Zeit war bei PMSP mit $20 \pm 8,77$ Stunden durchschnittlich fast zwanzig Mal so lang wie bei LSP ($1,1 \pm 0,43$ Stunden). ($p < 0,0001$).

3.7.1 Entwicklung der kalten Ischämie-Zeit über die Zeit

Die kalte Ischämie-Zeit der Gesamtkohorte ging in über 30 Jahren von 25,64 Stunden auf 8,96 Stunden zurück. Es ließ sich ein klarer Trend über alle Kohorten zu kürzeren kalten Ischämie-Zeiten ermitteln. Dies ist vor allem auf den steigenden Anteil der LSP in den jüngeren Kohorten zurückzuführen.

Bei Betrachtung der kalten Ischämie-Zeit der PMSP lässt sich feststellen, dass diese in den beiden jüngeren Kohorten konstant geblieben ist.

Abbildung 49: Vergleich der kalten Ischämie-Zeit von 4 Kohorten nach Postmortal-Spende

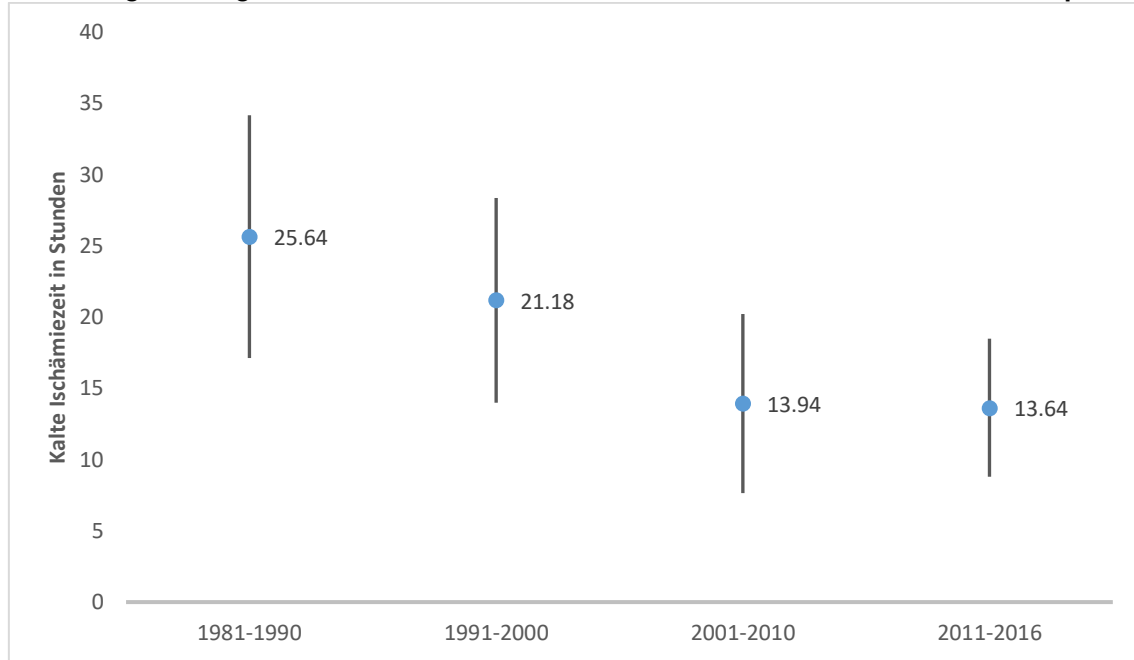


Tabelle 54: durchschnittliche kalte Ischämie-Zeit der 5 Kohorten

Kohorte	Durchschnittliche Kalte Ischämie-Zeit	Durchschnittliche Kalte Ischämie-Zeit (PMSP)
1981-1990	25,64 $\pm$ 8,53 Stunden	25,64 $\pm$ 8,53 Stunden
1991-2000	19,37 $\pm$ 8,94 Stunden	21,18 $\pm$ 7,20 Stunden
2001-2010	11,68 $\pm$ 7,53 Stunden	13,94 $\pm$ 6,29 Stunden
2011-2016	8,96 $\pm$ 7,20 Stunden	13,64 $\pm$ 4,85 Stunden
Gesamtkohorte	18,33 $\pm$ 10,38 Stunden	20,52 $\pm$ 8,78 Stunden

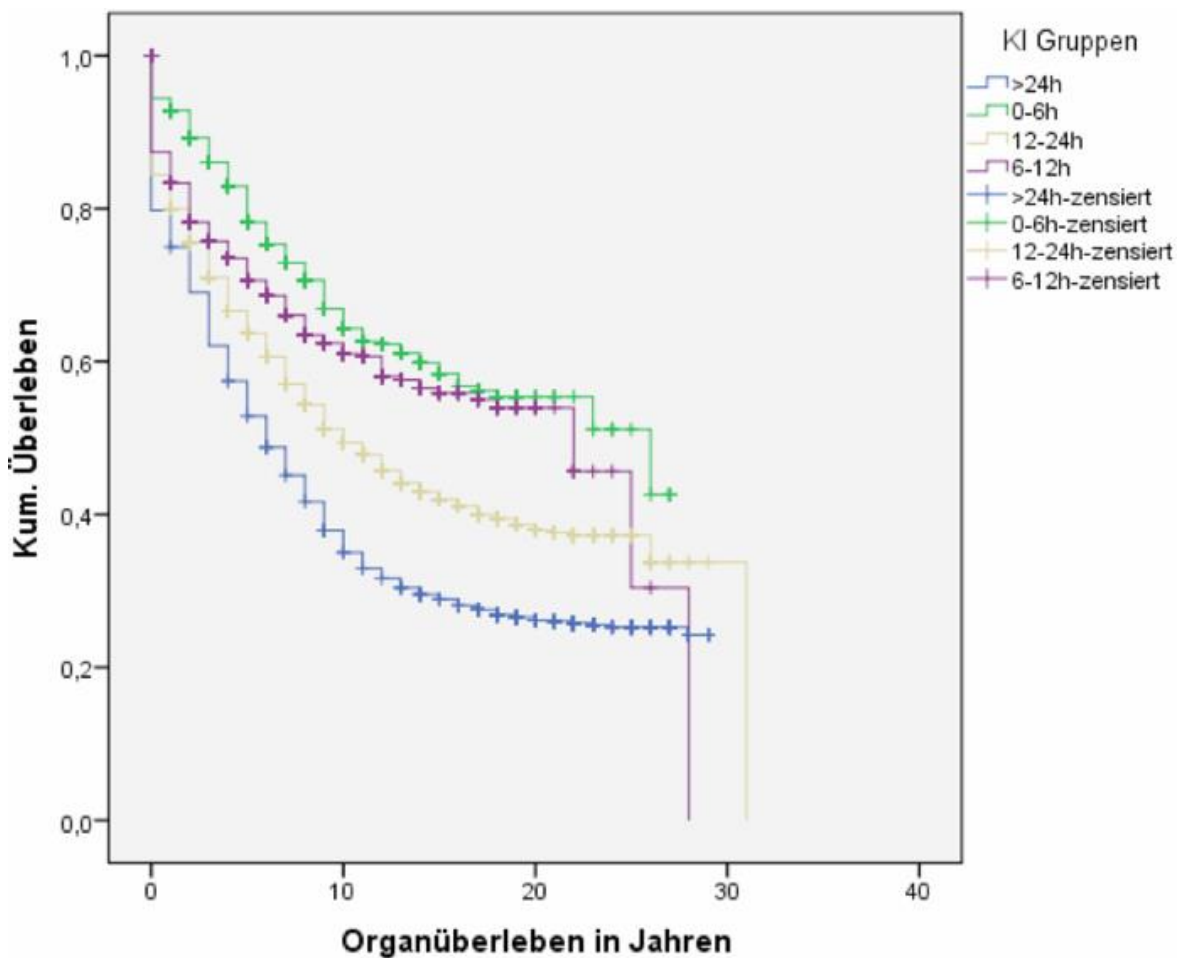
Ergebnisse

3.7.2 Einfluss der kalten Ischämie-Zeit auf das Transplantat- und Patienten-Überleben

3.7.2.1 Einfluss der kalten Ischämie-Zeit auf das Transplantat-Überleben (Gesamtkohorte)

4455 NTx wurden berücksichtigt. Es ließ sich über alle Kohorten und Vergleichskonstellationen hinweg ein signifikant besseres Transplantat-Überleben bei kürzerer Ischämie-Zeit dokumentieren. Das 15-Jahres-Überleben war bei 0-6 Stunden kalter Ischämie-Zeit mit 59,8 Prozent doppelt so hoch wie bei über 24 Stunden kalter Ischämie-Zeit.

Abbildung 50: Einfluss der kalten Ischämie-Zeit auf das Transplantat-Überleben (Gesamtkohorte)



Ergebnisse

Tabelle 55: Transplantat-Überlebensraten der Gesamtkohorte für nach kalter Ischämie-Zeit gestaffelte Gruppen					
	1 Jahr	3 Jahre	5 Jahre	10 Jahre	15 Jahre
0-6 Stunden (n=643)	94,4%	89,3%	82,9%	66,9%	59,8%
6-12 Stunden (n=658)	87,4%	78,2%	73,5%	62,4%	56,5%
12-24 Stunden (n=1968)	84,4%	75,6%	66,6%	51,2%	43,0%
>24 Stunden (n=1186)	79,8%	69,0%	57,4%	37,9%	29,5%

Tabelle 56: Transplantat-Überleben der Gesamtkohorte in nach kalter Ischämie-Zeit gestaffelten Gruppen (Log-Rank-Test)				
	0-6 Stunden (n=643)	6-12 Stunden (n= 658)	12-24 Stunden (n=1968)	>24 Stunden (n=1186)
0-6 Stunden (n=643)		p=0,011	p>0,0001	p>0,0001
6-12 Stunden (n=658)	p=0,011		p>0,0001	p>0,0001
12-24 Stunden (n=1968)	p>0,0001	p>0,0001		p>0,0001
>24 Stunden (n=1186)	p>0,0001	p>0,0001	p>0,0001	

Ergebnisse

3.7.2.2 Einfluss der kalten Ischämie-Zeit auf das Transplantat-Überleben nach Postmortal-Spende

3939 PMSP wurden berücksichtigt. Die Gruppe mit über 24 Stunden war im Kurzzeit- und Langzeit-Transplantat-Überleben signifikant unterlegen.

Abbildung 51: Einfluss der kalten Ischämie-Zeit auf das Transplantat-Überleben nach Postmortal-Spende

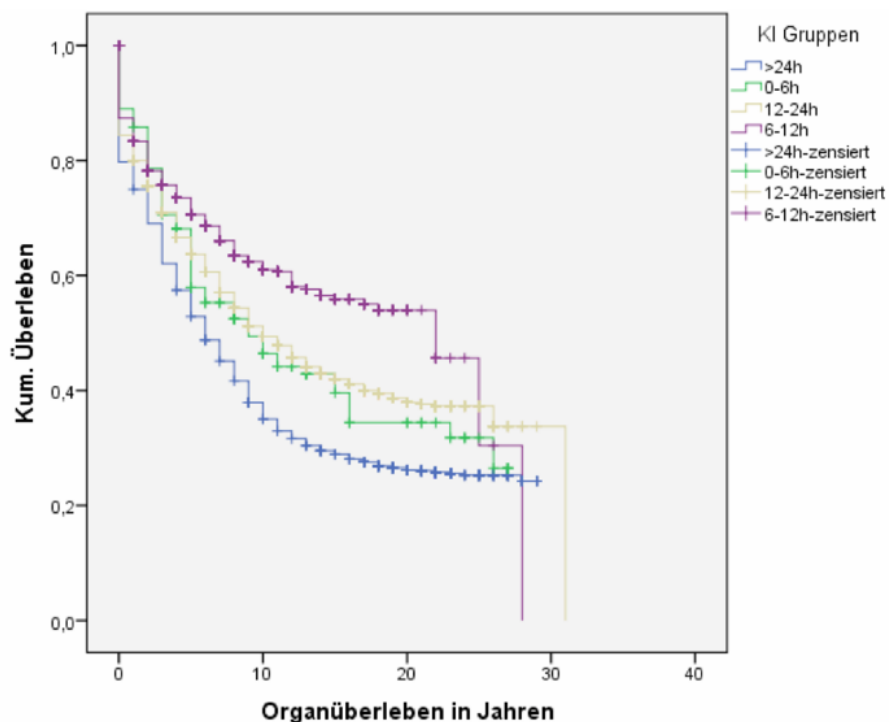


Tabelle 57: Transplantat-Überlebensraten nach Postmortal-Spende für nach kalter Ischämie-Zeit gestaffelte Gruppen

	1 Jahr	3 Jahre	5 Jahre	10 Jahre	15 Jahre
0-6 Stunden (n=127)	89,0%	78,6%	68,1%	49,4%	39,6%
6-12 Stunden (n=658)	87,4%	78,2%	73,5%	62,4%	56,5%
12-24 Stunden (n=1968)	84,4%	75,6%	66,6%	51,2%	43,0%
>24 Stunden (n=1186)	79,8%	69,0%	57,4%	37,9%	29,5%

Tabelle 58: Transplantat-Überleben nach Postmortal-Spende in nach kalter Ischämie-Zeit gestaffelten Gruppen (Log-Rank-Test)

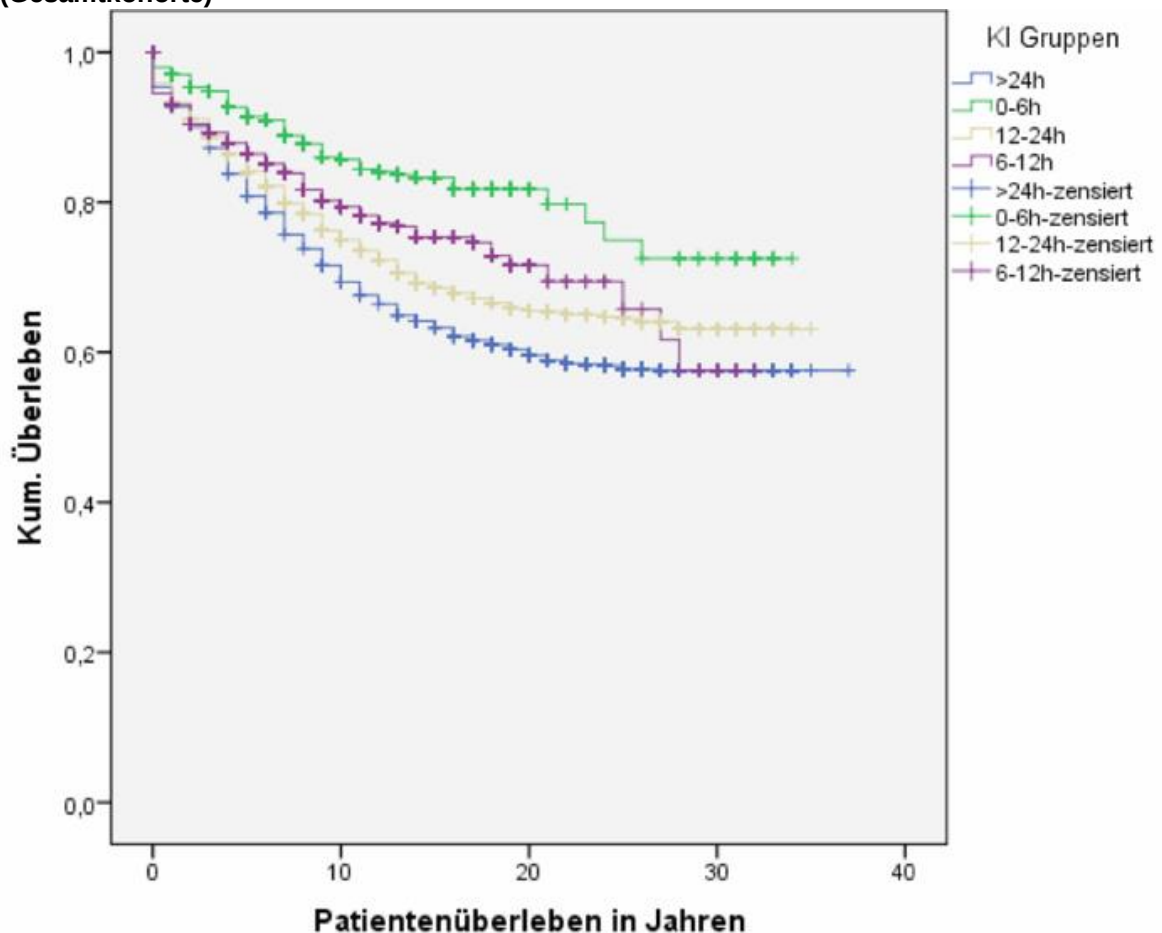
	0-6 Stunden (n=127)	6-12 Stunden (n= 658)	12-24 Stunden (n=1968)	>24 Stunden (n=1186)
0-6 Stunden (n=127)		p=0,006	p=0,558	p=0,027
6-12 Stunden (n=658)	p=0,006		p>0,0001	p>0,0001
12-24 Stunden (n=1968)	p=0,558	p>0,0001		p>0,0001
>24 Stunden (n=1186)	p=0,027	p>0,0001	p>0,0001	

Ergebnisse

3.7.2.3 Einfluss der kalten Ischämie-Zeit auf das Patienten-Überleben (Gesamtkohorte)

4455 NTx wurden berücksichtigt. Es ließ sich über alle Kohorten und Vergleichskonstellationen hinweg ein signifikant längeres Patienten-Überleben bei kürzerer Ischämie-Zeit dokumentieren. Das 15-Jahres-Überleben betrug bei den NTx mit einer kalten Ischämie-Zeit unter 6 Stunden 83,3 Prozent. Dagegen lag es bei über 24 Stunden nur bei 64,4 Prozent.

Abbildung 52: Einfluss der kalten Ischämie-Zeit auf das Transplantat-Überleben (Gesamtkohorte)



Ergebnisse

Tabelle 59: Patienten-Überlebensraten der Gesamtkohorte für nach kalter Ischämie-Zeit gestaffelte Gruppen

	1 Jahr	3 Jahre	5 Jahre	10 Jahre	15 Jahre
0-6 Stunden (n=643)	98,0%	95,3%	92,7%	86,0%	83,3%
6-12 Stunden (n=658)	94,5%	90,4%	87,9%	80,2%	75,3%
12-24 Stunden (n=1968)	95,8%	91,1%	86,5%	76,2%	69,2%
>24 Stunden (n=1186)	95,4%	90,0%	83,8%	71,6%	64,1%

Tabelle 60: Patienten-Überleben der Gesamtkohorte in nach kalter Ischämie-Zeit gestaffelten Gruppen (Log-Rank-Test)

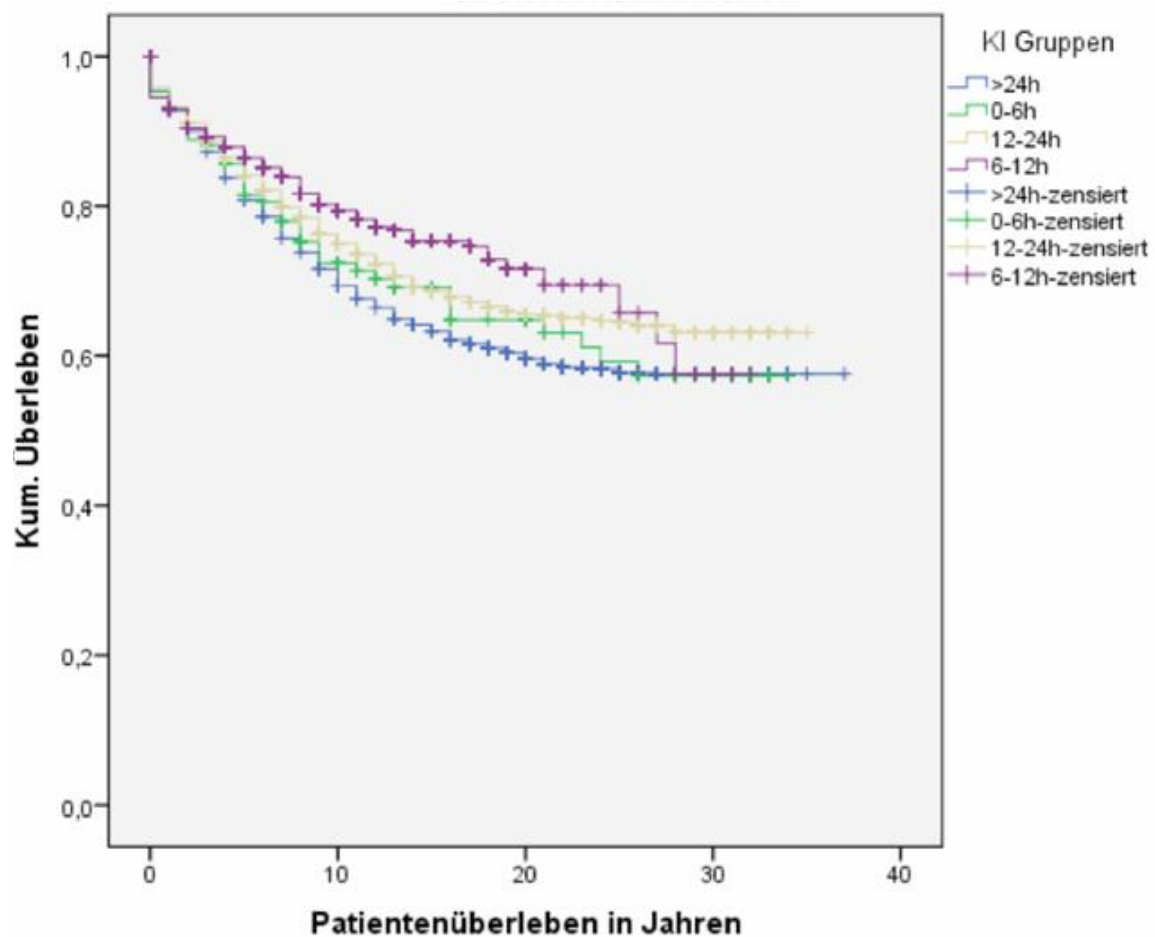
	0-6 Stunden (n=643)	6-12 Stunden (n= 658)	12-24 Stunden (n=1968)	>24 Stunden (n=1186)
0-6 Stunden (n=643)		p=0,001	p>0,0001	p>0,0001
6-12 Stunden (n=658)	p=0,001		P=0,048	p>0,0001
12-24 Stunden (n=1968)	p>0,0001	p=0,048		p>0,001
>24 Stunden (n=1186)	p>0,0001	p>0,0001	p>0,001	

Ergebnisse

3.7.2.4 Einfluss der kalten Ischämie-Zeit nach Postmortal-Spende auf das Patienten-Überleben

Bei alleiniger Betrachtung der PMSP konnte keine signifikante Überlegenheit der Gruppe mit 0-6 Stunden kalter Ischämie-Zeit gegenüber der Gruppe mit 6-12 Stunden kalter Ischämie-Zeit nachgewiesen werden. Ab 6-12 Stunden kalter Ischämie-Zeit ließ sich jedoch für die 5-, 10- und 15-Jahres-Überlebensrate eine signifikante Überlegenheit kurzer kalter Ischämie-Zeiten nachweisen. Die 15-Jahres-Überlebensrate betrug bei 6-12 Stunden kalter Ischämie-Zeit 75,3 Prozent und bei über 24 Stunden 64,1 Prozent.

Abbildung 53: Einfluss der kalten Ischämie-Zeit auf das Transplantat-Überleben nach Postmortal-Spende



Ergebnisse

Tabelle 61: Patienten-Überlebensraten nach Postmortal-Spende für nach kalter Ischämie-Zeit gestaffelte Gruppen

	1 Jahr	3 Jahre	5 Jahre	10 Jahre	15 Jahre
0-6 Stunden (n=127)	95,3%	88,9%	85,7%	72,4%	-
6-12 Stunden (n=658)	94,5%	90,4%	87,9%	80,2%	75,3%
12-24 Stunden (n=1968)	95,8%	91,1%	86,5%	76,2%	69,2%
>24 Stunden (n=1186)	95,4%	90,0%	83,8%	71,6%	64,1%

Tabelle 62: Patienten-Überleben nach Postmortal-Spende in nach kalter Ischämie-Zeit gestaffelten Gruppen (Log-Rank-Test)

	0-6 Stunden (n=127)	6-12 Stunden (n= 658)	12-24 Stunden (n=1968)	>24 Stunden (n=1186)
0-6 Stunden (n=127)		p=0,167	p>0,0001	p=0,647
6-12 Stunden (n=658)	p=0,167		P=0,048	p>0,0001
12-24 Stunden (n=1968)	p=0,432	p=0,048		p>0,001
>24 Stunden (n=1186)	p=0,647	p>0,0001	p>0,001	

3.8 Immunologische Faktoren

Tabelle 63: Entwicklung des Gesamt-Mismatches und der Immunisierungsgrade über die Zeit

Kohorte	Zahl der Ersttransplantationen	Zahl der Mehrfachtransplantationen	Durchschnittliches Gesamt-Mismatch	Zahl der immunisierten Patienten
1967-1980	193	14	4,56 ± 1,53	78 (37,5%)
1981-1990	1329	306	2,45 ± 1,49	620 (37,9%)
1991-2000	1200	362	2,47 ± 1,67	340 (21,8%)
2001-2010	872	203	3,08 ± 1,68	193 (17,9%)
2011-2016	430	99	3,12 ± 1,73	128 (24,2%)
Gesamt	4024	984	2,68 ± 1,66	1359 (33,7%)

3.8.1 Einfluss der Anzahl der Transplantationen auf das Transplantat- und Patienten-Überleben

Tabelle 64: Überblick über die einfach- und mehrfachtransplantierten Patienten

Wievielte Nierentransplantation	Gesamtzahl
1	4024
2	791
3	161
4	29
5	3
Gesamt	5008

Ergebnisse

3.8.1.1 Einfluss der Anzahl der Transplantationen auf das Transplantat-Überleben (Gesamtkohorte)

Die Einfachtransplantierten waren den Mehrfachtransplantierten bezüglich des Transplantat-Überlebens signifikant überlegen. So betrug das 15-Jahres-Überleben bei Ersttransplantierten 42,1 Prozent und bei Patienten, die mehrmals Transplantationen erhielten, 33,5 Prozent.

Abbildung 54: Vergleich des Transplantat-Überlebens in nach der Zahl der Transplantationen gestaffelten Gruppen

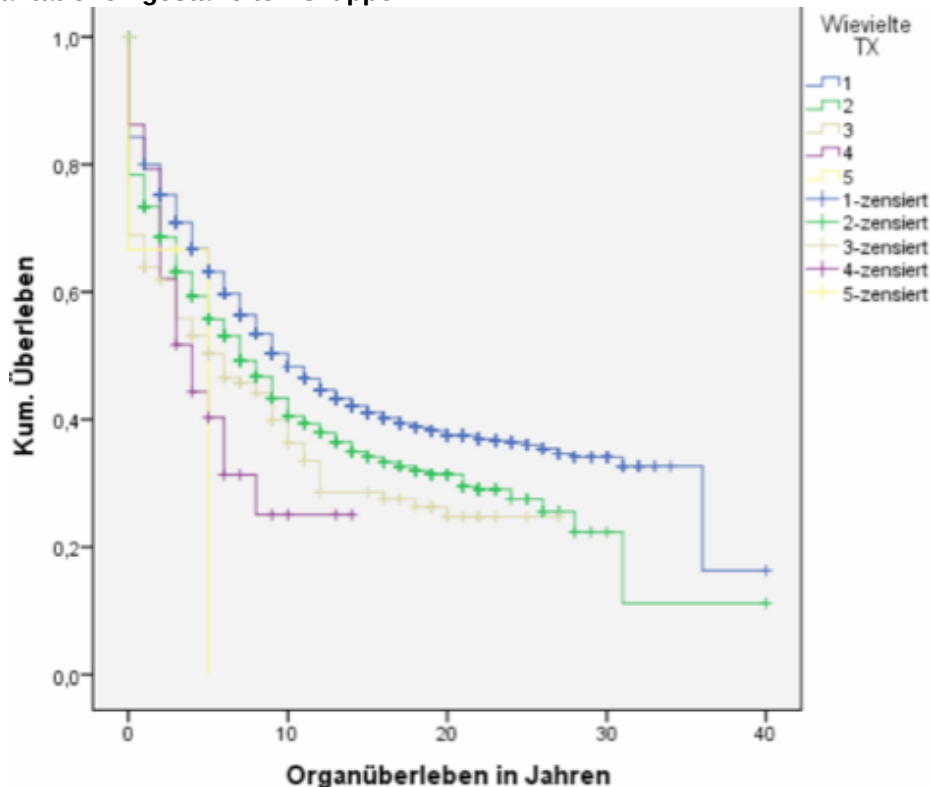


Tabelle 65: Transplantat-Überlebensraten in nach der Transplantationszahl gestaffelten Gruppen (Gesamtkohorte)

	1 Jahr	3 Jahre	5 Jahre	10 Jahre	15 Jahre
1 NTx (n=4024)	84,3%	75,2%	66,8%	50,4%	42,1%
2 NTx (n=791)	78,4%	68,6%	59,3%	43,3%	34,9%
3 NTx (n=161)	68,9%	61,9%	53,1%	39,9%	27,5%
4 NTx (n=29)	86,2%	62,1%	44,3%	-	-
5 NTx (n=3)	66,7%	-	-	-	-

Ergebnisse

Tabelle 66: Transplantat-Überleben in nach der Transplantationszahl gestaffelten Gruppen (Log-Rank-Test)

	1 NTx (n=4024)	2 NTx (n=791)	3 NTx (n=161)	4 NTx (n=29)	5 NTx (n=3)
1 NTx (n=4024)		p<0,0001	p<0,0001	p<0,0007	p=0,233
2 NTx (n=791)	p<0,0001		p=0,116	p=0,105	p=0,419
3 NTx (n=161)	p<0,0001	p=0,116		p=0,443	p=0,596
4 NTx (n=29)	p<0,0007	p=0,105	p=0,443		p=0,737
5 NTx (n=3)	p=0,233	p=0,419	p=0,596	p=0,737	

Abbildung 55: Vergleich des Transplantat-Überlebens von einfach- und mehrfachtransplantierten Patienten (p<0,0001)

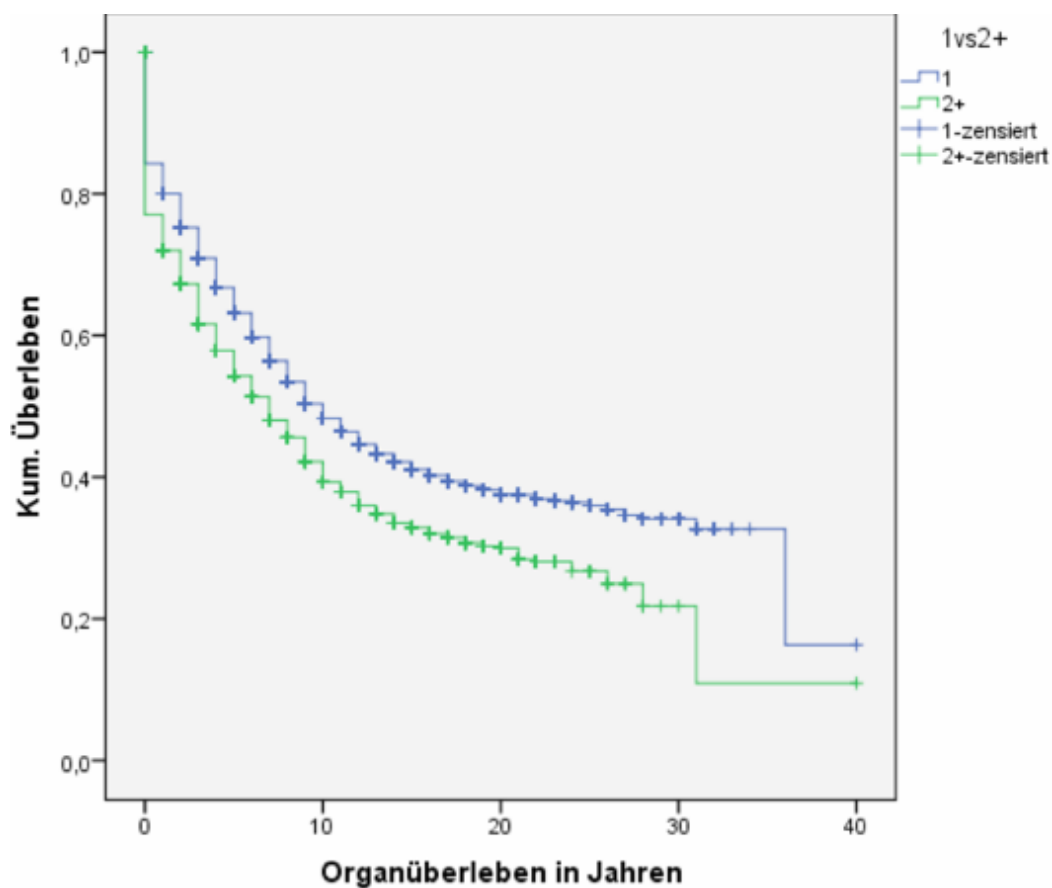


Tabelle 67: Übersicht über das Transplantat-Überleben bei einfach- und mehrfachtransplantierten Patienten

	1 Jahr	3 Jahre	5 Jahre	10 Jahre	15 Jahre
Einfach-NTx (n=4024)	84,3%	75,2%	66,8%	50,4%	42,1%
Mehrfach-NTx (n=984)	77,0%	67,3%	57,9%	42,2%	33,5%

Ergebnisse

3.8.1.2 Einfluss der Anzahl der Transplantationen auf das Transplantat-Überleben nach Postmortal-Spende

Das Transplantat-Überleben war bei Ersttransplantierten den anderen Gruppen gegenüber signifikant überlegen. Das 15-Jahres-Überleben betrug bei Ersttransplantierten 39,8 Prozent, bei Zweittransplantierten 33,2 Prozent und bei Dritttransplantierten 26,4 Prozent. Auch das Kurzzeit-Überleben der Ersttransplantierten war mit 82,8 Prozent im ersten und 64,4 Prozent im fünften Jahr länger als bei den Zweittransplantierten mit 77,0 Prozent nach einem und 57,1 Prozent nach fünf Jahren.

Abbildung 56: Vergleich des Transplantat-Überlebens nach Postmortal-Spende in nach Zahl der Transplantationen gestaffelten Gruppen

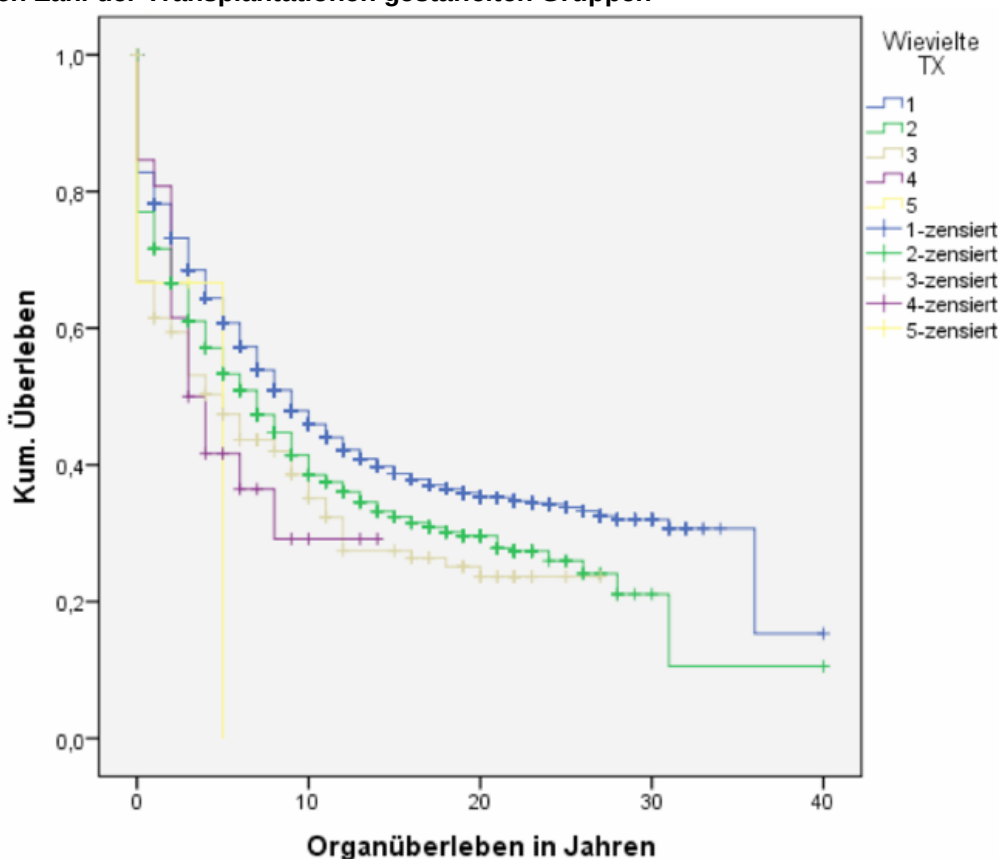


Tabelle 68: Transplantat-Überleben in nach Anzahl der Transplantationen gestaffelten Gruppen (Log-Rank-Test)

	1 NTx (n=3574)	2 NTx (n=727)	3 NTx (n=151)	4 NTx (n=26)	5 NTx (n=3)
1 NTx (n=3574)		p<0,0001	p<0,0001	p=0,057	p=0,287
2 NTx (n=727)	p<0,0001		p=0,139	p=0,321	p=0,479
3 NTx (n=151)	p<0,0001	p=0,139		p=0,811	p=0,675
4 NTx (n=26)	p=0,057	p=0,321	p=0,811		p=0,739
5 NTx (n=3)	p=0,287	p=0,479	p=0,675	p=0,739	

Ergebnisse

3.8.1.3 Einfluss der Anzahl der Transplantationen auf das Transplantat-Überleben nach Lebendspende

Unter den Gruppen mit der ersten und zweiten Nierentransplantation konnten keine signifikanten Unterschiede das Transplantat-Überleben betreffend ermittelt werden. So hatten Erst- und Zweittransplantierte mit jeweils 86,4 und 86,2 Prozent vergleichbare Transplantat-Überlebensraten.

Abbildung 57: Vergleich des Transplantat-Überlebens nach Lebendspende in nach Zahl der Transplantationen gestaffelten Gruppen

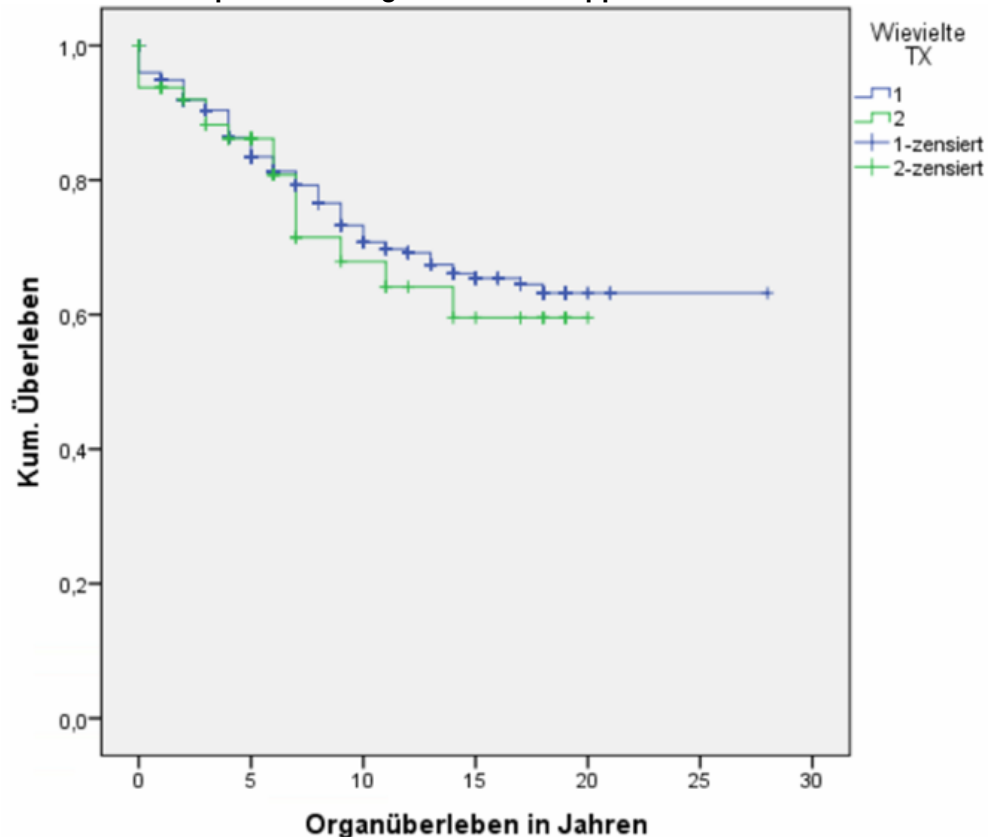


Tabelle 69: Transplantat-Überleben nach Lebendspende in nach Anzahl der Transplantationen gestaffelten Gruppen (Log-Rank-Test)

	1 NTx (n=450)	2 NTx (n=64)
1 NTx (n=450)		p=0,622
2 NTx (n=64)	p=0,622	

Ergebnisse

3.8.1.4 Einfluss der Anzahl der Transplantationen auf das Patienten-Überleben (Gesamtkohorte)

Die 15-Jahres-Patienten-Überlebensrate betrug bei Ersttransplantierten 69,1 und bei Zweittransplantierten 68,3 Prozent. Somit war kein signifikanter Unterschied nachzuweisen. Allerdings waren die Erst- und Zweittransplantierten hinsichtlich des Patienten-Überlebens den Dritttransplantierten signifikant überlegen.

Abbildung 58: Vergleich des Patienten-Überlebens in nach Anzahl der Transplantationen gestaffelten Gruppen

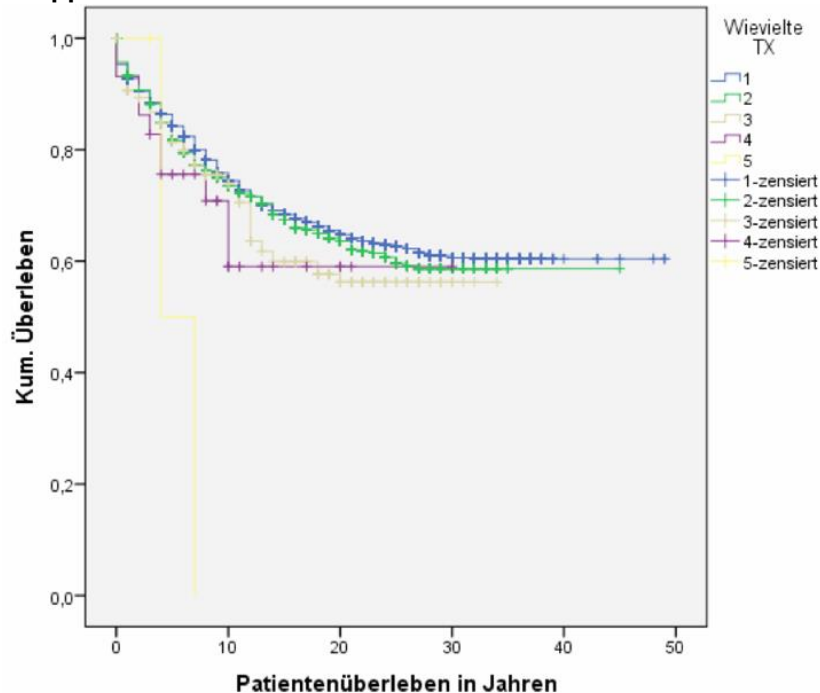
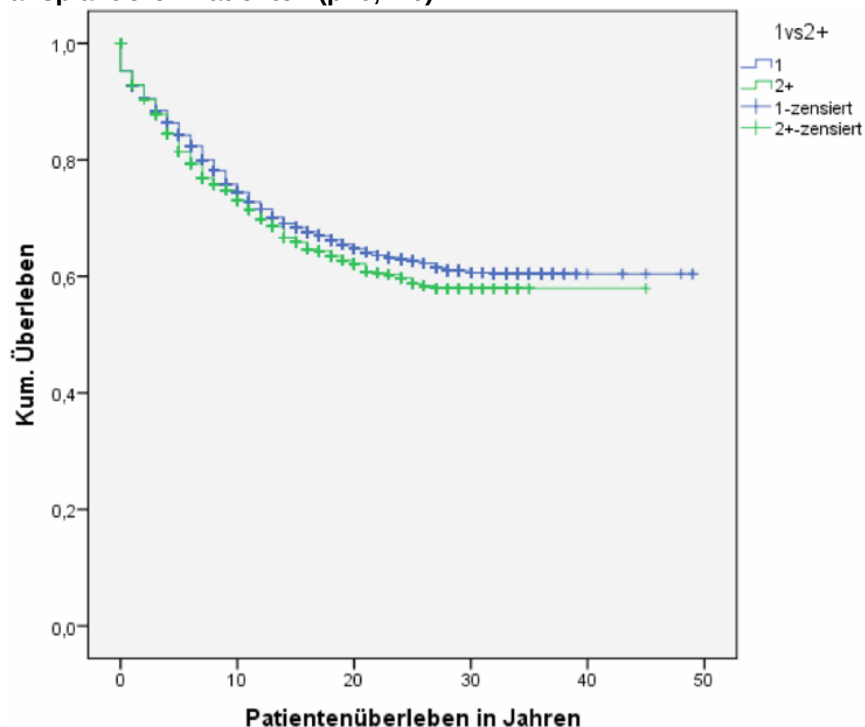


Abbildung 59: Vergleich des Patienten-Überlebens von einfach- und mehrfachtransplantierten Patienten (p=0,110)



Ergebnisse

Tabelle 70: Patienten-Überlebensrate in nach Anzahl der Transplantationen gestaffelten Gruppen

	1 Jahr	3 Jahre	5 Jahre	10 Jahre	15 Jahre
1 NTx (n=4024)	95,3%	90,5%	86,3%	75,8%	69,1%
2 NTx (n=791)	95,7%	90,7%	84,8%	75,0%	68,3%
3 NTx (n=161)	93,2%	89,3%	84,7%	73,9%	59,9%
4 NTx (n=29)	93,1%	86,2%	75,6%	70,8	-
5 NTx (n=3)	50,0%	-	-	-	-

Tabelle 71: Patienten-Überleben in nach Anzahl der Transplantationen gestaffelten Gruppen (Log-Rank-Test)

	1 NTx (n=4024)	2 NTx (n=791)	3 NTx (n=161)	4 NTx (n=29)	5 NTx (n=3)
1 NTx (n=4024)		p=0,352	p=0,123	p=0,278	p=0,027
2 NTx (n=791)	p=0,352		p=0,321	p=0,379	p=0,044
3 NTx (n=161)	p=0,123	p=0,321		p=0,624	p=0,052
4 NTx (n=29)	p=0,278	p=0,379	p=0,624		p=0,145
5 NTx (n=3)	p=0,027	p=0,044	p=0,052	p=0,145	

Tabelle 72: Übersicht über das Patienten-Überleben bei einfach- und mehrfachtransplantierten Patienten

	1 Jahr	3 Jahre	5 Jahre	10 Jahre	15 Jahre
Einfach-NTx (n=4024)	95,3%	90,5%	86,3%	75,8%	69,1%
Mehrfach-NTx (n=984)	95,2%	90,4%	84,5%	74,8%	66,6%

3.8.1.5 Einfluss der Anzahl der Transplantationen auf das Patienten-Überleben nach Postmortal-Spende

Das Patienten-Überleben nach PMSP bei fünffach transplantierten Patienten lag signifikant unter dem der Ersttransplantierten. Sonst lag bei keinem der Vergleiche ein signifikanter Unterschied vor.

Abbildung 60: Vergleich des Patienten-Überlebens nach Postmortal-Spende in nach Anzahl der Transplantationen gestaffelten Gruppen

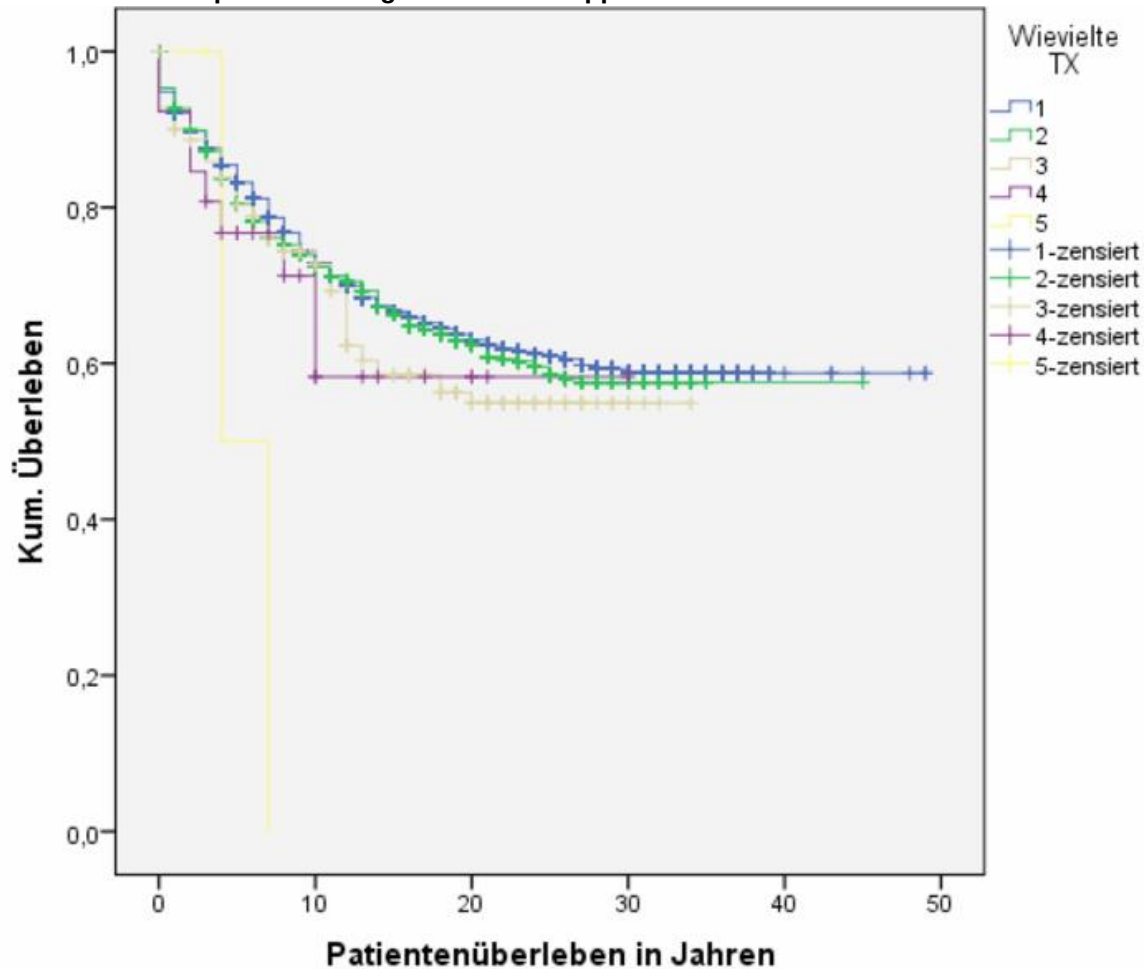


Tabelle 73: Patienten-Überleben nach Postmortal-Spende in nach Anzahl der Transplantationen gestaffelten Gruppen (Log-Rank-Test)

	1 NTx (n=3574)	2 NTx (n=727)	3 NTx (n=151)	4 NTx (n=26)	5 NTx (n=3)
1 NTx (n=3574)		p=0,519	p=0,161	p=0,402	p=0,037
2 NTx (n=727)	p=0,519		p=0,320	p=0,490	p=0,057
3 NTx (n=151)	p=0,161	p=0,320		p=0,748	p=0,064
4 NTx (n=26)	p=0,402	p=0,490	p=0,748		p=0,146
5 NTx (n=3)	p=0,037	p=0,057	p=0,064	p=0,146	

Ergebnisse

3.8.1.6 Einfluss der Anzahl der Transplantationen auf das Patienten-Überleben nach Lebendspende

Zwischen Einfach- und Mehrfachtransplantierten nach LSP konnte kein signifikanter Unterschied im Hinblick auf das Patienten-Überleben nachgewiesen werden.

Abbildung 61: Vergleich des Patienten-Überlebens nach Lebendspende in nach Anzahl der Transplantationen gestaffelten Gruppen

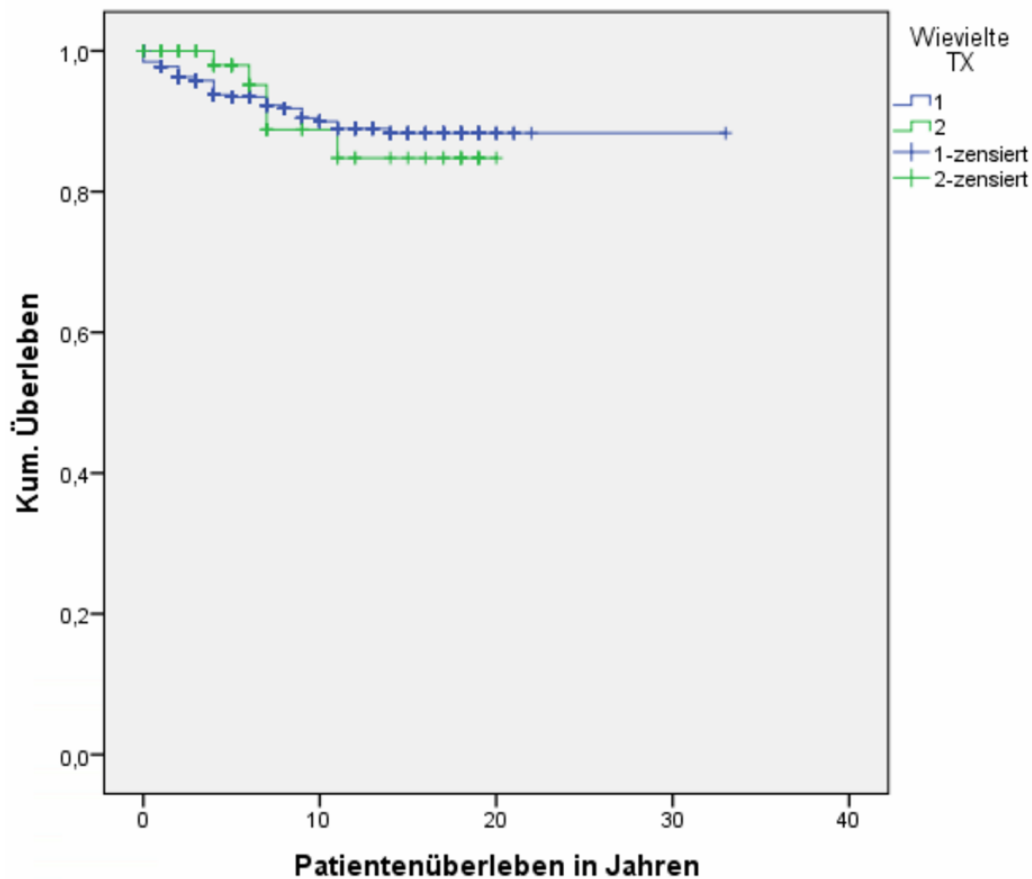


Tabelle 74: Patienten-Überleben nach Lebendspende in nach Anzahl der Transplantationen gestaffelten Gruppen (Log-Rank-Test)

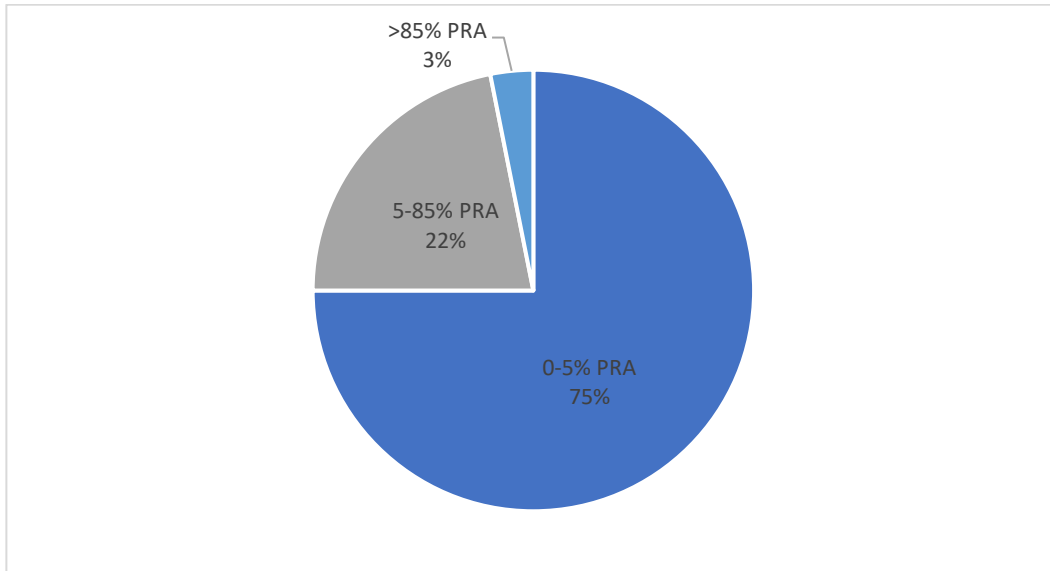
	1 NTx (n=450)	2 NTx (n=64)
1 NTx (n=450)		p=0,983
2 NTx (n=64)	p=0,983	

Ergebnisse

3.8.2 Einfluss des Immunisierungsgrades auf das Transplantat- und Patienten-Überleben

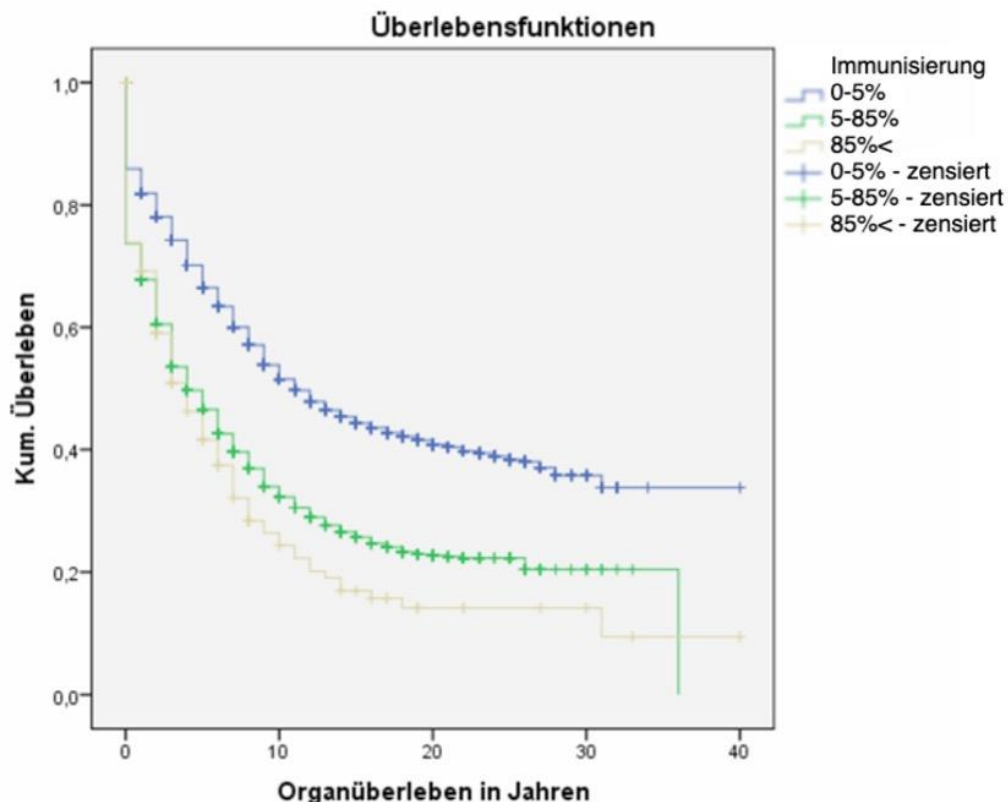
Wie Abbildung 62 zeigt, lag bei 75 Prozent der Patienten ein PRA von 0-5 Prozent, bei 22 Prozent ein PRA von 5-85 Prozent und bei 3 Prozent ein PRA von über 85 Prozent vor. Somit waren die meisten Patienten nicht beziehungsweise gering immunisiert.

Abbildung 62: relative Verteilung der PRA-Immunisierungsgrade (in Prozent) über die Gesamtkohorte



3.8.2.1 Einfluss des Immunisierungsgrades auf das Transplantat-Überleben (Gesamtkohorte)

Abbildung 63: Einfluss des Immunisierungsgrades auf das Transplantat-Überleben



Ergebnisse

5008 NTx wurden bei dieser Überlebenszeit-Analyse berücksichtigt. Das Transplantat-Überleben war bei Patienten mit einem PRA-Immunisierungsgrad von 0-5 Prozent signifikant höher als bei Patienten mit einem höheren Immunisierungsgrad. Das 15-Jahres-Überleben der Transplantate war bei Patienten mit 0-5 Prozent Immunisierungsgrad mit 45,4 Prozent mehr als doppelt so hoch als bei hochimmunisierten Patienten, die mit einem Immunisierungsgrad von 85-100 Prozent nur ein 15-Jahres-Überleben von 16,9 Prozent aufwiesen.

Tabelle 75: Transplantat-Überlebensraten der nach Immunisierungsgrad gestaffelten Gruppen					
	1 Jahr	3 Jahre	5 Jahre	10 Jahre	15 Jahre
0-5% PRA (n=3756)	85,9%	78,1%	70,2%	53,9%	45,4%
5-85% PRA (n=1095)	73,7%	60,5%	49,8%	34,0%	26,6%
85-100% PRA (n=157)	73,9%	59,0%	46,3%	26,4%	16,9%

Tabelle 76: Transplantat-Überleben der nach Immunisierungsgrad gestaffelten Gruppen (Log-Rank-Test)			
	0-5% PRA (n=3756)	5-85% PRA (n=1095)	85-100% PRA (n=157)
0-5% PRA (n=3756)		p<0,0001	p<0,0001
5-85% PRA (n=1095)	p<0,0001		p<0,097
85-100% PRA (n=157)	p<0,0001	p<0,097	

Ergebnisse

3.8.2.2 Vergleich des Transplantat-Überlebens von nichtimmunisierten und immunisierten Patienten

Das Transplantat-Überleben war bei allen Patienten mit einem 0 Prozent PRA-Immunisierungsgrad signifikant ($p < 0,0001$) höher als bei den restlichen Patienten. Die nichtimmunisierten Patienten hatten mit 88,9 Prozent über ein Jahr und 57,1 Prozent über 15 Jahre das längere Kurz- und Langzeit-Transplantat-Überleben. Die auf der vorherigen Seite überlegene Gruppe beinhaltete Patienten mit 0-5 Prozent Immunisierungsgrad. Dagegen erforderte hier die Einstufung als „nichtimmunisiert“ einen PRA von exakt 0 Prozent. 88,9 Prozent im Vergleich zu 85,9 Prozent im 1-Jahres-Überleben, 57,1 Prozent im Vergleich zu 45,4 Prozent im 15-Jahres-Überleben und ein separater Log-Rank-Test zeigten auf, dass schon der Unterschied zwischen exakt 0 Prozent und 0-5 Prozent Immunisierungsgrad einen signifikanten Einfluss ($p < 0,0001$) auf das Transplantat-Überleben hatte.

Abbildung 64: Einfluss des Immunisierungsstatus auf das Transplantat-Überleben ($p < 0,0001$)

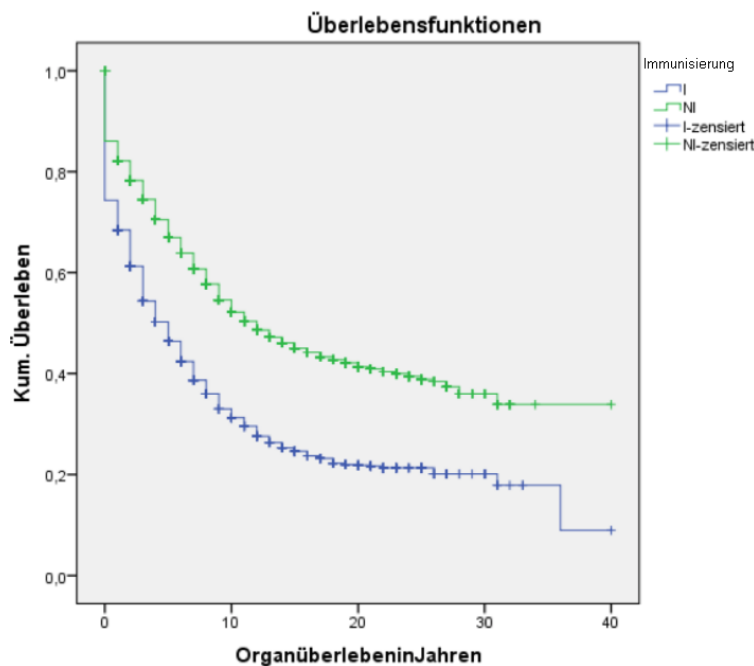


Tabelle 77: Vergleich der Transplantat-Überlebensraten von nichtimmunisierten und immunisierten Patienten

	1 Jahr	3 Jahre	5 Jahre	10 Jahre	15 Jahre
Nichtimmunisiert (PRA=0%; n=3649)	88,9%	82,8%	76,7%	63,1%	57,1%
Immunisiert (PRA=1-100%; n=1359)	80,6%	69,4%	61,9%	48,1%	40,2%

Ergebnisse

3.8.2.3 Einfluss des Immunisierungsgrades auf das Transplantat-Überleben nach Postmortal-Spende

4481 PMSP wurden bei dieser Überlebenszeit-Analyse berücksichtigt. Die Gruppe mit 0-5 Prozent Immunisierung war bei den PMSP signifikant überlegen und wies im Kurz- und Langzeit-Überleben den anderen Gruppen gegenüber ein deutlich längeres Transplantat-Überleben auf. Der Unterschied zwischen den Gruppen mit 5-85 Prozent und 85-100 Prozent Immunisierungsgrad war nicht signifikant ($p=0,180$), trotz höherer Überlebensraten der Gruppe mit den niedrigeren Immunisierungsgraden.

Abbildung 65: Einfluss des Immunisierungsgrades auf das Transplantat-Überleben nach Postmortal-Spende

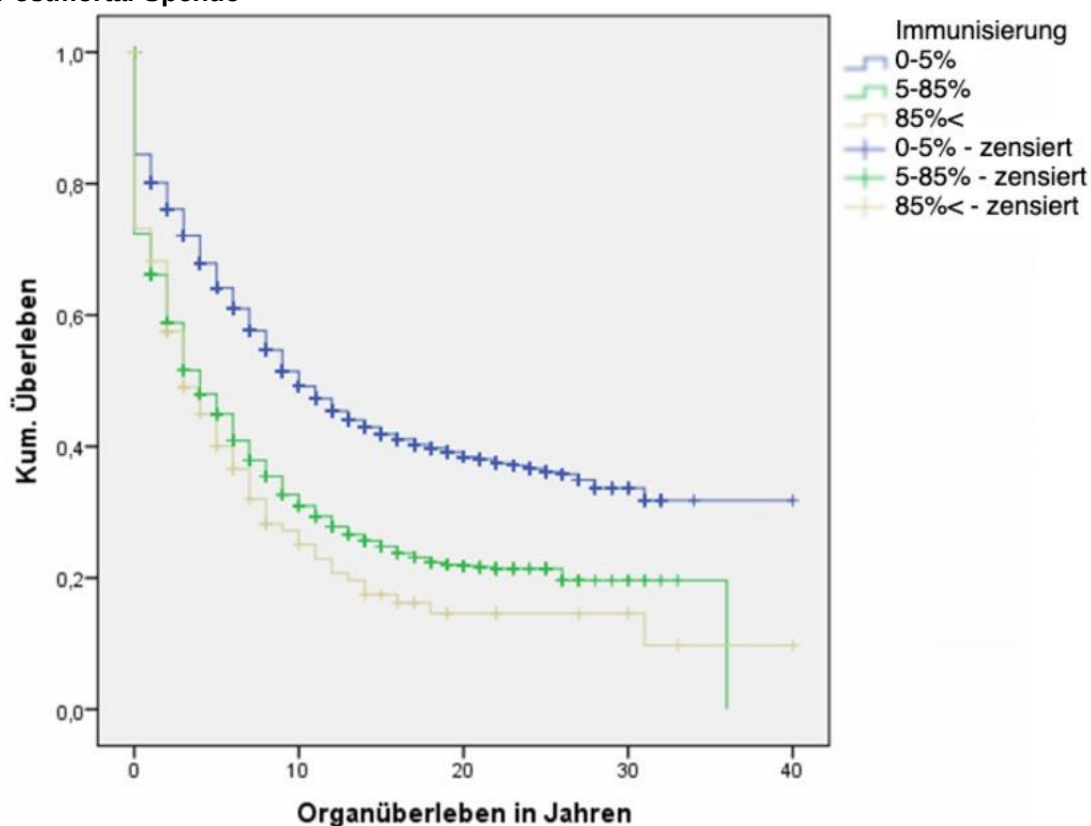


Tabelle 78: Transplantat-Überleben nach Postmortal-Spende der nach Immunisierungsgrad gestaffelten Gruppen (Log-Rank-Test)

	0-5% PRA (n=3305)	5-85% PRA (n=1031)	85-100% PRA (n=145)
0-5% PRA (n=3305)		$p<0,0001$	$p<0,0001$
5-85% PRA (n=1031)	$p<0,0001$		$p=0,180$
85-100% PRA (n=145)	$p<0,0001$	$p=0,180$	

Ergebnisse

3.8.2.4 Einfluss des Immunisierungsgrades auf das Transplantat-Überleben nach Lebendspende

527 LSP wurden bei dieser Überlebenszeit-Analyse berücksichtigt. Die 451 Patienten mit 0-5 Prozent Immunisierungsgrad waren allen anderen in Bezug auf das Transplantat-Überleben signifikant überlegen. Auffällig war die Tatsache, dass nach LSP im Gegensatz zu PMSP die Gruppe mit 5-85 Prozent der Gruppe mit 85-100 Prozent Immunisierungsgrad signifikant (**p=0,025**) überlegen war.

Abbildung 66: Einfluss des Immunisierungsgrades auf das Transplantat-Überleben nach Lebendspende

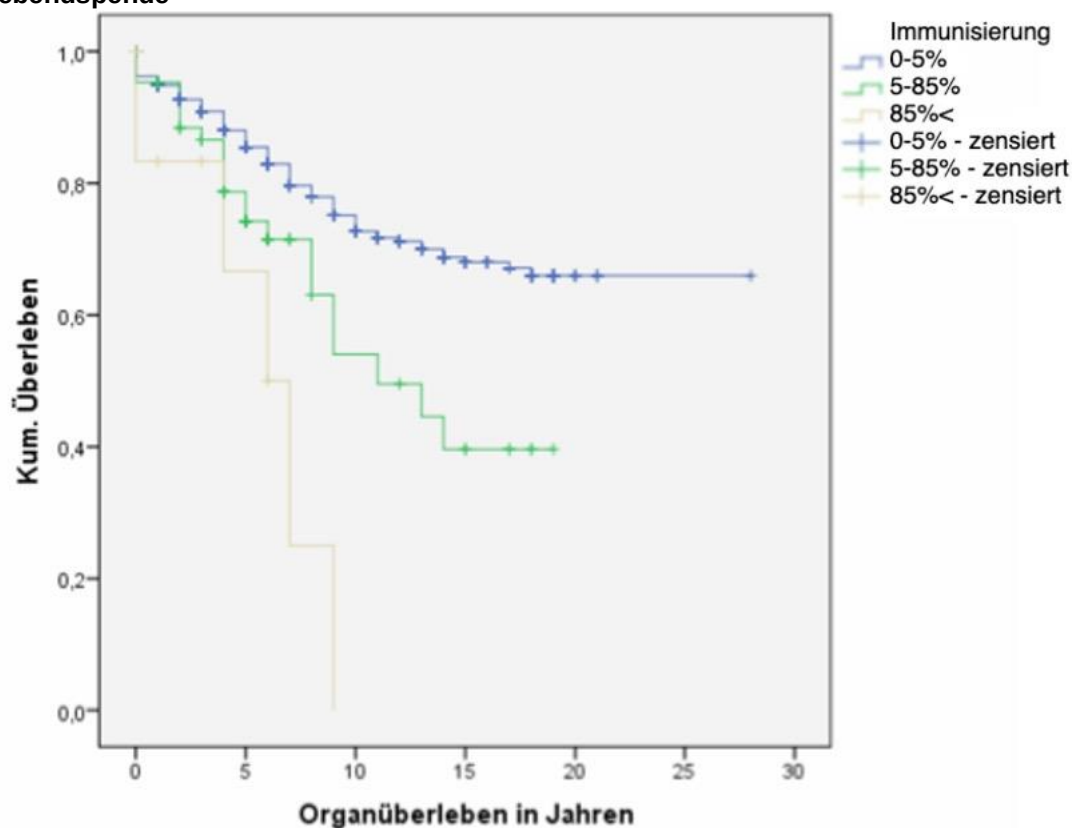


Tabelle 79: Transplantat-Überleben nach Lebendspende der nach Immunisierungsgrad gestaffelten Gruppen (Log-Rank-Test)			
	0-5% PRA (n=451)	5-85% PRA (n=64)	85-100% PRA (n=12)
0-5% PRA (n=451)		p<0,004	p<0,0001
5-85% PRA (n=64)	p<0,004		p=0,025
85-100% PRA (n=12)	p<0,001	p=0,025	

Ergebnisse

3.8.2.5 Einfluss des Immunisierungsgrades auf das Patienten-Überleben (Gesamtkohorte)

Das Patienten-Überleben betreffend war die Gruppe mit 0-5 Prozent PRA den anderen Gruppen nicht signifikant überlegen.

Abbildung 67: Einfluss des Immunisierungsgrades auf das Patienten-Überleben (Gesamtkohorte)

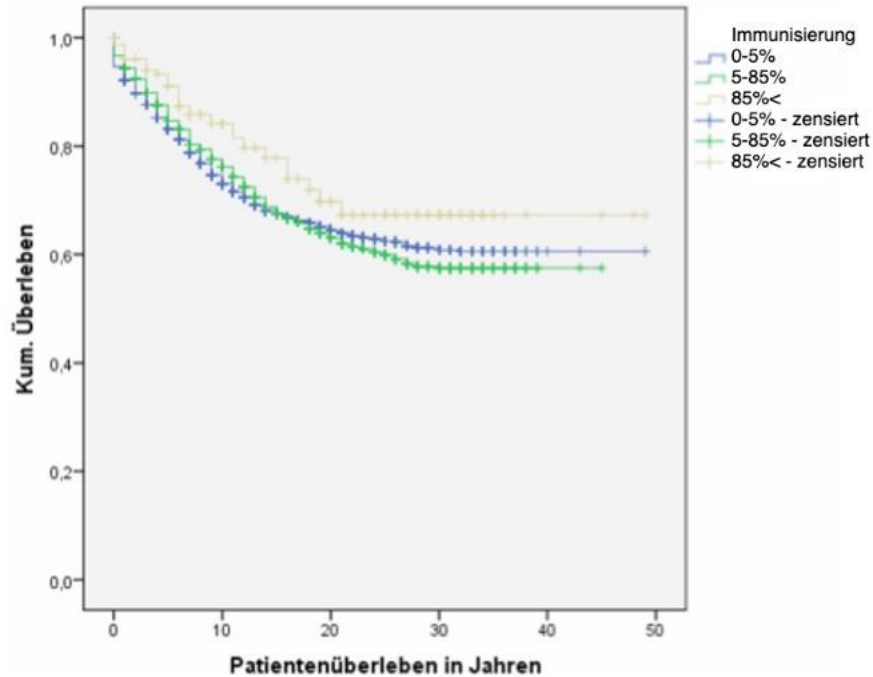


Tabelle 80: Patienten-Überlebensraten der nach Immunisierungsgrad gestaffelten Gruppen

	1 Jahr	3 Jahre	5 Jahre	10 Jahre	15 Jahre
0-5% PRA (n= 3756)	94,7%	89,7%	85,2%	74,7%	68,2%
5-85% PRA (n=1095)	96,7%	92,4%	87,5%	77,6%	68,8%
85-100% PRA (n=157)	98,7%	96,1%	93,3%	84,1%	77,9%

Tabelle 81: Patienten-Überleben der nach Immunisierungsgrad gestaffelten Gruppen (Log-Rank-Test)

	0-5% PRA (n=3756)	5-85% PRA (n=1095)	85-100% PRA (n=157)
0-5% PRA (n= 3756)		p=0,715	p=0,057
5-85% PRA (n=1095)	p=0,715		p=0,047
85-100% PRA (n=157)	p=0,057	p=0,047	

Ergebnisse

3.8.2.6 Vergleich des Patienten-Überlebens von nichtimmunisierten und immunisierten Patienten

Die nichtimmunisierten Patienten waren, was das Patienten-Überleben betrifft, den immunisierten weder im Kurz- noch Langzeit-Überleben überlegen.

Abbildung 68: Einfluss des Immunisierungsstatus auf das Patienten-Überleben ($p=0,497$)

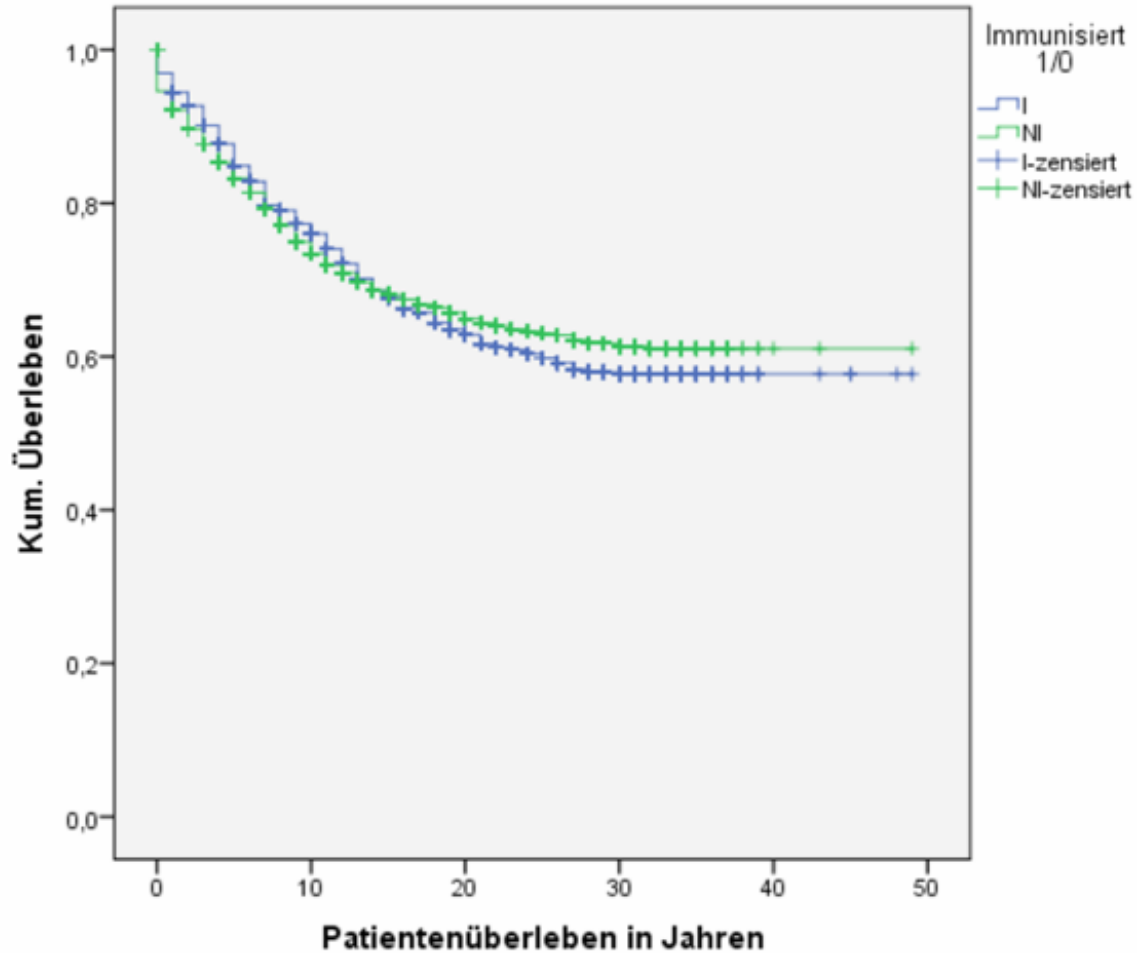


Tabelle 82: Vergleich des Patienten-Überlebens von nichtimmunisierten und immunisierten Patienten (Log-Rank-Test)

	1 Jahr	3 Jahre	5 Jahre	10 Jahre	15 Jahre
Nichtimmunisiert (PRA=0%; n=3649)	94,6%	89,7%	85,3%	75,0%	68,6%
Immunisiert (PRA=1-100%; n=1359)	97,0%	92,7%	87,7%	77,3%	68,6%

Ergebnisse

3.8.2.7 Einfluss des Immunisierungsgrades auf das Patienten-Überleben nach Postmortal-Spende

Die Patienten mit einem PRA von 85-100 Prozent waren den Patienten mit einem PRA von 0-5 Prozent signifikant überlegen. Dies war insofern überraschend, dass bei einem Vergleich zwischen immunisierten und nichtimmunisierten Patienten die Einstufung als immunisiert schon ab 1 Prozent PRA erfolgte (siehe 3.8.2.6.). Hierbei war keine der beiden Gruppen signifikant überlegen.

Abbildung 69: Einfluss des Immunisierungsgrades auf das Patienten-Überleben nach Postmortal-Spende

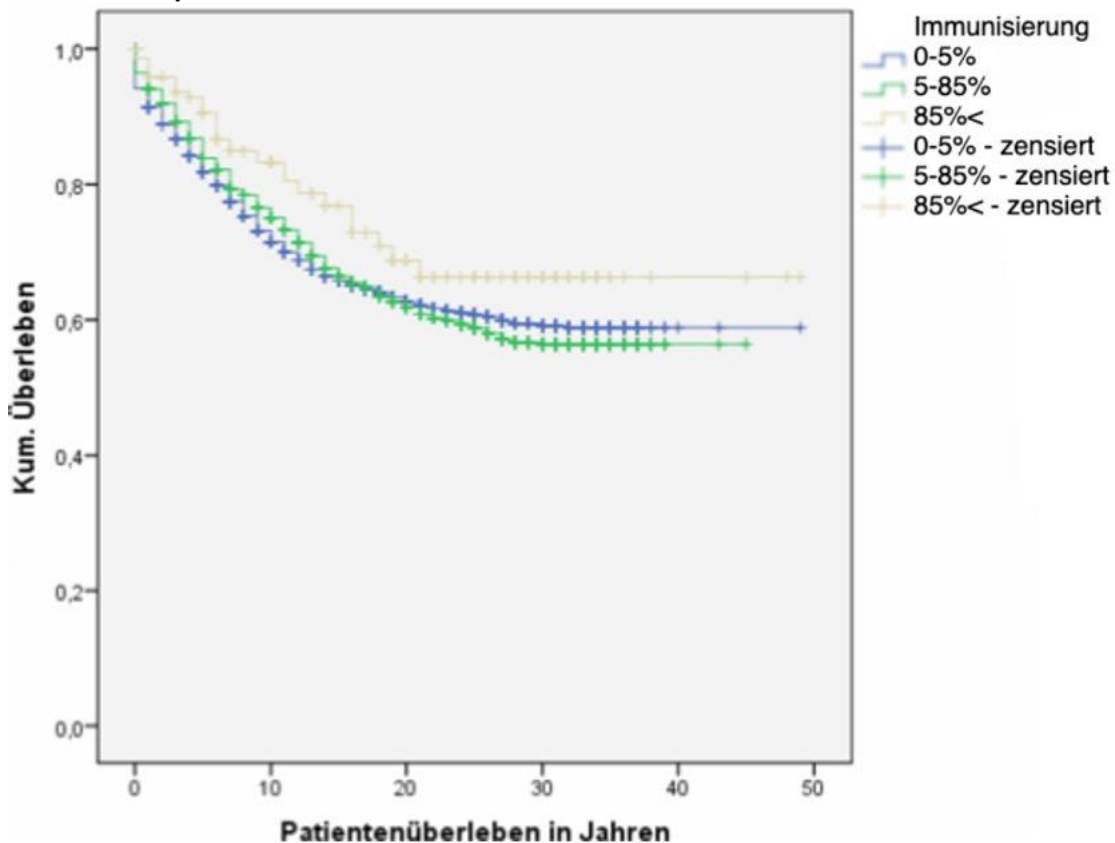


Tabelle 83: Patienten-Überleben nach Postmortal-Spende der nach Immunisierungsgrad gestaffelten Gruppen (Log-Rank-Test)

	0-5% PRA (n=3305)	5-85% PRA (n=1031)	85-100% PRA (n=145)
0-5% PRA (n=3305)		p=0,962	p=0,048
5-85% PRA (n=1031)	p=0,962		p=0,051
85-100% PRA (n=145)	p=0,048	p=0,051	

Ergebnisse

3.8.2.8 Einfluss des Immunisierungsgrades auf das Patienten-Überleben nach Lebendspende

Die Gruppe mit einem Immunisierungsgrad von 0-5 Prozent war den Gruppen mit dem höheren Immunisierungsgrad und bei den PMSP im Hinblick auf das Patienten-Überleben nicht überlegen. Es zeigte sich, ganz im Gegenteil, sogar eine signifikante Überlegenheit der LSP mit einem PRA von 5-85 Prozent gegen die mit 0-5 Prozent PRA. Dies könnte durch den Umstand erklärt werden, dass alle NTx nach LSP mit einem Immunisierungsgrad über 5 Prozent erst nach 1996 durchgeführt wurden. Dagegen sind jene NTx nach LSP mit einem PRA von unter 5 Prozent seit 1983 dokumentiert. Deshalb könnte an dieser Stelle das Transplantationsdatum einen Konfundierungseffekt auslösen.

Abbildung 70: Einfluss des Immunisierungsgrades auf das Patienten-Überleben nach Lebendspende

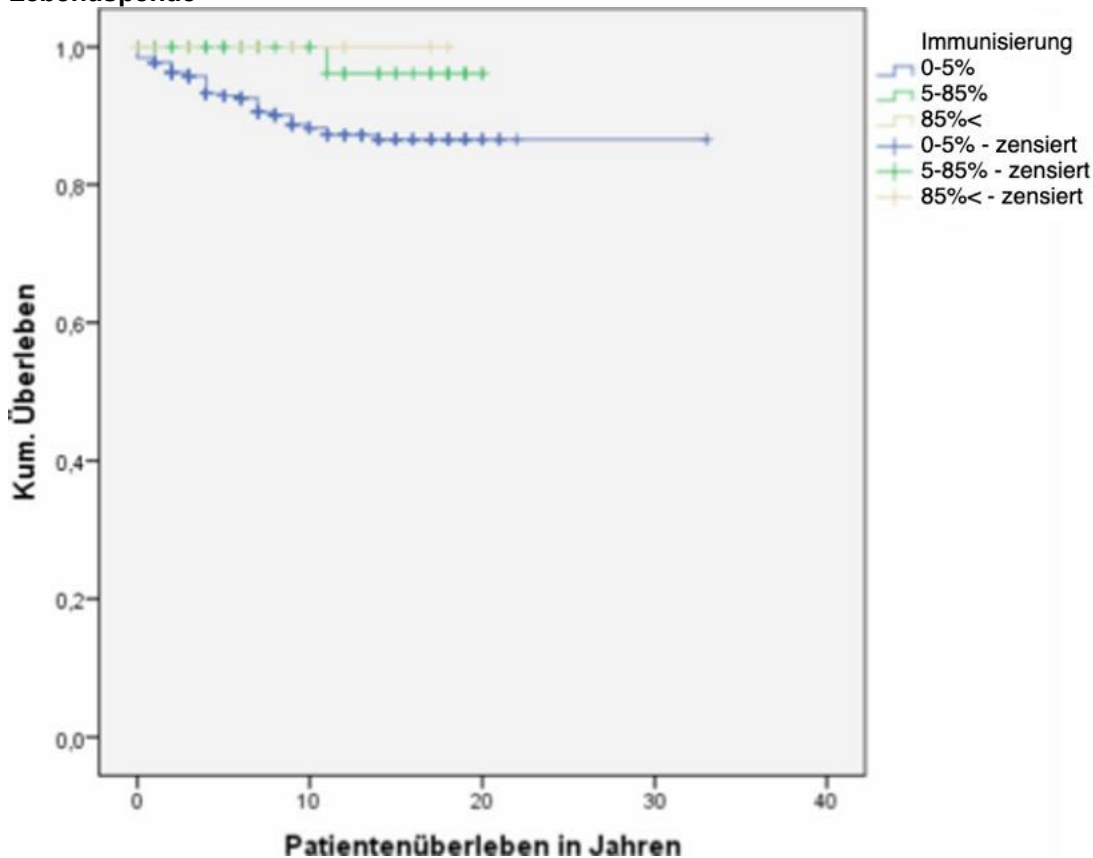


Tabelle 84: Patienten-Überleben nach Lebendspende der nach Immunisierungsgrad gestaffelten Gruppen (Log-Rank-Test)

	0-5% PRA	5-85% PRA	85-100% PRA
0-5% PRA (n=451)		p=0,036	p=0,323
5-85% PRA (n=64)	p=0,036		p=0,695
85-100% PRA (n=12)	p=0,323	p=0,695	

3.8.3 Einfluss der HLA-Mismatches auf das Transplantat- und Patienten-Überleben

Die Tabellen 85 und 86 zeigen eine Analyse des Patientenguts des LMU Klinikums nach HLA-Mismatches. Die jüngste Kohorte (2011-2016) wies mit durchschnittlich 3,12 Mismatches mehr HLA-Mismatches auf als die 3 vorherigen Kohorten.

Tabelle 85: Gesamt-Mismatch der 5 Kohorten	
Kohorte	Durchschnittliches Gesamt-Mismatch
1967-1980	4,67 ± 1,53
1981-1990	2,45 ± 1,49
1991-2000	2,47 ± 1,67
2001-2010	3,08 ± 1,68
2011-2016	3,12 ± 1,73

Tabelle 86: Vergleich der Mismatches der Postmortal- und Lebendspenden		
	Postmortal-Spenden	Lebendspenden
Durchschnittliche Anzahl HLA Gesamt-Mismatches	2,62 ± 1,66	3,19 ± 1,56
Durchschnittliche Anzahl HLA-A Mismatches	0,86 ± 0,713	0,94 ± 0,67
Durchschnittliche Anzahl HLA-B Mismatches	1,04 ± 0,75	1,2 ± 0,67
Durchschnittliche Anzahl HLA-DR Mismatches	0,71 ± 0,74	1,05 ± 0,66

3.8.3.1 Einfluss der HLA-Mismatches auf das Transplantat-Überleben (Gesamtkohorte)

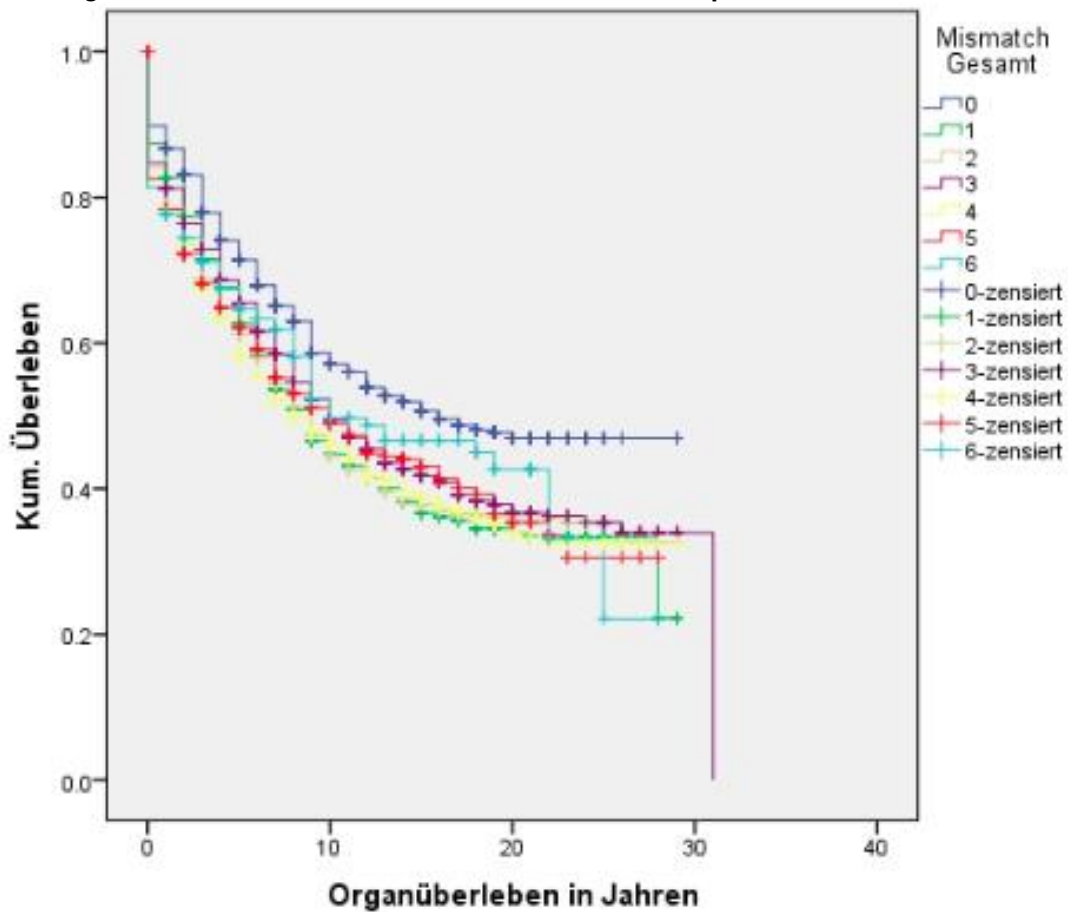
Bei den Vergleichen mit den einzelnen nach HLA-Mismatch-Anzahl sortierten Gruppen und bei einer Zusammenlegung aller NTx mit 1,2,3,4,5 und 6 HLA-Mismatches wiesen die NTx mit 0 HLA-Mismatches ein signifikant längeres Transplantat-Überleben auf. Lediglich im direkten Vergleich zwischen 0- und 6 HLA-Mismatches war das Resultat des Log-Rank-Tests nicht signifikant, was möglicherweise auf die Fallzahl zurückgeführt werden könnte. Das Kurz- und das Langzeit-Überleben der 589 NTx mit 0 HLA-Mismatches waren den anderen Gruppen signifikant überlegen.

Ergebnisse

Tabelle 87: Einfluss des HLA-Mismatches auf das Transplantat-Überleben

	1 Jahr	5 Jahre	15 Jahre
0 Mismatches (n=589)	89,8%	74,1%	51,9%
1 Mismatch (n=531)	87,4%	67,4%	38,1%
2 Mismatches (n=951)	84,0%	64,7%	38,8%
3 Mismatches (n=1042)	84,7%	68,7%	42,8%
4 Mismatches (n=727)	82,3%	63,4%	39,5%
5 Mismatches (n=520)	82,5%	64,9%	44,0%
6 Mismatches (n=193)	81,3%	67,7%	45,0%

Abbildung 71: Einfluss der HLA-Mismatches auf das Transplantat-Überleben



Ergebnisse

Abbildung 72: Vergleich des Transplantat-Überlebens von Patienten mit 0 Mismatches und 1-6 Mismatches ($p < 0,0001$)

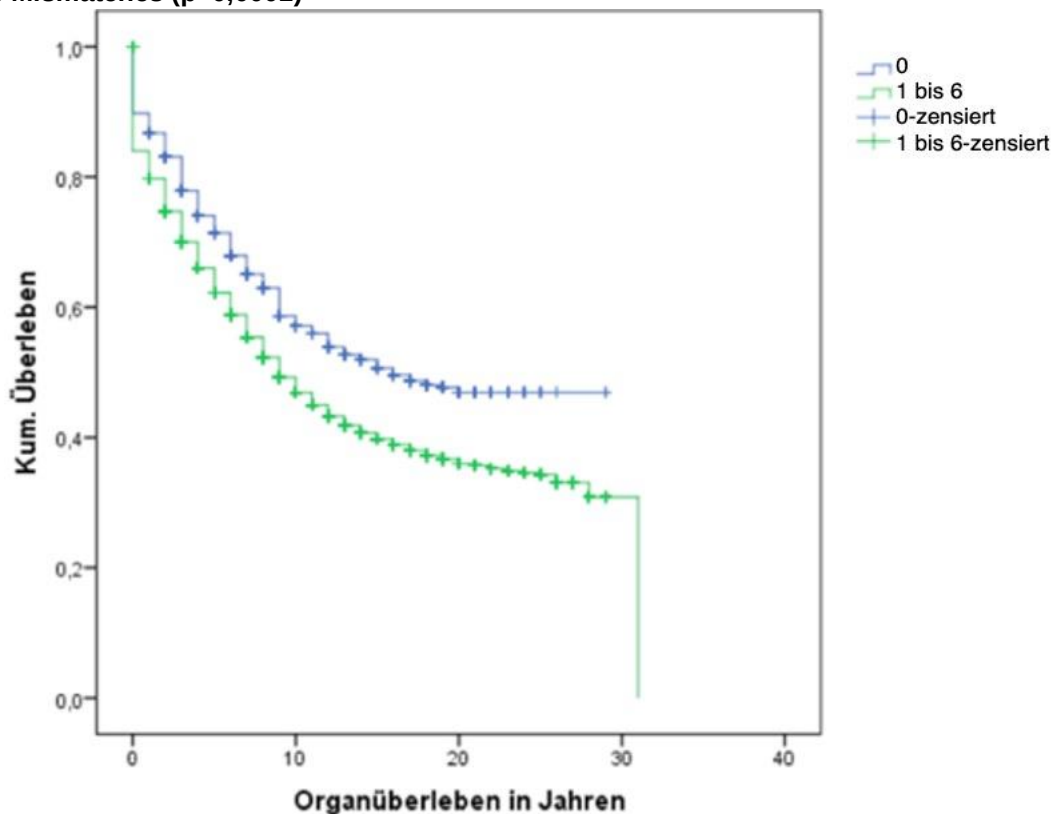


Tabelle 88: Einfluss der HLA-Mismatches auf das Transplantat-Überleben (Log-Rank-Test)

	0 MM	1 MM	2 MM	3 MM	4 MM	5 MM	6 MM
0 MM		p< 0,0001	p< 0,0001	p< 0,0001	p< 0,0001	p< 0,0001	p= 0,066
1 MM	p< 0,0001		p= 0,930	p= 0,194	p= 0,699	p= 0,692	p= 0,274
2 MM	p< 0,0001	p= 0,930		p= 0,145	p= 0,682	p= 0,571	p= 0,242
3 MM	p< 0,0001	p= 0,194	p= 0,145		p= 0,070	p= 0,461	p= 0,734
4 MM	p< 0,0001	p= 0,699	p= 0,682	p= 0,070		p= 0,416	p= 0,161
5 MM	p< 0,0001	p= 0,692	p= 0,571	p= 0,461	p= 0,416		p= 0,435
6 MM	p= 0,066	p= 0,274	p= 0,242	p= 0,734	p= 0,161	p= 0,435	

Tabelle 89: Vergleich des Transplantat-Überlebens von Patienten mit 0 Mismatches und 1-6 Mismatches

	1 Jahr	10 Jahre	15 Jahre
0 MM (n=589)	89,8%	58,7%	51,9%
1 bis 6 MM (n=3964)	84,0%	49,2%	40,7%

Ergebnisse

3.8.3.2 Einfluss der HLA-Mismatches auf das Transplantat-Überleben nach Postmortal-Spende

Die Patienten ohne HLA-Mismatch wiesen in allen Vergleichen jenen mit einem oder mehr Mismatches gegenüber ein signifikant längeres Transplantat-Überleben auf.

Abbildung 73: Einfluss der HLA-Mismatches auf das Transplantat-Überleben nach Postmortal-Spende

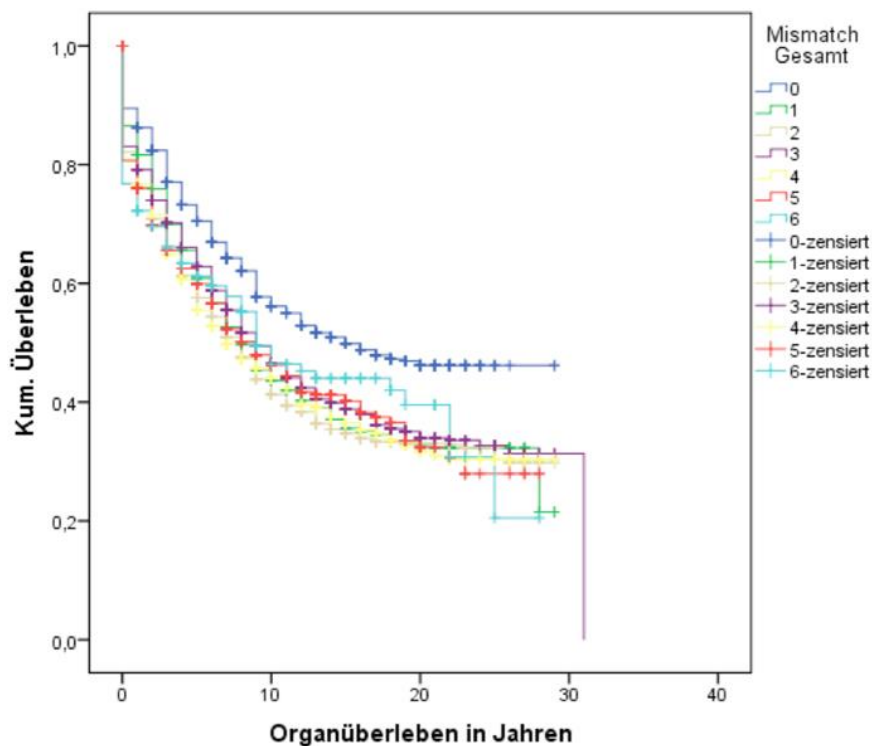


Tabelle 90: Einfluss der HLA-Mismatches auf das Transplantat-Überleben nach Postmortal-Spende (Log-Rank-Test)

	0 MM	1 MM	2 MM	3 MM	4 MM	5 MM	6 MM
0 MM		p< 0,0001	p< 0,0001	p< 0,0001	p< 0,0001	p< 0,0001	p= 0,014
1 MM	p< 0,0001		p= 0,483	p= 0,550	p= 0,431	p= 0,893	p= 0,695
2 MM	p< 0,0001	p= 0,483		p= 0,122	p= 0,977	p= 0,489	p= 0,363
3 MM	p< 0,0001	p= 0,550	p= 0,122		p= 0,134	p= 0,505	p= 0,954
4 MM	p< 0,0001	p= 0,431	p= 0,977	p= 0,134		p= 0,542	p= 0,359
5 MM	p< 0,0001	p= 0,893	p= 0,489	p= 0,505	p= 0,542		p= 0,632
6 MM	p= 0,014	p= 0,695	p= 0,363	p= 0,954	p= 0,359	p= 0,632	

3.8.3.3 Einfluss des HLA-Mismatches auf das Transplantat-Überleben nach Lebendspende

Die Zahl der HLA-Mismatches hatte bei den Lebendspenden keinen signifikanten Unterschied auf das Transplantat-Überleben. Lediglich die Gruppe mit 2 HLA-Mismatches war der Gruppe mit 5 HLA-Mismatches ($p < 0,028$) signifikant überlegen.

Abbildung 74: Einfluss der HLA-Mismatches auf das Transplantat-Überleben nach Lebendspende

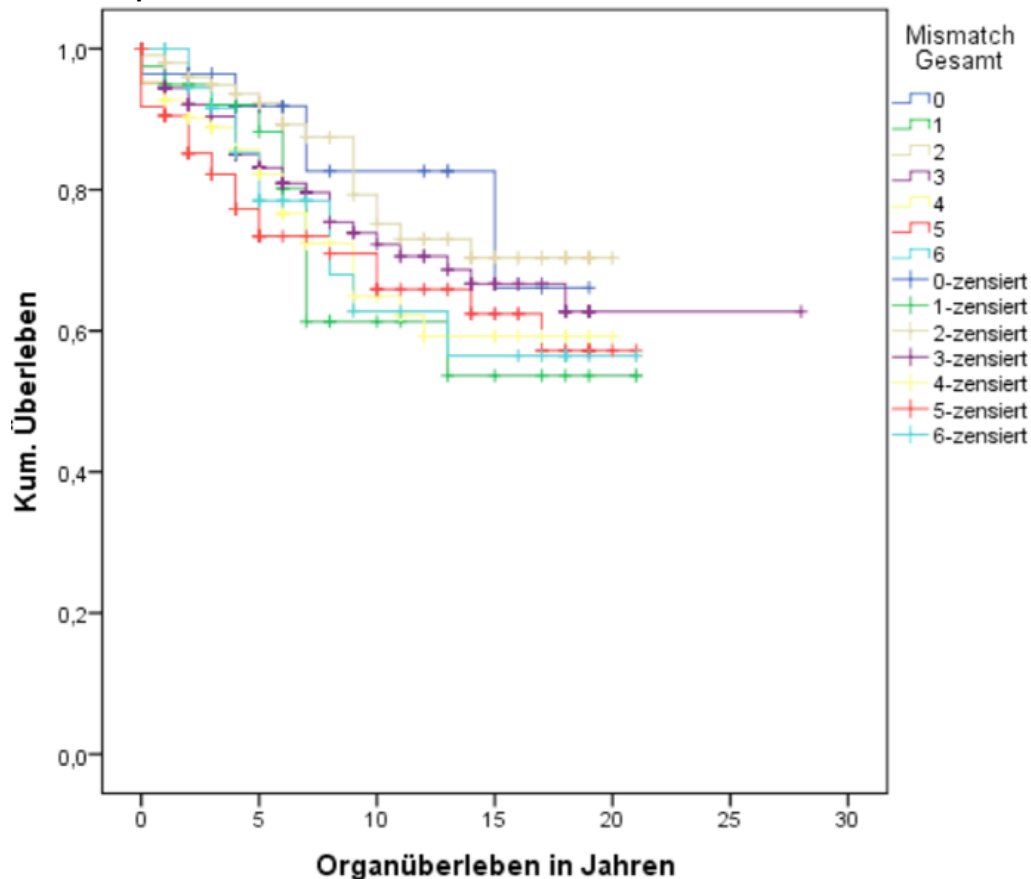


Tabelle 91: Einfluss der HLA-Mismatches auf das Transplantat-Überleben nach Lebendspende (Log-Rank-Test)

	0 MM	1 MM	2 MM	3 MM	4 MM	5 MM	6 MM
0 MM		p= 0,284	p= 0,979	p= 0,421	p= 0,243	p= 0,153	p= 0,303
1 MM	p= 0,284		p= 0,086	p= 0,499	p= 0,936	p= 0,783	p= 0,880
2 MM	p= 0,979	p= 0,086		p= 0,195	p= 0,063	p= 0,028	p= 0,120
3 MM	p= 0,421	p= 0,499	p= 0,195		p= 0,447	p= 0,254	p= 0,608
4 MM	p= 0,243	p= 0,936	p= 0,063	p= 0,447		p= 0,689	p= 0,973
5 MM	p= 0,153	p= 0,783	p= 0,028	p= 0,254	p= 0,689		p= 0,722
6 MM	p= 0,303	p= 0,880	p= 0,120	p= 0,608	p= 0,973	p= 0,722	

Ergebnisse

3.8.3.4 Einfluss des HLA-Mismatches auf das Patienten-Überleben (Gesamtkohorte)

Die Gruppe mit 0 Mismatches war in allen Vergleichen, außer mit den Gruppen mit 3 und 6 Mismatches, im Hinblick auf das Patienten-Überleben signifikant überlegen. Auch bei einem Vergleich zwischen den Patienten mit 0 Mismatches und allen Patienten mit einem oder mehreren Mismatches zusammen waren jene mit 0 Mismatches deutlich überlegen. So beträgt das 5-Jahres-Überleben bei 0 Mismatches 89,0 Prozent und bei 1 bis 6 Mismatches 86,1 Prozent.

Abbildung 75: Einfluss des HLA-Mismatches auf das Patienten-Überleben

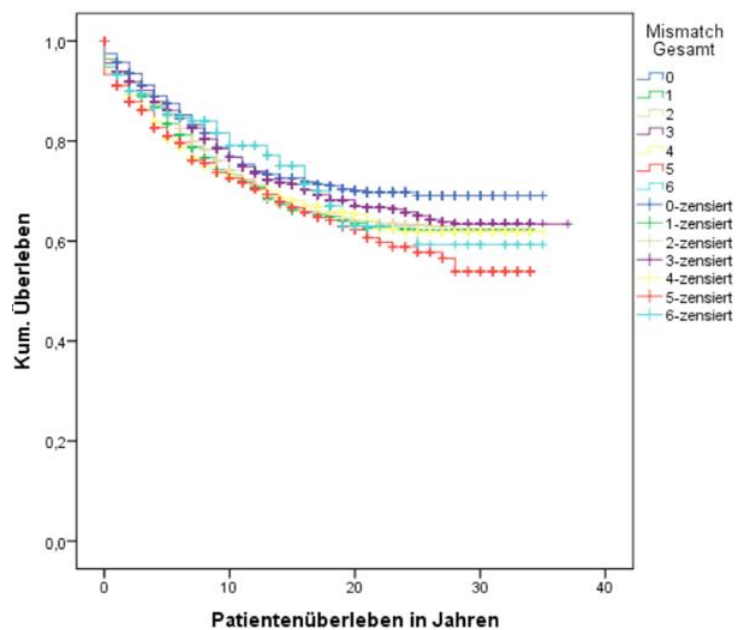
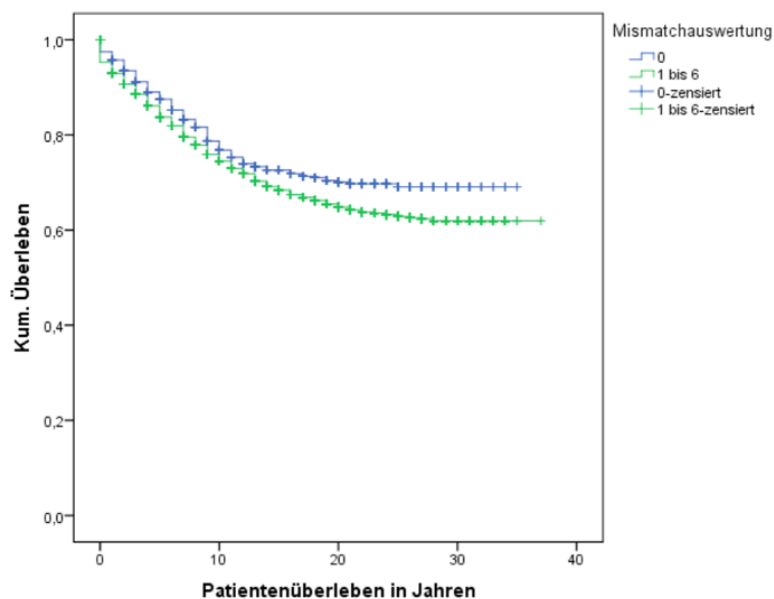


Abbildung 76: Vergleich des Patienten-Überlebens von Patienten mit 0 Mismatches und 1-6 Mismatches (p=0,014)



Ergebnisse

Tabelle 92: Einfluss des HLA-Mismatches auf das Patienten-Überleben			
	1 Jahr	5 Jahre	15 Jahre
0 Mismatches (n=589)	97,5%	89,0%	72,6%
1 Mismatch (n=531)	96,4%	87,0%	67,3%
2 Mismatches (n=951)	96,2%	87,3%	67,8%
3 Mismatches (n=1042)	95,6%	87,8%	71,7%
4 Mismatches (n=727)	94,4%	83,8%	68,7%
5 Mismatches (n=520)	93,3%	82,7%	67,9%
6 Mismatches (n=193)	94,8%	86,6%	75,1%

Tabelle 93: Einfluss des HLA-Mismatches auf das Patienten-Überleben (Log-Rank-Test)							
	0 MM	1 MM	2 MM	3 MM	4 MM	5 MM	6 MM
0 MM		p=0,026	p=0,033	p=0,239	p=0,014	p=0,003	p=0,505
1 MM	p=0,026		p=0,758	p=0,227	p=0,855	p=0,296	p=0,448
2 MM	p=0,033	p=0,758		p=0,267	p=0,585	p=0,160	p=0,526
3 MM	p=0,239	p=0,227	p=0,267		p=0,110	p=0,016	p=0,974
4 MM	p=0,014	p=0,855	p=0,585	p=0,110		p=0,416	p=0,338
5 MM	p=0,003	p=0,296	p=0,160	p=0,016	p=0,416		p=0,163
6 MM	p=0,505	p=0,448	p=0,526	p=0,974	p=0,338	p=0,163	

Tabelle 94: Vergleich des Patienten-Überlebens von Patienten mit 0 Mismatches und 1-6 Mismatches			
	1 Jahr	5 Jahre	15 Jahre
0 MM (n=589)	97,5%	89,0%	72,6%
1 bis 6 MM (n=3964)	95,3%	86,1%	69,2%

Ergebnisse

3.8.3.5 Einfluss des HLA-Mismatches auf das Patienten-Überleben nach Postmortal-Spende

Die Gruppe mit 0 Mismatches war auch bei PMSP in allen Vergleichen, außer mit den Gruppen mit 3 und 6 Mismatches, bezüglich des Patienten-Überlebens signifikant überlegen. So war das 15-Jahres-Überleben bei 1 Mismatch mit 66,2 Prozent bereits niedriger als bei 0 Mismatches (71,9 Prozent).

Abbildung 77: Einfluss des HLA-Mismatches auf das Patienten-Überleben nach Postmortal-Spende

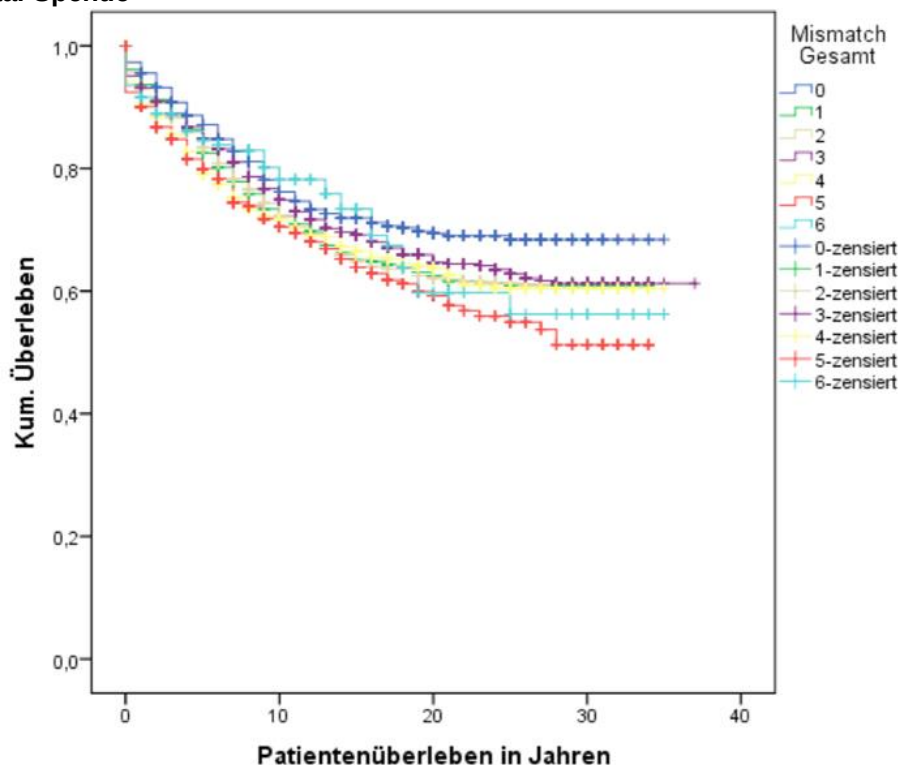


Tabelle 95: Einfluss des HLA-Mismatches auf das Patienten-Überleben nach Postmortal-Spende (Log-Rank-Test)							
	0 MM	1 MM	2 MM	3 MM	4 MM	5 MM	6 MM
0 MM		p= 0,021	p= 0,010	p= 0,082	p= 0,007	p< 0,0001	p= 0,316
1 MM	p= 0,021		p= 0,958	p= 0,476	p= 0,753	p= 0,137	p= 0,674
2 MM	p= 0,010	p= 0,958		p= 0,344	p= 0,763	p= 0,125	P= 0,607
3 MM	p= 0,082	p= 0,476	p= 0,344		p= 0,232	p= 0,017	p= 0,958
4 MM	p= 0,007	p= 0,753	p= 0,763	p= 0,232		p= 0,252	p= 0,493
5 MM	p< 0,0001	p= 0,137	p= 0,125	p= 0,017	p= 0,252		p= 0,181
6 MM	p= 0,316	p= 0,674	p= 0,607	p= 0,958	p= 0,493	p= 0,181	

Ergebnisse

3.8.3.6 Einfluss des HLA-Mismatches auf das Patienten-Überleben nach Lebendspende

Zwischen der Anzahl der HLA-Mismatches und dem Patienten-Überleben nach Lebendspende konnte kein signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden.

Abbildung 78: Einfluss des HLA-Mismatches auf das Patienten-Überleben nach Lebendspende

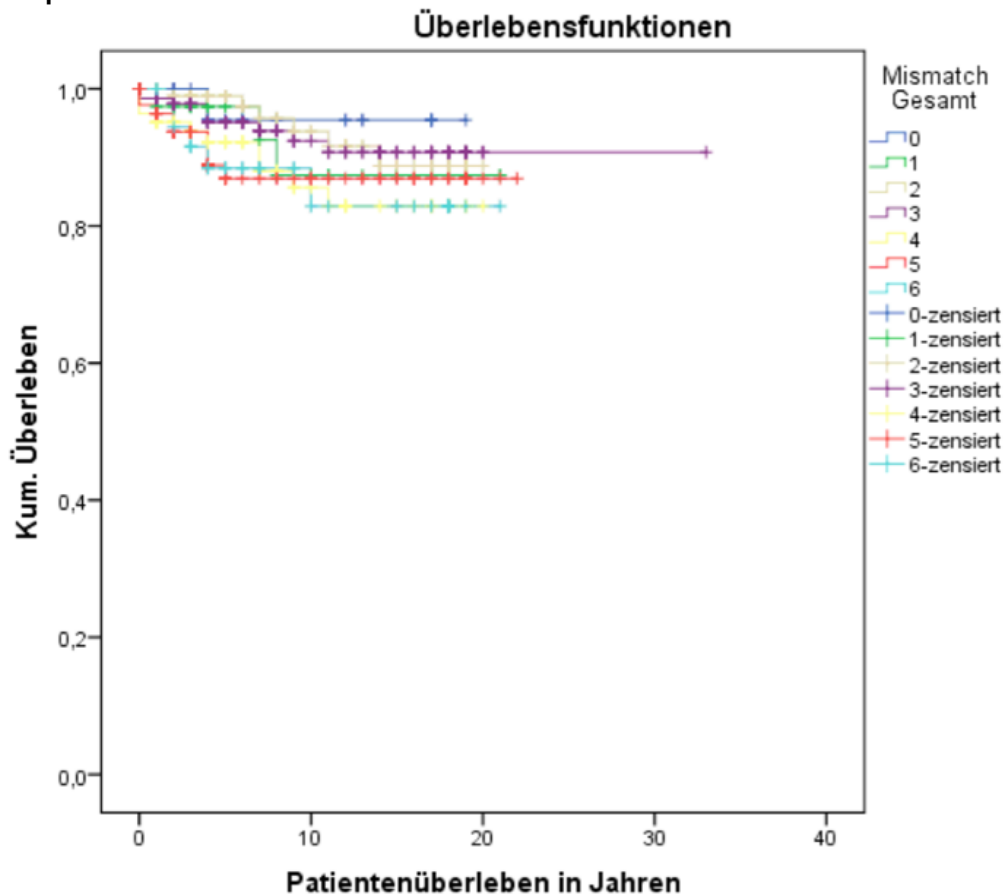


Tabelle 96: Einfluss des HLA-Mismatches auf das Patienten-Überleben nach Lebendspende (Log-Rank-Test)

	0 MM	1 MM	2 MM	3 MM	4 MM	5 MM	6 MM
0 MM		p= 0,555	p= 0,784	p= 0,608	p= 0,238	p= 0,229	p= 0,207
1 MM	p= 0,555		p= 0,592	p= 0,745	p= 0,490	p= 0,527	p= 0,481
2 MM	p= 0,784	p= 0,592		p= 0,821	p= 0,118	p= 0,148	p= 0,158
3 MM	p= 0,608	p= 0,745	p= 0,821		p= 0,135	p= 0,192	p= 0,190
4 MM	p= 0,238	p= 0,490	p= 0,118	p= 0,135		p= 0,882	p= 0,926
5 MM	p= 0,229	p= 0,527	p= 0,148	p= 0,192	p= 0,882		p= 0,835
6 MM	p= 0,207	p= 0,481	p= 0,158	p= 0,190	p= 0,926	p= 0,835	

Ergebnisse

3.9 Immunsuppression

3.9.1 Induktionstherapie

Abbildung 79: Gesamtüberblick der Induktionstherapie-Schemata

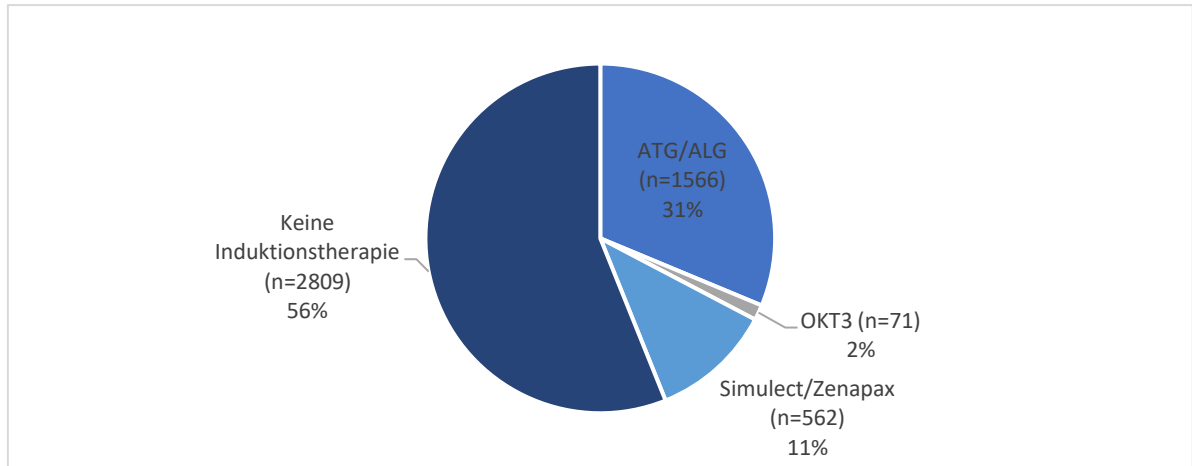
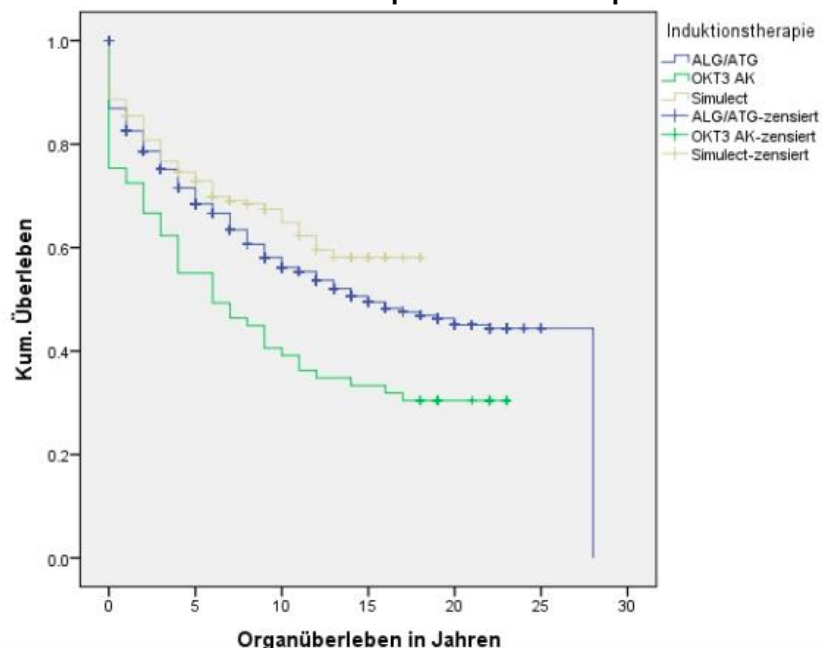


Abbildung 79 zeigt, dass die meisten Transplantationen ohne Induktionstherapie erfolgten und ATG/ALG das am häufigsten verwendete Mittel zur Induktionstherapie war.

3.9.1.1 Einfluss der Induktionstherapie auf das Transplantat-Überleben (Gesamtkohorte)

Die Patienten, die eine Induktionstherapie erhielten, hatten ein signifikant besseres Transplantat-Überleben. Dieses war im ersten Jahr um 6,5 Prozent und im zehnten Jahr 24,7 Prozent höher als bei den Patienten ohne Induktionstherapie. Simulect war ALG/ATG und OKT3 AK signifikant überlegen.

Abbildung 80: Einfluss der Induktionstherapie auf das Transplantat-Überleben



Ergebnisse

Tabelle 97: Einfluss der Induktionstherapie auf das Transplantat-Überleben

	1 Jahr	5 Jahre	15 Jahre
ALG/ATG (n=1566)	86,9%	71,5%	50,6%
OKT3 AK (n=69)	75,4%	55,1%	-
Simulect (n=344)	88,7%	74,6%	-

Tabelle 98: Einfluss der Induktionstherapie auf das Transplantat-Überleben (Log-Rank-Test)

	ALG/ATG (n=1566)	OKT3 AK (n=69)	Simulect (n=344)
ALG/ATG (n=1566)		p=0,002	P=0,030
OKT3 AK (n=69)	p<0,002		p<0,0001
Simulect (n=344)	p<0,030	p=0,0001	

Abbildung 81: Vergleich des Transplantat-Überlebens von Patienten mit und ohne Induktionstherapie (p<0,0001)

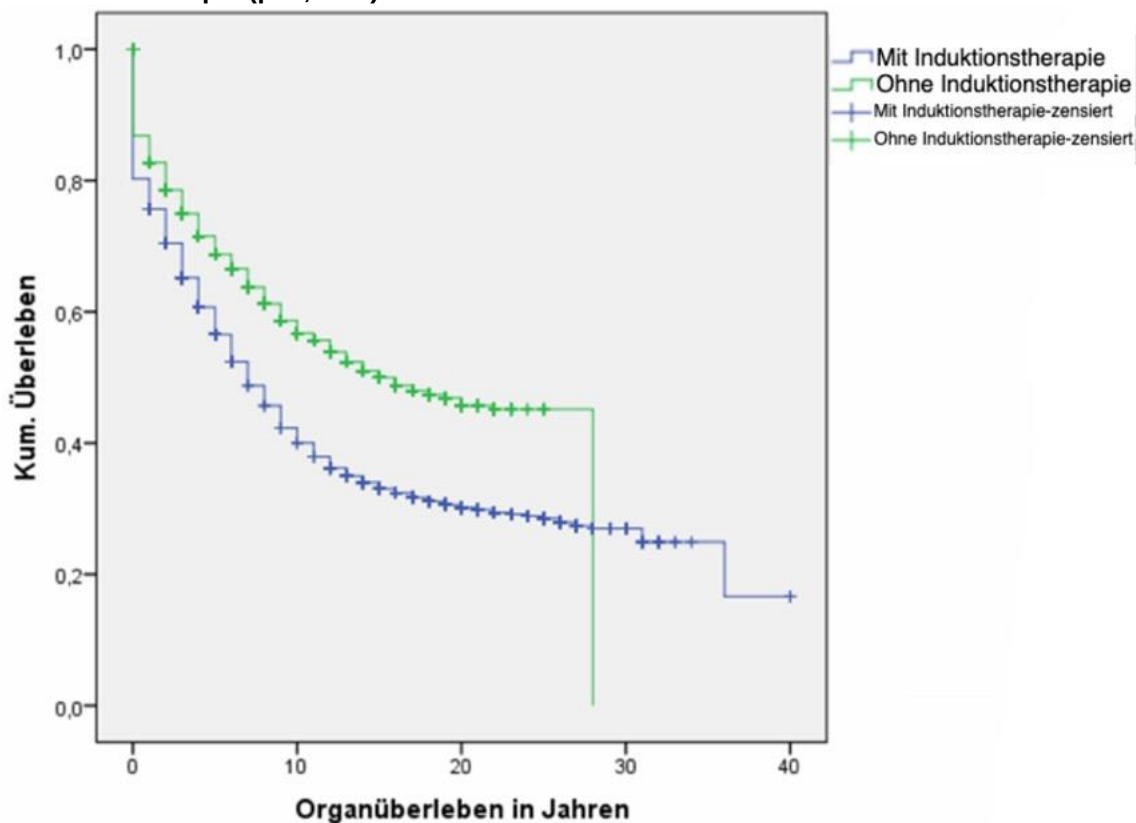


Tabelle 99: Vergleich des Transplantat-Überlebens von Patienten mit und ohne Induktionstherapie

	1 Jahr	5 Jahre	10 Jahre
Mit Induktionstherapie (n=1979)	86,8%	71,5%	58,7%
Ohne Induktionstherapie (n=3029)	80,3%	60,7%	34,0%

Ergebnisse

3.9.1.2 Einfluss der Induktionstherapie auf das Transplantat-Überleben nach Postmortal-Spende

Die 281 Patienten, die als Induktionstherapie im Rahmen der PMSP Simulect erhielten, hatten ein signifikant besseres Kurz- und Langzeit-Transplantat-Überleben. So betrug die 15-Jahres-Transplantat-Überlebensrate für Patienten unter Simulect-Therapie 56,3 Prozent, für OKT3 AK 30,2 Prozent und für ALG/ATG 47,9 Prozent

Abbildung 82: Einfluss der Induktionstherapie auf das Transplantat-Überleben nach Postmortal-Spende

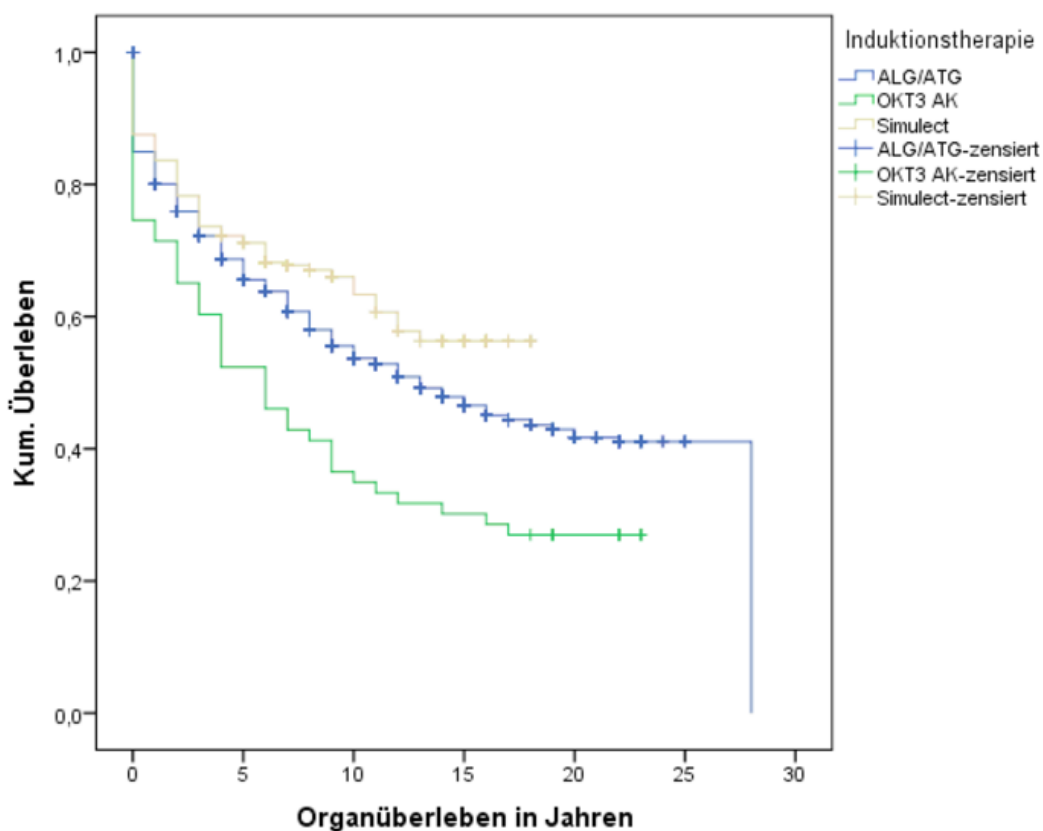


Tabelle 100: Einfluss der Induktionstherapie auf das Transplantat-Überleben nach Postmortal-Spende (Log-Rank-Test)

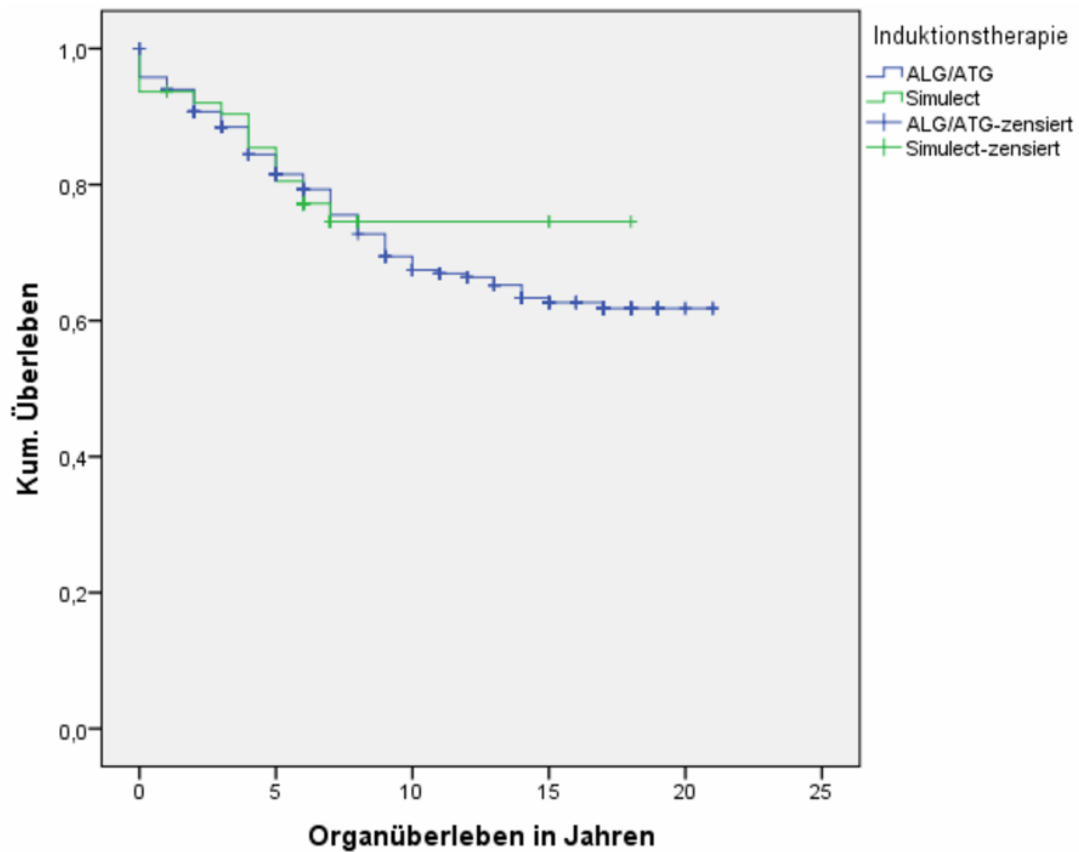
	ALG/ATG (n=1282)	OKT3 AK (n=63)	Simulect (n=281)
ALG/ATG (n=1282)		p=0,003	p=0,019
OKT3 AK (n=63)	p=0,003		p<0,0001
Simulect (n=281)	p=0,019	p<0,0001	

Ergebnisse

3.9.1.3 Einfluss der Induktionstherapie auf das Transplantat-Überleben nach Lebendspende

Keines der Induktionstherapeutika hatte hinsichtlich des Transplantat-Überlebens ein signifikant besseres Resultat nach LSP.

Abbildung 83: Einfluss der Induktionstherapie auf das Transplantat-Überleben nach Lebendspende ($p=0,926$)



Ergebnisse

3.9.1.4 Einfluss der Induktionstherapie auf das Patienten-Überleben (Gesamtkohorte)

Patienten mit Induktionstherapie hatten ein signifikant höheres Überleben als ohne. Zwischen den Induktionstherapeutika waren allerdings keine signifikanten Unterschiede nachweisbar.

Abbildung 84: Einfluss der Induktionstherapie auf das Patienten-Überleben

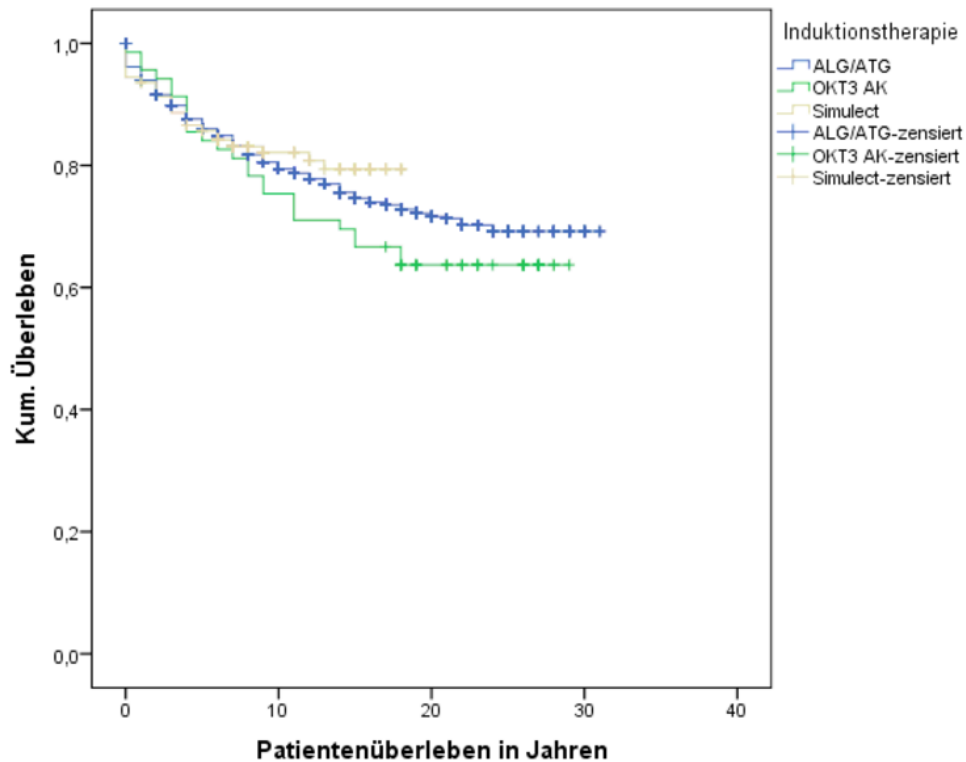


Tabelle 101: Einfluss der Induktionstherapie auf das Patienten-Überleben

	1 Jahr	5 Jahre	15 Jahre
ALG/ATG (n=1566)	96,2%	87,6%	75,6%
OKT3 AK (n=69)	98,6%	85,5%	69,6%
Simulect (n=344)	94,5%	86,6%	-

Tabelle 102: Einfluss der Induktionstherapie auf das Patienten-Überleben (Log-Rank-Test)

	ALG/ATG (n=1566)	OKT3 AK (n=69)	Simulect (n=344)
ALG/ATG (n=1566)		p=0,248	p=0,561
OKT3 AK (n=69)	p=0,248		p=0,106
Simulect (n=344)	p=0,561	p=0,106	

Ergebnisse

Abbildung 85: Vergleich des Patienten-Überlebens von Patienten mit und ohne Induktionstherapie ($p < 0,0001$)

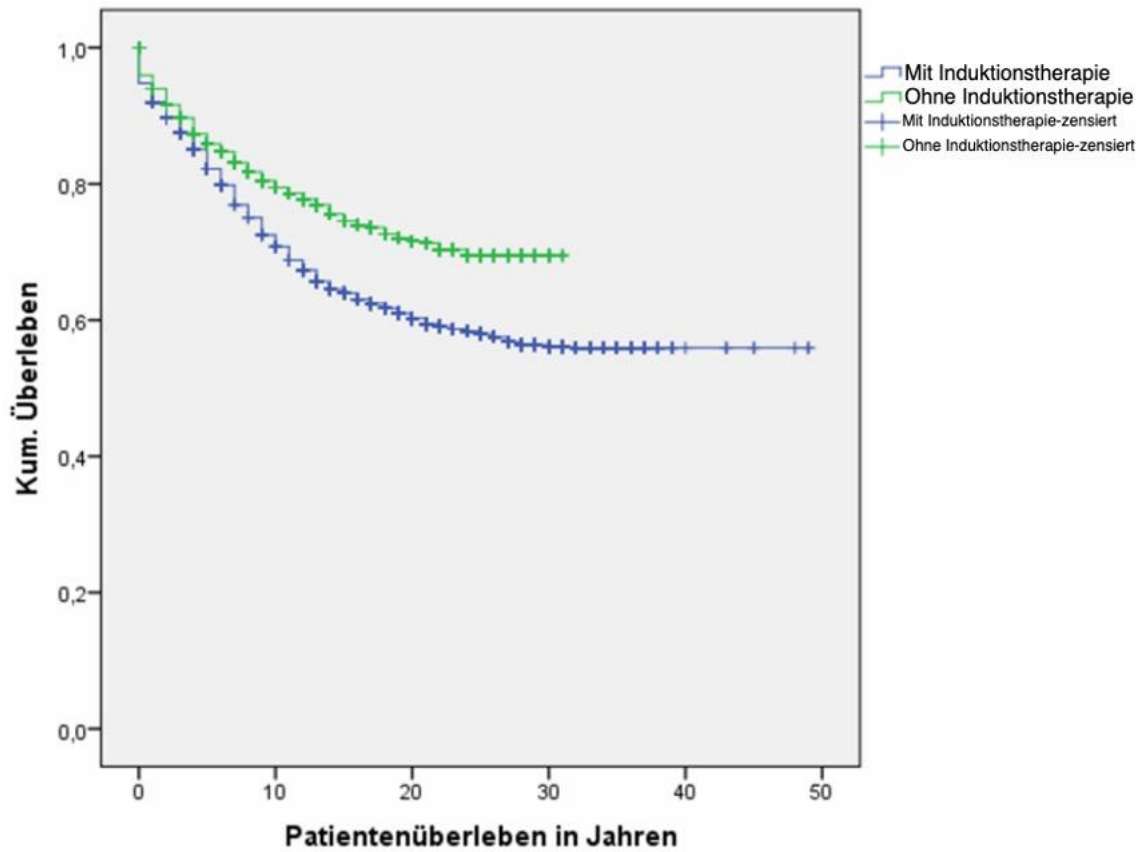


Tabelle 103: Vergleich des Patienten-Überlebens von Patienten mit und ohne Induktionstherapie

	1 Jahr	5 Jahre	10 Jahre
Mit Induktionstherapie (n=1979)	96,0%	87,3%	80,5%
Ohne Induktionstherapie (n=3029)	94,8%	85,1%	72,5%

Ergebnisse

3.9.1.5 Einfluss der Induktionstherapie auf das Patienten-Überleben nach Postmortal-Spende

Das Patienten-Überleben nach PMSP war bei keinem Induktionstherapeutikum signifikant überlegen.

Abbildung 86: Einfluss der Induktionstherapie auf das Patienten-Überleben nach Postmortal-Spende

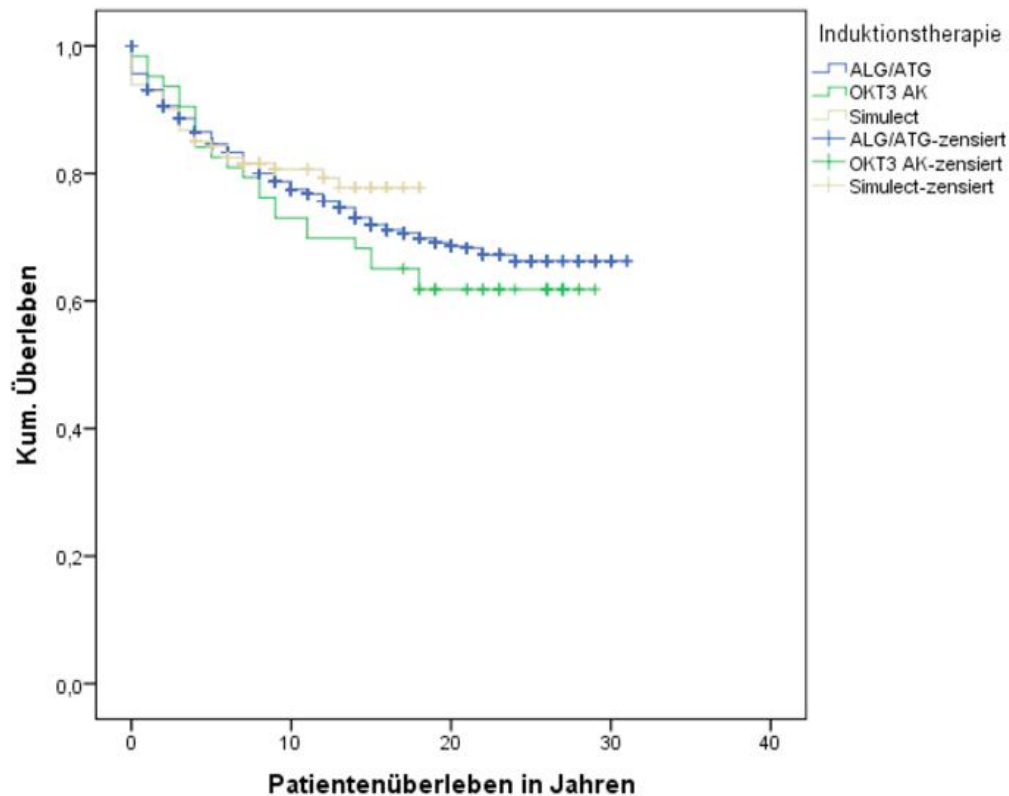


Tabelle 104: Einfluss der Induktionstherapie auf das Patienten-Überleben nach Postmortal-Spende (Log-Rank-Test)

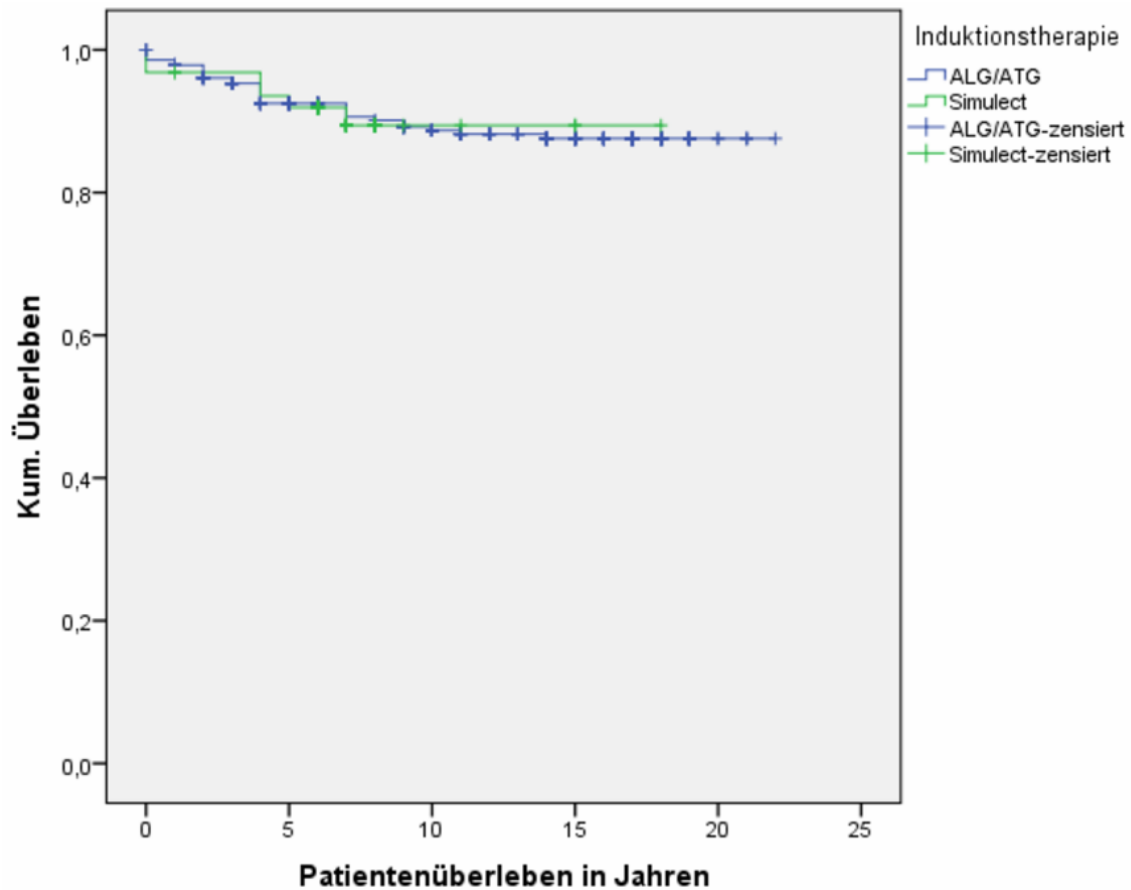
	ALG/ATG (n=1282)	OTK3 AK (n=63)	Simulect (n=281)
ALG/ATG (n=1282)		p=0,387	p=0,473
OTK3 AK (n=63)	p=0,387		p=0,128
Simulect (n=281)	p=0,473	p=0,128	

Ergebnisse

3.9.1.6 Einfluss der Induktionstherapie auf das Patienten-Überleben nach Lebendspende

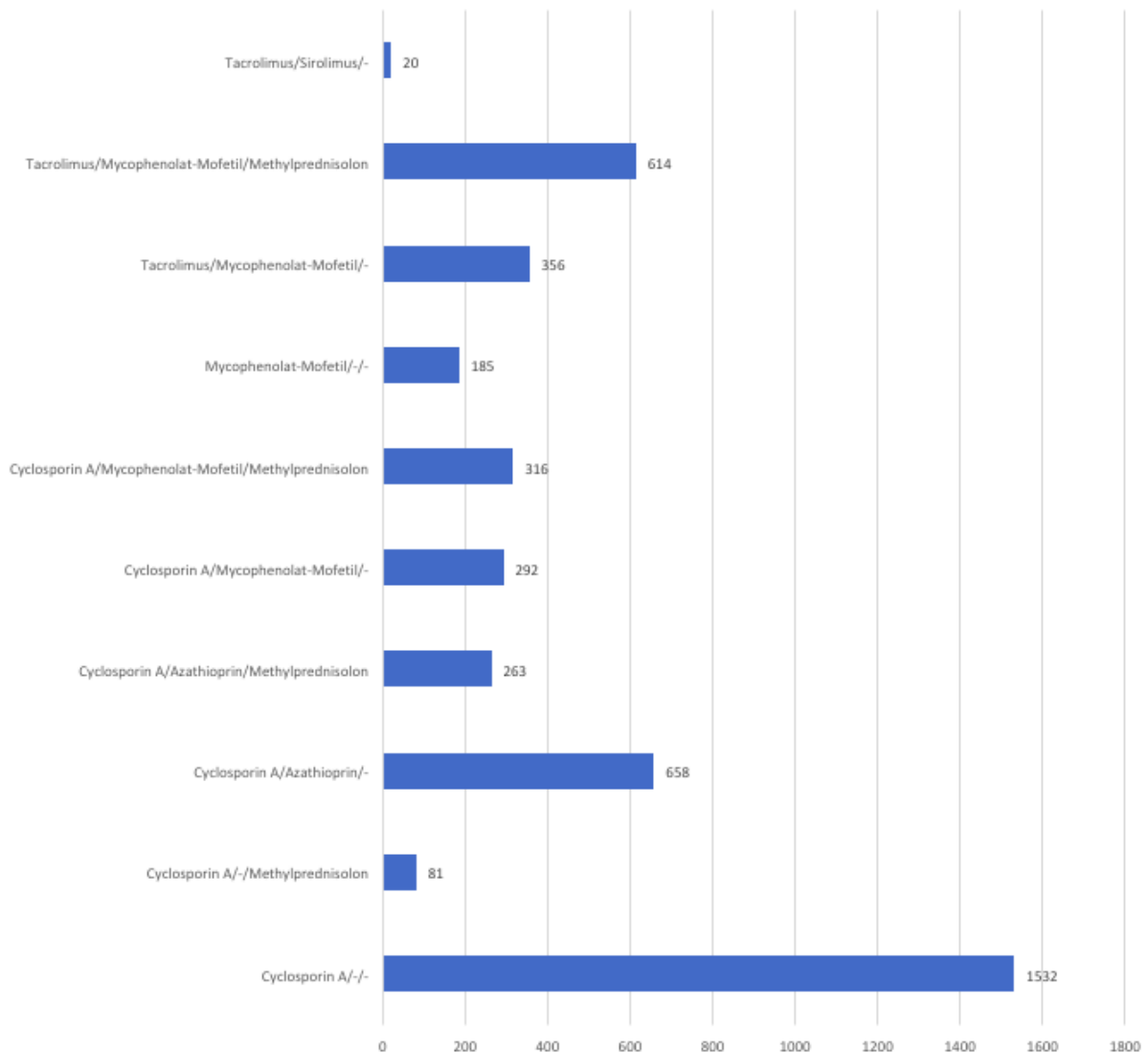
Das Patienten-Überleben nach LSP war bei keinem Induktionstherapeutikum signifikant überlegen.

Abbildung 87: Einfluss der Induktionstherapie auf das Patienten-Überleben nach Lebendspende ($p=0,897$)



3.9.2 Erhaltungstherapie

Abbildung 88: Gesamtüberblick der Erhaltungstherapie-Schemata



Formatierung: primäres Immunsuppressivum/sekundäres Immunsuppressivum/tertiäres Immunsuppression

Bei Nichtgabe oder Nichtrekonstruierbarkeit des Präparates aus Datenbank: -

4317 NTx wurden bei den Analysen berücksichtigt, die die Erhaltungstherapie anbelangen. Cyclosporin A war das am häufigsten benutzte Immunsuppressivum. Bei 3142 NTx wurde es als primäres Immunsuppressivum verwendet. Der zweite Calcineurin-Hemmer, Tacrolimus, wurde in 990 Fällen als primäres Immunsuppressivum verwendet.

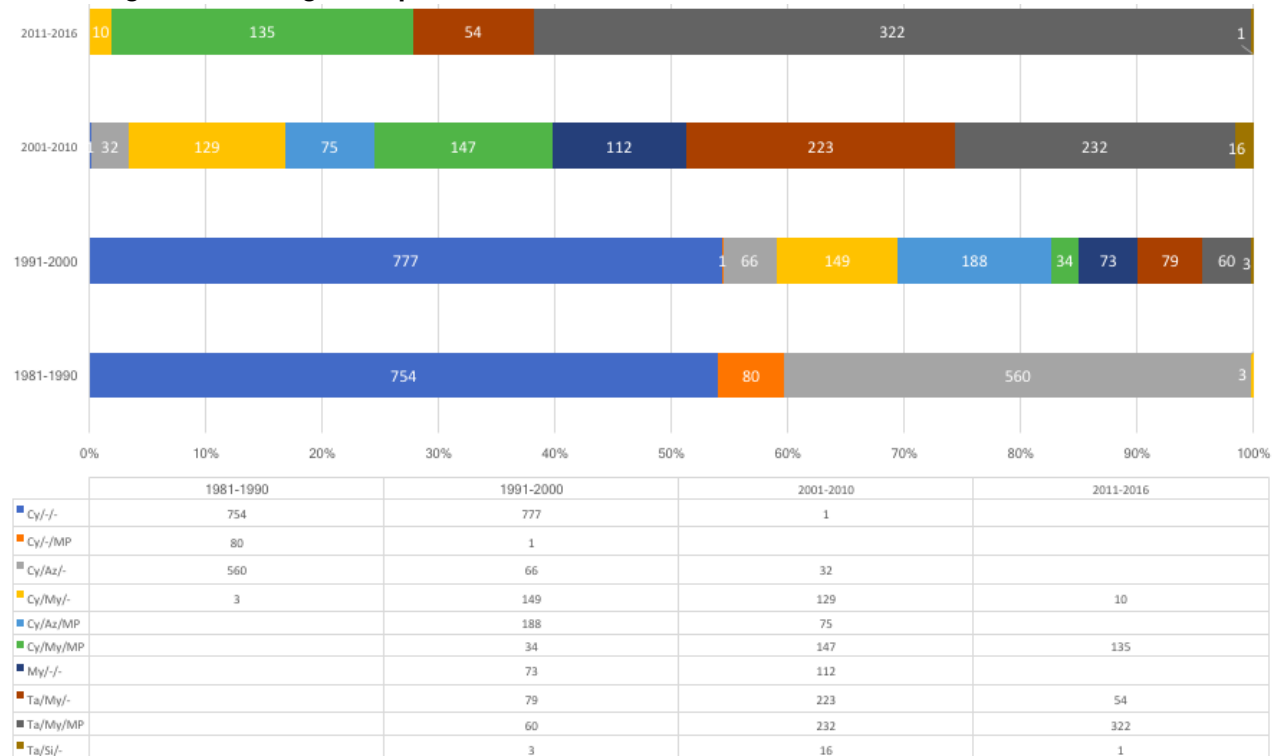
Abgesehen von Tacrolimus und Cyclosporin A wurde nur Mycophenolat-Mofetil als primäres Immunsuppressivum verwendet. Dies Mittel ist als einziges als primäres und sekundäres Immunsuppressivum vorgekommen. Azathioprin und

Ergebnisse

– bei neueren NTx – auch Sirolimus fanden Verwendung als sekundäres Immunsuppressivum.

Methylprednisolon wurde über den gesamten Zeitraum hinweg als einziges tertiäres Immunsuppressivum angewandt.

Abbildung 89: Erhaltungstherapie-Schemata über die Zeit



Die Immunsuppressiva unterlagen in ihrer Verwendungshäufigkeit und Kombination großen Veränderungen im Laufe der Zeit.

Cyclosporin A wurde als primäres Immunsuppressivum und Calcineurin-Hemmer der Wahl zwar konstant über den gesamten Zeitraum von 1981 bis 2016 verabreicht. Dabei unterlag es einer zunehmenden Verdrängung durch das erstmals 1994 in den USA zugelassene Tacrolimus. Dieser neuere Calcineurin-Hemmer wurde in der jüngsten Kohorte fast dreimal so häufig als primäres Immunsuppressivum angewandt wie das Calcineurin A.

Bei einer Analyse der sekundären Immunsuppressiva war auffällig, dass das Purinanalogon Azathioprin nach einer flächendeckenden Anwendung nach NTx im LMU Klinikum durch Mycophenolat-Mofetil ersetzt wurde. Dieses wurde interessanterweise bei entsprechenden Studien auch als primäres Immunsuppressivum getestet im Rahmen von Mycophenolat-Mofetil-Monotherapien.

Ergebnisse

Was das Transplantat-Überleben angeht, war die aus drei Präparaten bestehende Kombination aus einem Calcineurin-Inhibitor, Mycophenolat-Mofetil und Methylprednisolon allen anderen Kombinationen signifikant überlegen, mit Ausnahme der 20 NTx mit Tac/Siro-Therapie. Diese war bei Betrachtung des Transplantat-Überlebens zwar die stärkste Therapieform, jedoch war die Zahl der Probanden gering. Zwischen CyA/MMF/MP und Tac/MMF/MP gab es keine signifikanten Unterschiede Folgendes betreffend: in der Gesamtkohorte sowie nach PMSP oder LSP das Transplantat- beziehungsweise Patienten-Überleben betreffend.

Die Kombination aus Tacrolimus und Sirolimus war, was das Patienten-Überleben anging, die stärkste Kombination. Dennoch waren nur wenige direkte Vergleiche statistisch signifikant, was der geringen Fallzahl verschuldet ist.

Der Einfluss der verschiedenen Erhaltungstherapie-Schemata wirkte sich bei Transplantat- und Patienten-Überleben äußerst ähnlich aus. Mit Ausnahme der Analyse des Transplantat-Überlebens nach Lebendspende war Siro/Tac die Kombination mit dem besten Überleben, gefolgt von der Calcineurin-Inhibitor/MMF/MP-Kombination. Darauf folgte in den meisten Fällen CyA/Aza/MP als vierthbestes Therapieschema.

Ergebnisse

3.9.2.1 Einfluss der Erhaltungstherapie auf das Transplantat-Überleben (Gesamtkohorte)

Wie unter 3.9.2 bereits geschildert, war die Kombination aus Tacrolimus und Sirolimus, im Kontext des Kurz- und Langzeit-Transplantat-Überlebens, das überlegene Schema zur Erhaltungstherapie. Bis auf wenige Ausnahmen wiesen die Log-Rank-Tests für alle Vergleichskonstellationen signifikante Unterschiede auf.

Abbildung 90: Einfluss der Erhaltungstherapie auf das Transplantat-Überleben

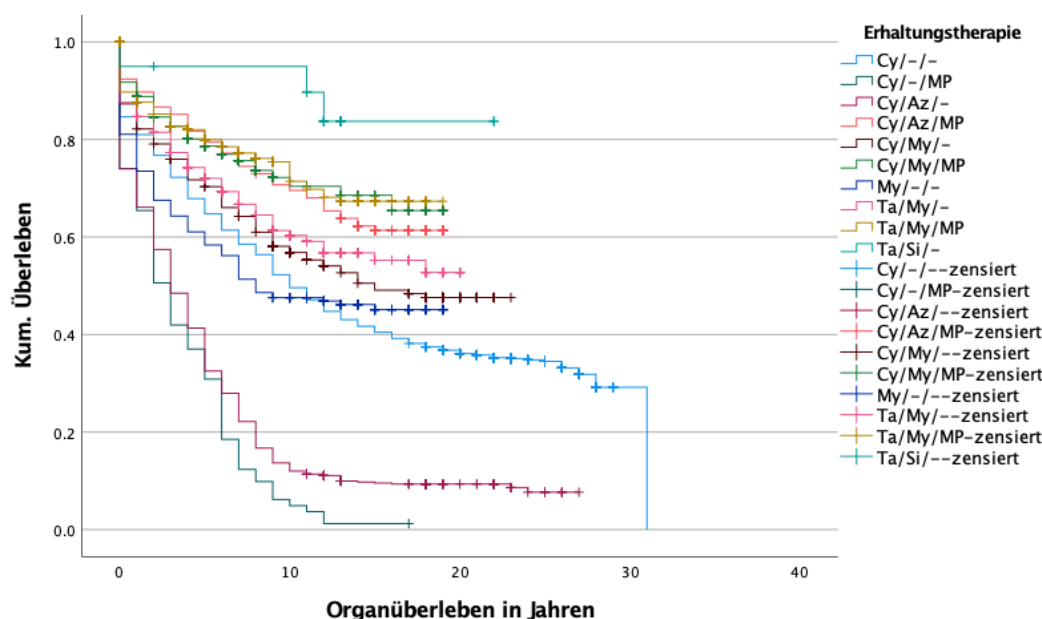


Tabelle 105: Einfluss der Erhaltungstherapie auf das Transplantat-Überleben

	1 Jahr	5 Jahre	15 Jahre
CyA/-/ (n=1532)	84,7%	67,9%	41,7%
CyA/-/MP (n=81)	74,1%	37,0%	-
CyA/Aza/- (n=658)	74,0%	41,3%	9,8%
CyA/Aza/MP (n=263)	92,4%	81,7%	62,3%
CyA/MMF/- (n=292)	87,3%	71,7%	50,6%
CyA/MMF/MP (n=316)	91,8%	80,1%	65,4%
MMF/-/ (n=185)	81,1%	61,1%	45,1%
Tac/MMF/- (n=356)	87,6%	74,3%	55,3%
Tac/MMF/MP (n=614)	89,7%	82,0%	-
Tac/Siro/- (n=20)	95,0%	89,7%	83,7%

Ergebnisse

Tabelle 106: Einfluss der Erhaltungstherapie auf das Transplantat-Überleben (Log-Rank-Test)

	Cy/-/-	Cy/-/MP	Cy/Az/-	Cy/Az/MP	Cy/My/-	Cy/My/MP	My/-/-	Ta/My/-	Ta/My/MP	Ta/Si/-
CyA/-/- (n=1532)		p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001	p=0,007	p<0,0001	p=0,835	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001
CyA/-/MP (n=81)	p<0,0001		p=0,032	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001
CyA/Aza/- (n=658)	p<0,0001	p=0,032		p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001
CyA/Aza/MP (n=263)	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001		p<0,0001	p=0,736	p<0,0001	p=0,033	p=0,398	p=0,082
CyA/MMF/- (n=292)	p=0,007	p<0,0001	p<0,0001	p=0,001		p<0,0001	p=0,089	p=0,318	p<0,0001	p=0,011
CyA/MMF/MP (n=316)	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001	p=0,736	p<0,0001		p<0,0001	p=0,016	p=0,756	p=0,126
MMF/-/- (n=185)	p=0,835	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001	p=0,089	p<0,0001		p=0,005	p<0,0001	p=0,003
Tac/MMF/- (n=356)	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001	p=0,033	p=0,318	p=0,016	p=0,005		p=0,002	p=0,020
Tac/MMF/MP (n=614)	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001	p=0,398	p<0,0001	p=0,756	p<0,0001	p=0,002		p=0,119
Tac/Siro/- (n=20)	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001	p=0,820	p=0,011	p=0,126	p=0,003	p=0,020	p=0,119	

Ergebnisse

3.9.2.2 Einfluss der Erhaltungstherapie auf das Transplantat-Überleben nach Postmortal-Spende

Wie unter 3.9.2 bereits geschildert, war die Kombination aus Tacrolimus und Sirolimus, im Hinblick auf das Kurz- und Langzeit-Transplantat-Überleben, das überlegene Schema zur Erhaltungstherapie. Bis auf wenige Ausnahmen wiesen die Log-Rank-Tests für alle Vergleichskonstellationen signifikante Unterschiede auf.

Abbildung 91: Einfluss der Erhaltungstherapie auf das Transplantat-Überleben nach Postmortal-Spende

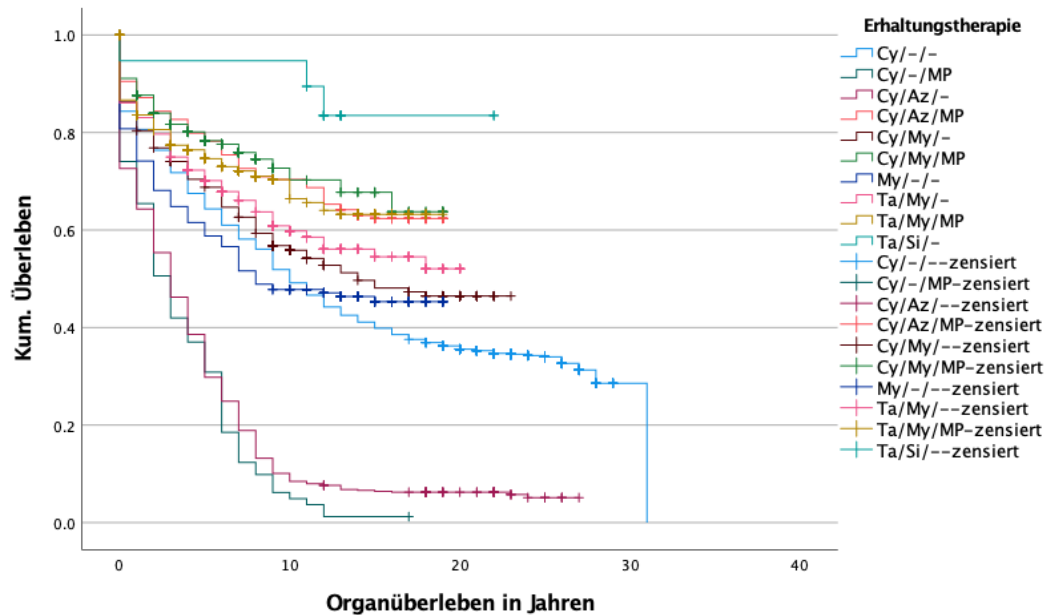


Tabelle 107: Einfluss der Erhaltungstherapie auf das Transplantat-Überleben nach Postmortal-Spende (Log-Rank-Test)

	Cy/-/-	Cy/-/MP	Cy/Aza/-	Cy/Az/MP	Cy/My/-	Cy/My/MP	My/-/-	Ta/My/-	Ta/My/MP	Ta/Si/-
CyA/-/- (n=1503)		p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001	p=0,007	p<0,0001	p=0,668	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001
CyA/-/MP (n=81)	p<0,0001		p=0,032	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001
CyA/Aza/- (n=614)	p<0,0001	P=0,187		p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001
CyA/Aza/MP (n=179)	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001		p=0,002	p=0,649	p<0,0001	p=0,048	p=0,805	p=0,094
CyA/MMF/- (n=222)	p=0,021	p<0,0001	p<0,0001	p=0,001		p<0,0001	p=0,203	p=0,304	p=0,005	p=0,010
CyA/MMF/MP (n=270)	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001	p=0,736	p<0,0001		p<0,0001	p=0,015	p=0,273	p=0,125
MMF/-/- (n=182)	p=0,668	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001	p=0,203	p<0,0001		p=0,016	p<0,0001	p=0,004
Tac/MMF/- (n=302)	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001	p=0,033	p=0,304	p=0,015	p=0,016		p=0,086	p=0,020
Tac/MMF/MP (n=413)	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001	p=0,398	p=0,005	p=0,273	p<0,0001	p=0,086		p=0,071
Tac/Siro/- (n=19)	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001	p=0,820	p=0,010	p=0,125	p=0,004	p=0,020	p=0,071	

Ergebnisse

3.9.2.3 Einfluss der Erhaltungstherapie auf das Transplantat-Überleben nach Lebendspende

Bei alleiniger Betrachtung der LSP konnte für kein Therapieschema bezüglich des Transplantat-Überlebens ein signifikanter Vorteil nachgewiesen werden.

Abbildung 92: Einfluss der Erhaltungstherapie auf das Transplantat-Überleben nach Lebendspende

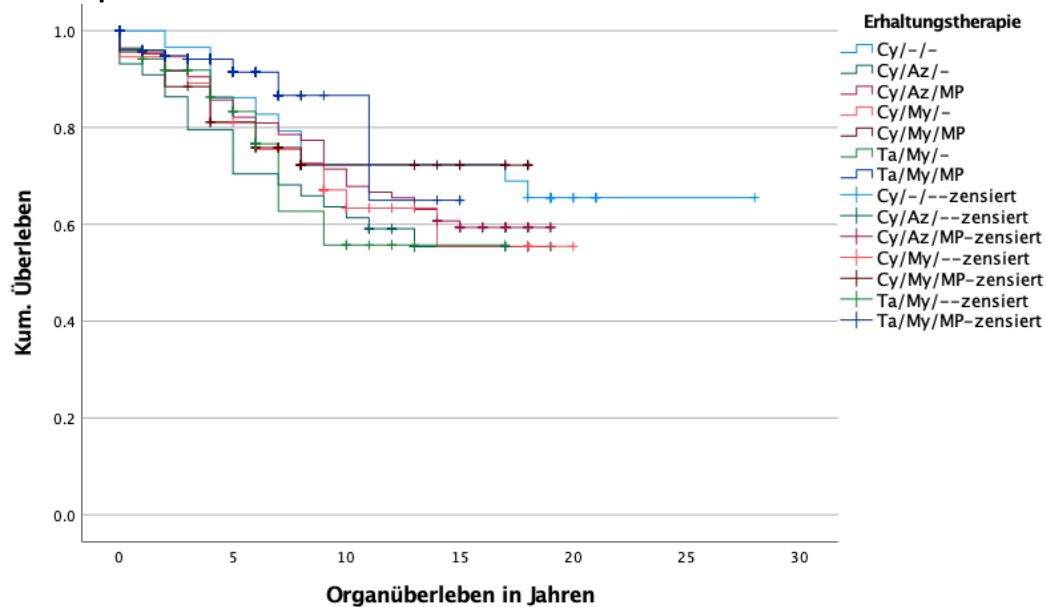


Tabelle 108: Einfluss der Erhaltungstherapie auf das Transplantat-Überleben nach Lebendspende (Log-Rank-Test)

	CyA/-/-	CyA/Aza/-	CyA/Aza/MP	CyA/MMF/-	CyA/MMF/MP	Tac/MMF/-	Tac/MMF/MP
CyA/-/- (n=29)		p=0,242	p=0,458	p=0,431	p=0,943	p=0,275	p=0,472
CyA/Aza/- (n=44)	p=0,242		p=0,416	p=0,692	p=0,278	p=0,727	p=0,004
CyA/Aza/MP (n=84)	p=0,458	p=0,416		p=0,688	p=0,822	p=0,484	p=0,079
CyA/MMF/- (n=37)	p=0,431	p=0,692	p=0,688		p=0,583	p=0,791	p=0,071
CyA/MMF/MP (n=46)	p=0,943	p=0,278	p=0,822	p=0,583		p=0,590	p=0,091
Tac/MMF/- (n=54)	p=0,275	p=0,727	p=0,484	p=0,791	p=0,590		p=0,050
Tac/MMF/MP (n=201)	p=0,472	p=0,004	p=0,079	p=0,071	p=0,091	p=0,050	

Ergebnisse

3.9.2.4 Einfluss der Erhaltungstherapie auf das Patienten-Überleben (Gesamtkohorte)

Wie unter 3.9.2 bereits geschildert, war die Kombination aus Tacrolimus und Sirolimus, was das Kurz- und Langzeit-Patienten-Überleben betrifft, das überlegene Schema zur Erhaltungstherapie. Bis auf wenige Ausnahmen wiesen die Log-Rank-Tests für alle Vergleichskonstellationen signifikante Unterschiede auf.

Abbildung 93: Einfluss der Erhaltungstherapie auf das Patienten-Überleben

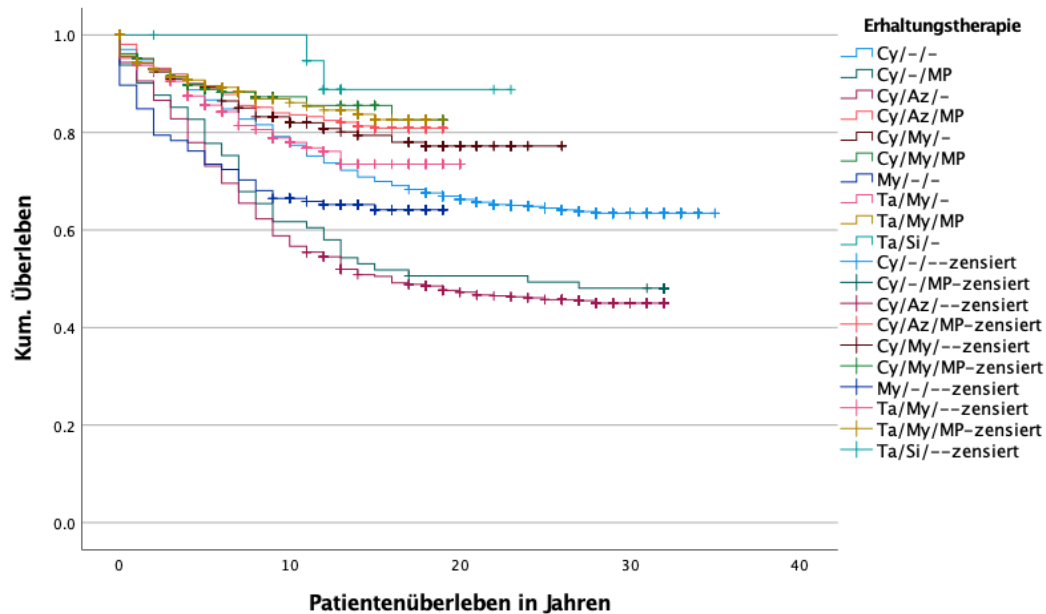


Tabelle 109: Einfluss der Erhaltungstherapie auf das Patienten-Überleben

	1 Jahr	5 Jahre	15 Jahre
CyA/-/- (n=1532)	97,1%	88,8%	70,9%
CyA/-/MP (n=81)	93,8%	82,7%	53,1%
CyA/Aza/- (n=658)	94,4%	78,0%	50,8%
CyA/Aza/MP (n=263)	98,1%	89,7%	81,3%
CyA/MMF/- (n=292)	95,5%	90,0%	79,4%
CyA/MMF/MP (n=316)	96,2%	89,8%	82,6%
MMF/-/- (n=185)	89,7%	76,2%	64,2%
Tac/MMF/- (n=356)	95,2%	87,5%	-
Tac/MMF/MP (n=614)	95,8%	90,8%	83,7%
Tac/Siro/- (n=20)	-	-	-

Ergebnisse

Tabelle 110: Einfluss der Erhaltungstherapie auf das Patienten-Überleben (Log-Rank-Test)										
	CyA/-/-	CyA/-/MP	CyA/Aza/-	CyA/Aza/MP	CyA/MMF/-	CyA/MMF/MP	MMF/-/-	Tac/MMF/-	Tac/MMF/MP	Tac/Siro/-
CyA/-/- (n=1532)		p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001	p=0,007	p=0,017	p=0,017	p=0,517	p=0,002	p=0,094
CyA/-/MP (n=81)	p<0,0001		p=0,551	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001	p=0,155	p<0,0001	p<0,0001	p=0,008
CyA/Aza/- (n=658)	p<0,0001	p=0,551		p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001	p=0,009	p<0,0001	p<0,0001	p=0,003
CyA/Aza/MP (n=263)	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001		p=0,461	p=0,562	p<0,0001	p=0,054	p=0,568	p=0,376
CyA/MMF/- (n=292)	p=0,007	p<0,0001	p<0,0001	p=0,461		p=0,292	p<0,0001	p=0,210	p=0,250	p=0,279
CyA/MMF/MP (n=316)	p=0,017	p<0,0001	p<0,0001	p=0,562	p=0,292		p<0,0001	p=0,042	p=0,965	p=0,445
MMF/-/- (n=185)	p=0,017	p=0,155	p=0,009	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001		p=0,005	p<0,0001	p=0,029
Tac/MMF/- (n=356)	p=0,517	p<0,0001	p<0,0001	p=0,053	p=0,210	p=0,042	p=0,005		p=0,014	p=0,134
Tac/MMF/MP (n=614)	p=0,002	p<0,0001	p<0,0001	p=0,568	p=0,250	p=0,965	p<0,0001	p=0,014		p=0,453
Tac/Siro/- (n=20)	p=0,094	p=0,008	p=0,003	p=0,376	p=0,279	p=0,445	p=0,029	p=0,134	p=0,453	

Ergebnisse

3.9.2.5 Einfluss der Erhaltungstherapie auf das Patienten-Überleben nach Postmortal-Spende

Wie unter 3.9.2 bereits geschildert, war die Kombination aus Tacrolimus und Sirolimus, im Hinblick auf das Kurz- und Langzeit-Patienten-Überleben, das überlegene Schema zur Erhaltungstherapie. Bis auf wenige Ausnahmen wiesen die Log-Rank-Tests für alle Vergleichskonstellationen signifikante Unterschiede auf.

Abbildung 94: Einfluss der Erhaltungstherapie auf das Patienten-Überleben nach Postmortal-Spende

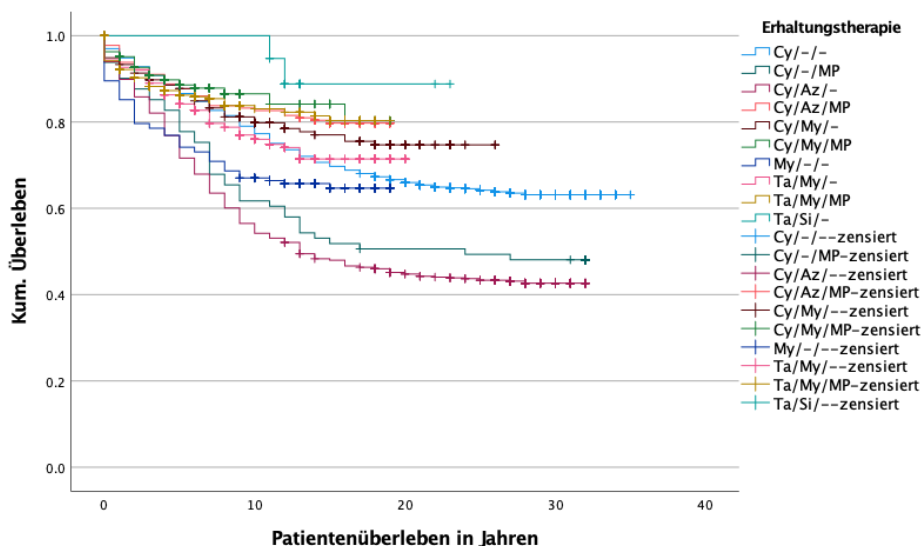


Tabelle 111: Einfluss der Erhaltungstherapie auf das Patienten-Überleben nach Postmortal-Spende (Log-Rank-Test)

	CyA/-/-	CyA/-/MP	CyA/Aza/-	CyA/Aza/MP	CyA/MF/-	CyA/MF/MP	MMF/-/-	Tac/MMF/-	Tac/MMF/MP	Tac/Siro/-
CyA/-/- (n=1503)		p=0,002	p<0,0001	p=0,004	p=0,061	p=0,068	p=0,033	p=0,998	p=0,065	p=0,095
CyA/-/MP (n=81)	p=0,002		p=0,551	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001	p=0,130	p=0,002	p<0,0001	p=0,009
CyA/Aza/- (n=614)	p<0,0001	p=0,315		p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001	p=0,002
CyA/Aza/MP (n=179)	p=0,004	p<0,0001	p<0,0001		p=0,340	p=0,560	p<0,0001	p=0,061	p=0,995	p=0,349
CyA/MF/- (n=255)	p=0,061	p<0,0001	p<0,0001	p=0,340		p=0,226	p=0,004	p=0,281	p=0,437	p=0,214
CyA/MF/MP (n=270)	p=0,068	p<0,0001	p<0,0001	p=0,560	p=0,226		p<0,0001	p=0,038	p=0,376	p=0,367
MMF/-/- (n=182)	p=0,033	p=0,130	p<0,0001	p<0,0001	p=0,004	p<0,0001		p=0,042	p<0,0001	p=0,036
Tac/MMF/- (n=302)	p=0,998	p=0,002	p<0,0001	p=0,061	p=0,281	p=0,038	p=0,042		p=0,067	p=0,104
Tac/MMF/MP (n=413)	p=0,065	p<0,0001	p<0,0001	p=0,995	p=0,437	p=0,376	p<0,0001	p=0,067		p=0,352
Tac/Siro/- (n=19)	p=0,095	p=0,009	p=0,002	p=0,349	p=0,214	p=0,367	p=0,036	p=0,104	p=0,352	

Ergebnisse

3.9.2.6 Einfluss der Erhaltungstherapie auf das Patienten-Überleben nach Lebendspende

Das Patienten-Überleben nach LSP war bei keinem Therapieschema signifikant überlegen.

Abbildung 95: Einfluss der Erhaltungstherapie auf das Patienten-Überleben nach Lebendspende

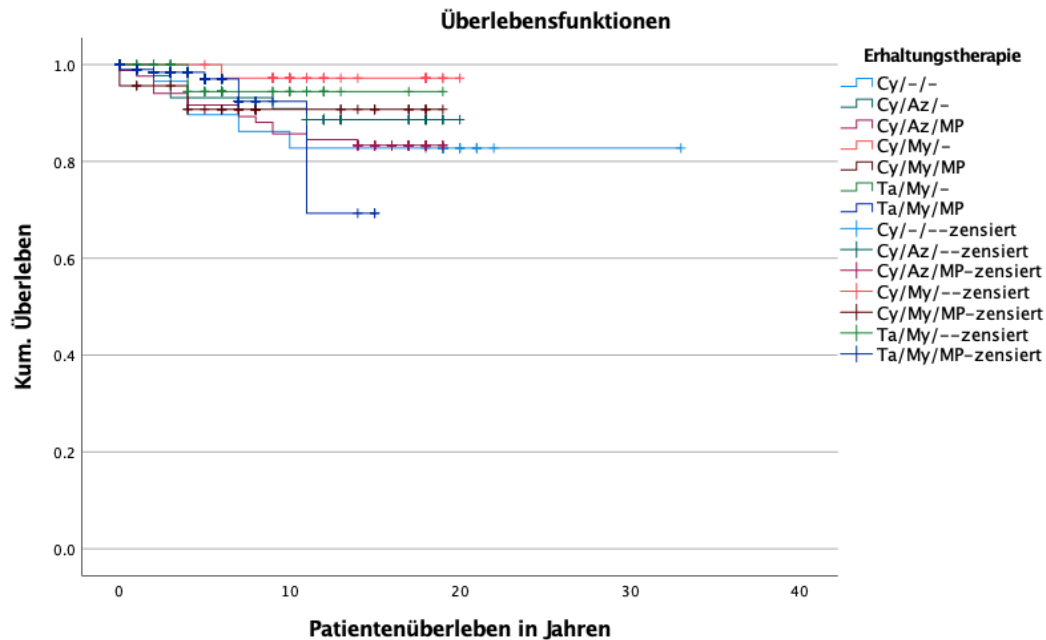


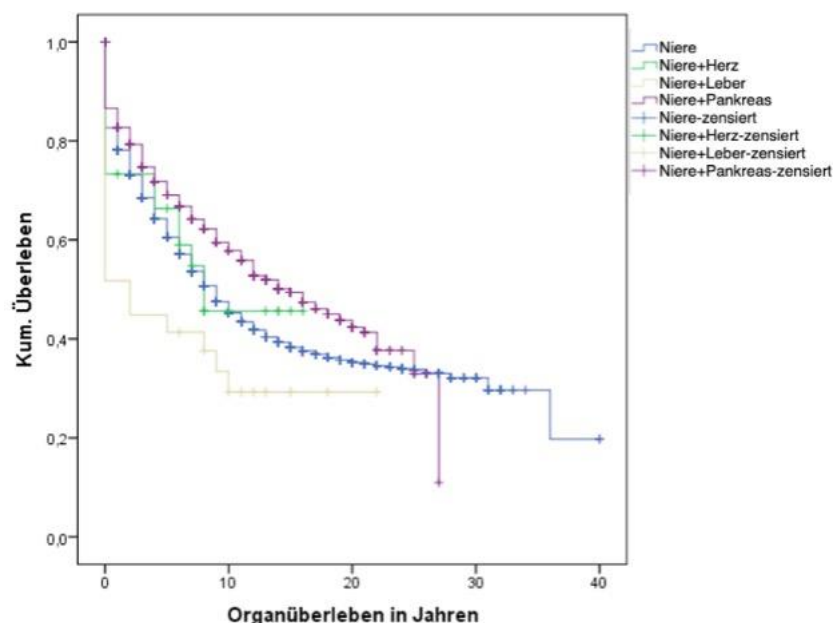
Tabelle 112: Einfluss der Erhaltungstherapie auf das Patienten-Überleben nach Lebendspende (Log-Rank-Test)							
	CyA/-/-	CyA/Aza/-	CyA/Aza/ MP	CyA/MM F/-	CyA/MM F/MP	Tac/MM F/-	Tac/MMF/ MP
CyA/-/ (n=29)		p=0,483	p=0,949	p=0,051	p=0,486	p=0,214	p=0,473
CyA/Aza/ (n=44)	p=0,483		p=0,462	p=0,179	p=0,958	p=0,474	p=0,990
CyA/Aza/ MP (n=84)	p=0,949	p=0,462		p=0,051	p=0,559	p=0,215	p=0,236
CyA/MMF/ - (n=37)	p=0,051	p=0,179	p=0,051		p=0,214	p=0,509	p=0,118
CyA/MMF/ MP (n=46)	p=0,486	p=0,958	p=0,559	p=0,214		p=0,406	p=0,528
Tac/MMF/- (n=54)	p=0,214	p=0,474	p=0,215	p=0,509	p=0,406		p=0,620
Tac/MMF/ MP (n=201)	p=0,473	p=0,990	p=0,236	p=0,118	p=0,528	p=0,620	

Ergebnisse

3.10 Vergleich zwischen singulären Nierentransplantationen und Multiorgan-Transplantationen

3.10.1 Vergleich des Transplantat-Überlebens von singulären Nierentransplantationen und Multiorgan-Transplantationen

Abbildung 96: Vergleich des Transplantat-Überlebens von singulären Nierentransplantationen und Multiorgan-Transplantationen



Das Transplantat-Überleben von Nieren-Pankreas-Transplantationen war signifikant länger als das von reinen Nierentransplantationen. Die 545 Nieren-Pankreas-Transplantationen hatten das beste Resultat mit einem durchschnittlichen 15-Jahres-Überleben der Transplantate von 50,1 Prozent.

Tabelle 113: Vergleich des Transplantat-Überlebens von singulären Nierentransplantationen und Multiorgan-Transplantationen (Log-Rank-Test)				
	Niere	Niere + Herz	Niere + Leber	Niere + Pankreas
Niere (n=4404)		p=0,890	p=0,040	p<0,0001
Niere + Herz (n=30)	p=0,890		p=0,183	p=0,287
Niere + Leber (n=29)	p=0,040	p=0,183		p<0,0001
Niere + Pankreas (n=545)	p<0,0001	p=0,287	p<0,0001	

Tabelle 114: Vergleich des Transplantat-Überlebens von singulären Nierentransplantationen und Multiorgan-Transplantationen			
	1 Jahr	5 Jahre	15 Jahre
Niere (n=4404)	82,7%	64,3%	39,3%
Niere + Herz (n=30)	73,3%	66,3%	-
Niere + Leber (n=29)	51,7%	41,4%	-
Niere + Pankreas (n=545)	86,6%	71,8%	50,1%

Ergebnisse

3.10.2 Vergleich des Patienten-Überlebens von singulären Nierentransplantationen und Multiorgan-Transplantationen

Die Nieren-Leber-Transplantationen sind den singulären NTx und Nieren-Pankreas-Transplantationen signifikant unterlegen.

Abbildung 97: Vergleich des Patienten-Überlebens von singulären Nierentransplantationen und Multiorgan-Transplantationen

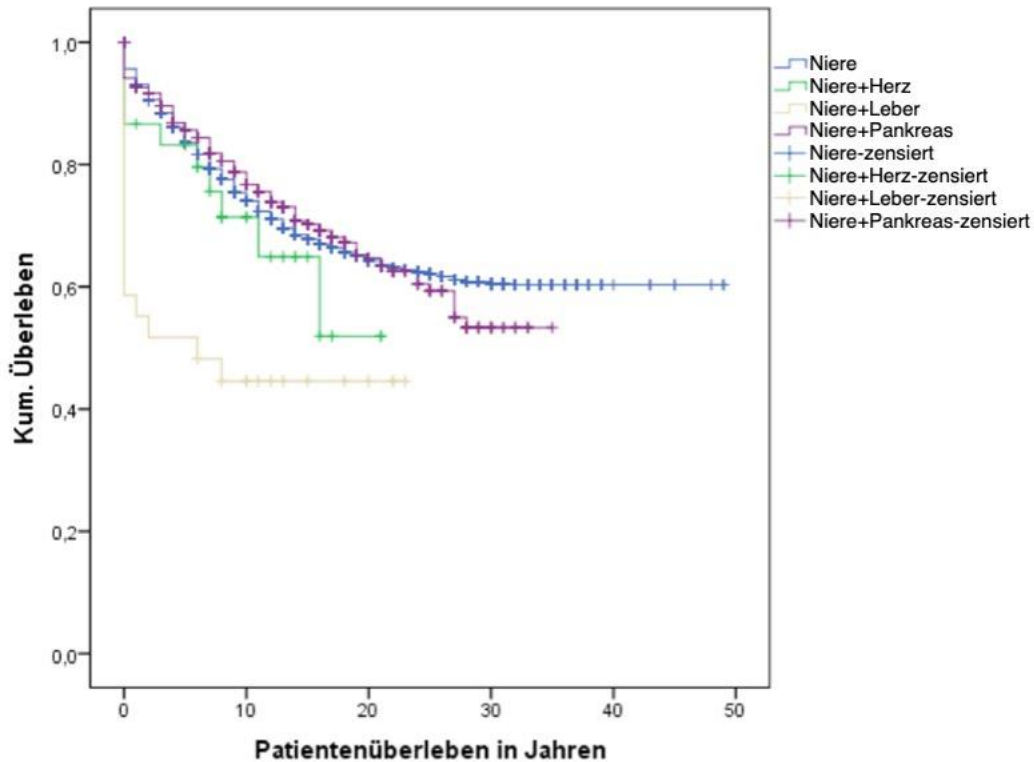


Tabelle 115: Vergleich des Patienten-Überlebens von singulären Nierentransplantationen und Multiorgan-Transplantationen

	1 Jahr	5 Jahre	15 Jahre
Niere (n=4404)	95,7%	86,1%	68,5%
Niere + Herz (n=30)	86,7%	-	-
Niere + Leber (n=29)	58,6%	-	-
Niere + Pankreas (n=545)	94,1%	86,9%	70,8%

Tabelle 116: Vergleich des Patienten-Überlebens von singulären Nierentransplantationen und Multiorgan-Transplantationen (Log-Rank-Test)

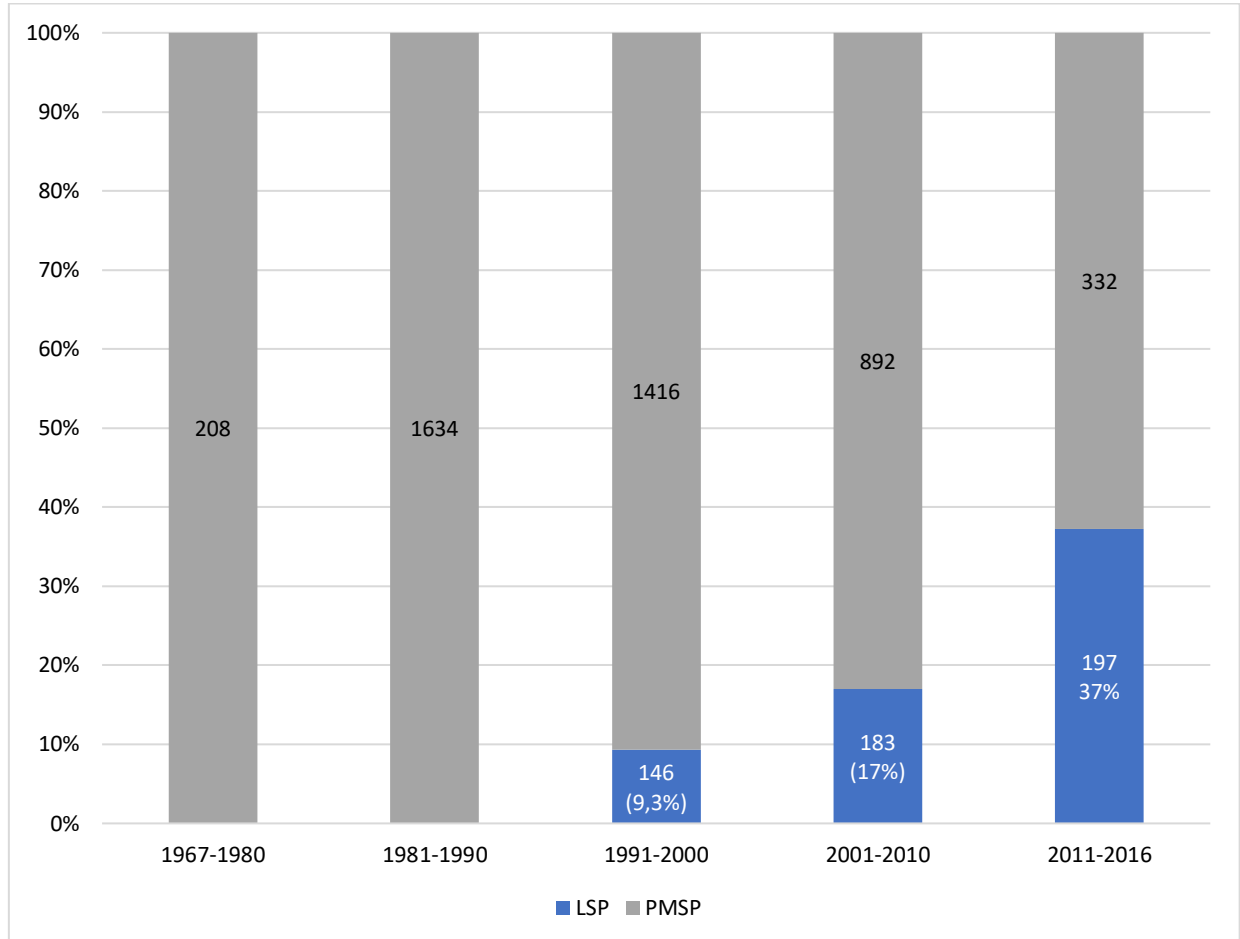
	Niere	Niere + Herz	Niere + Leber	Niere + Pankreas
Niere (n=4404)		p=0,396	p<0,0001	p=0,768
Niere + Herz (n=30)	p=0,396		p=0,083	p=0,259
Niere + Leber (n=29)	p<0,0001	p=0,083		p<0,0001
Niere + Pankreas (n=545)	p=0,768	p=0,259	p<0,0001	

Ergebnisse

3.11 Vergleich zwischen Lebendspenden-Nierentransplantationen und Postmortal-Spenden-Transplantationen

3.11.1 Entwicklung des Anteils der Nierentransplantationen nach Lebendspenden über die Zeit

Abbildung 98: Entwicklung des Anteils der Nierentransplantationen nach Lebendspenden über die Zeit



Der Anteil der LSP an den NTx ist im Laufe der Zeit kontinuierlich gestiegen: von 9,3 Prozent zwischen 1991 bis 2000 auf 37,0 Prozent zwischen 2011 und 2016.

3.11.2 Vergleich der Einflussfaktoren

Tabelle 117: Vergleich Lebend- und Postmortal-Spenden-Transplantationen			
	Postmortal-Spenden	Lebendspenden	
Anzahl	4481	527	
Spenderalter	44,3 ± 18,86	53,51 ± 11,0	p<0,0001
Empfängeralter	44,59 ± 13,91	42,8 ± 15,12	p<0,0001
Immunisierungsgrad	12,43 ± 0,25	6,82 ± 0,2	p<0,0001
Kalte Ischämie-Zeit	20,52 ± 8,77	1,51 ± 0,97	p<0,0001
Anzahl HLA Gesamt-Mismatches	2,62 ± 1,66	3,19 ± 1,56	p<0,0001
Anzahl HLA-A Mismatches	0,86 ± 0,713	0,94 ± 0,67	p=0,007
Anzahl HLA-B Mismatches	1,04 ± 0,75	1,2 ± 0,67	p<0,0001
Anzahl HLA-DR Mismatches	0,71 ± 0,74	1,05 ± 0,66	p<0,0001

Das Spenderalter war bei LSP mit 53,5 Jahren im Durchschnitt um 9 Jahre höher als bei PMSP mit 44,3 Jahren. Dagegen liegt das Empfängeralter mit 42,8 Jahren fast um 2 Jahre niedriger. Der durchschnittliche Immunisierungsgrad war bei PMSP fast doppelt so hoch wie bei LSP. Auch die kalte Ischämie-Zeit war mit 20,5 Stunden höher als bei LSP mit durchschnittlich 1,5 Stunden. Die Zahl der Mismatches fiel jedoch insgesamt bei den LSP signifikant höher aus als bei den PMSP.

Ergebnisse

3.11.3 Vergleich des Transplantat- und Patienten-Überlebens nach Lebendspende und Postmortal-Spende

3.11.3.1 Vergleich des Transplantat-Überlebens nach Lebend- und Postmortal-Spende

Abbildung 99: Vergleich des Transplantat-Überlebens nach Lebend- und Postmortal-Spende ($p < 0,0001$)

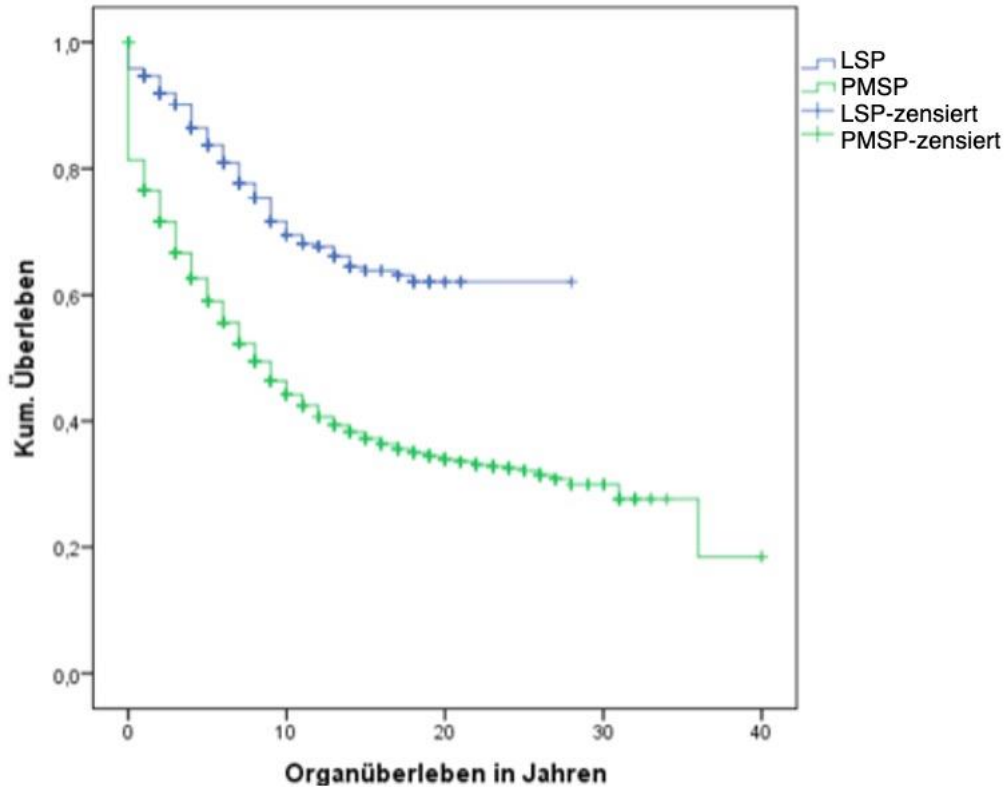


Tabelle 118: Vergleich des Transplantat-Überlebens nach Lebend- und Postmortal-Spende

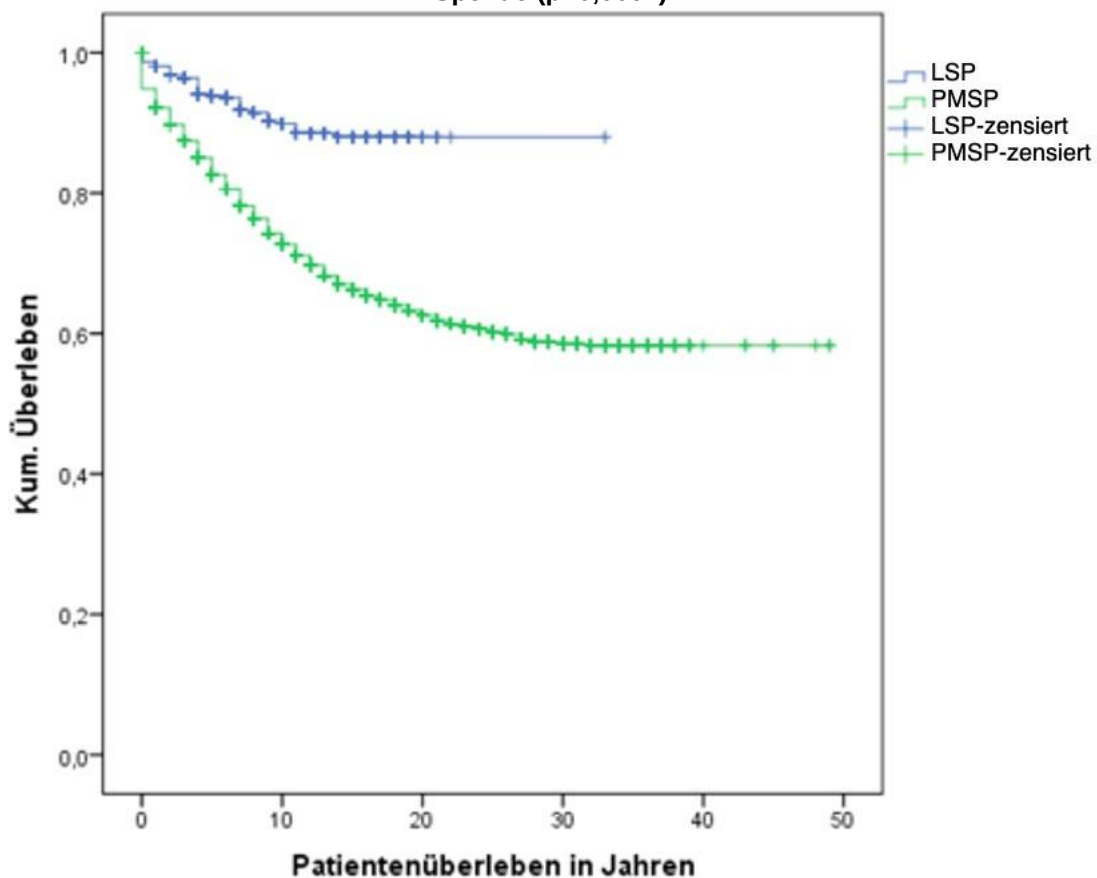
	1 Jahr	3 Jahre	5 Jahre	10 Jahre	15 Jahre
Lebendspende (n=527)	95,8%	91,9%	86,5%	71,7%	64,5%
Postmortal-Spende (n=4481)	81,3%	71,6%	62,6%	46,4%	38,2%

Es war ein signifikanter Unterschied ($p < 0,0001$) im Organ-Überleben von Postmortal- und Lebendspenden festzustellen. Es wurden 527 NTx mit Lebendspendern und 4481 NTx mit Postmortal-Spendern berücksichtigt. Das durchschnittliche Spenderalter der Lebendspenden betrug $53,51 \pm 11,0$ und das der postmortalen Spenden $44,3 \pm 18,86$. Das durchschnittliche Empfänger-Alter betrug bei den Lebendspenden $42,8 \pm 15,12$ und das der postmortalen Spenden $44,59 \pm 13,91$.

Ergebnisse

3.11.3.2 Vergleich des Patienten-Überlebens nach Lebend- und Postmortal-Spende

Abbildung 100: Vergleich des Patienten-Überlebens nach Lebend- und Postmortal-Spende ($p < 0,0001$)



Patienten, die eine Lebendspende erhielten, lebten signifikant ($p < 0,0001$) länger als jene, die Postmortal-Spenden erhielten. Hierbei wurden 527 NTx mit Lebendspendern und 4481 NTx mit Postmortal-Spendern berücksichtigt. Das durchschnittliche Spenderalter der Lebendspenden betrug $53,51 \pm 11,0$ und das der postmortalen Spenden $44,3 \pm 18,86$. Das durchschnittliche Empfänger-Alter betrug bei den Lebendspenden $42,8 \pm 15,12$ und das der postmortalen Spenden $44,59 \pm 13,91$.

Tabelle 119: Vergleich des Patienten-Überlebens nach Lebend- und Postmortal-Spende

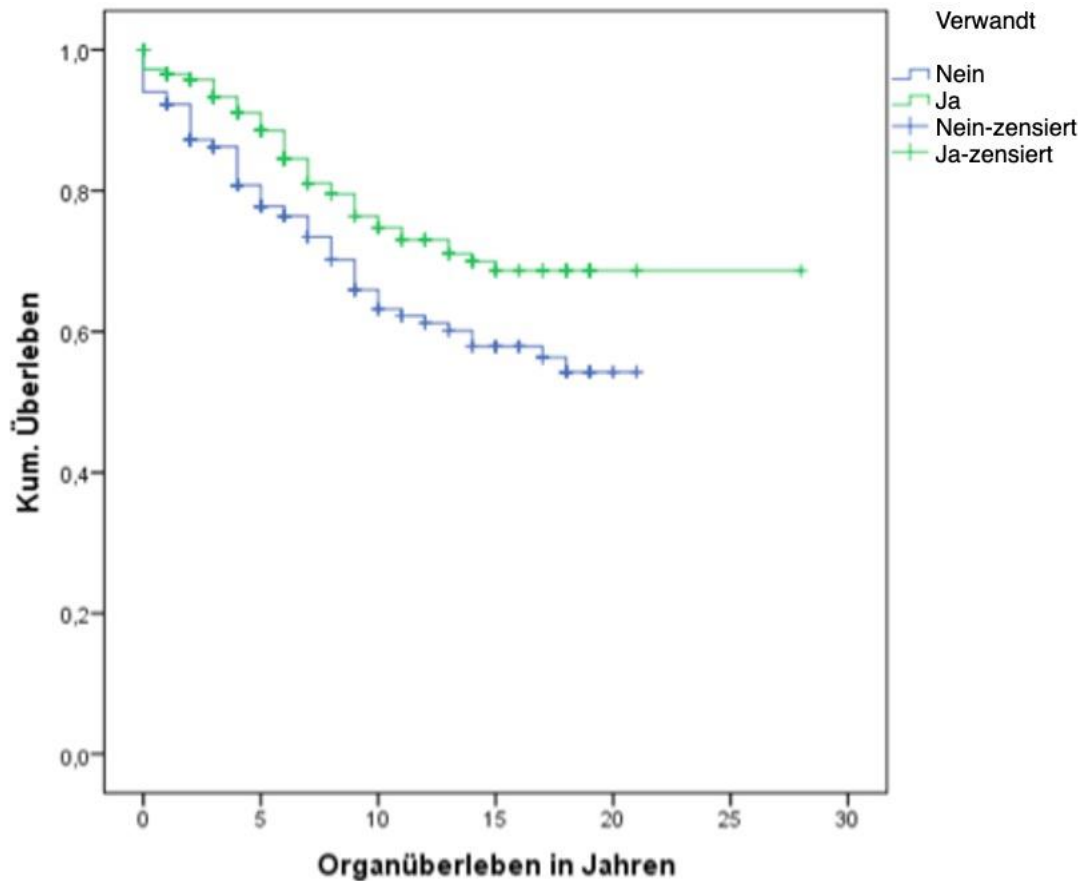
	1 Jahr	3 Jahre	5 Jahre	10 Jahre	15 Jahre
Lebendspende (n=527)	98,7%	96,8%	94,2%	90,3%	88,0%
Postmortal-Spende (n=4481)	94,8%	89,8%	85,1%	74,2%	67,0%

Ergebnisse

3.11.4 Einfluss der Verwandtschaft auf das Transplantat- und das Patienten-Überleben

3.11.4.1 Einfluss der Verwandtschaft auf das Transplantat-Überleben nach Lebendtransplantation

Abbildung 101: Einfluss der Verwandtschaft auf das Transplantat-Überleben nach Lebendtransplantation ($p < 0,004$)



Das Transplantat-Überleben nach LSP von Verwandten ist gegenüber den nichtverwandten Spendern signifikant überlegen. Das 15-Jahres-Überleben beträgt bei verwandten Spendern und Empfängern 70 Prozent und bei Nichtverwandten 57,9 Prozent

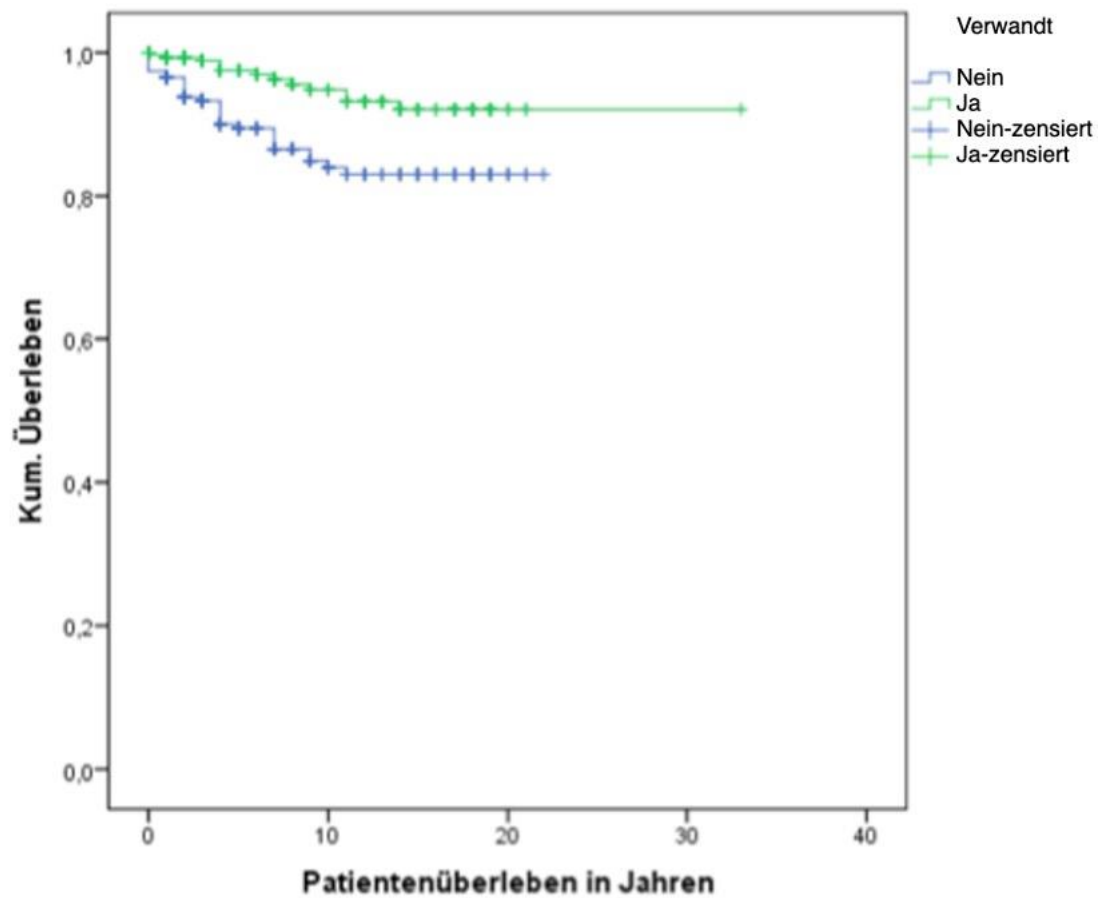
Tabelle 120: Einfluss der Verwandtschaft auf das Transplantat-Überleben nach Lebendtransplantation

	1 Jahr	3 Jahre	5 Jahre	10 Jahre	15 Jahre
Nichtverwandte (n=234)	94,0%	87,2%	80,8%	65,9%	57,9%
Verwandte (n=292)	97,3%	95,8%	91,1%	76,4%	70,0%

Ergebnisse

3.11.4.2 Einfluss der Verwandtschaft auf das Patienten-Überleben nach Lebendtransplantation

Abbildung 102: Einfluss der Verwandtschaft auf das Patienten-Überleben nach Lebendtransplantation ($p < 0,0001$)



Das Patienten-Überleben nach LSP von Verwandten ist gegenüber den nichtverwandten Spendern signifikant überlegen. So beträgt das 10-Jahres-Überleben der Patienten bei verwandten Spendern 94,8 Prozent und bei nichtverwandten Spendern 84,9 Prozent.

Tabelle 121: Einfluss der Verwandtschaft auf das Patienten-Überleben nach Lebendtransplantation

	1 Jahr	3 Jahre	5 Jahre	10 Jahre	15 Jahre
Nichtverwandte (n=234)	97,4%	93,8%	90,0%	84,9%	-
Verwandte (n=292)	99,7%	98,9%	97,5%	94,8%	92,1%

Ergebnisse

3.12 Multivarianz-Analyse

3.12.1 Transplantat-Überleben

Tabelle 122: Multivarianz-Analyse der Einflussfaktoren auf das Transplantat-Überleben				
Kovariaten	Referenzkategorie (bei kategorialen Kovariaten)	Vergleichskategorie (bei kategorialen Kovariaten)	HR (95% KI)	Signifikanz
LSP/PMSP	PMSP	LSP	0,510 (0,402-0,647)	p<0.001
Kohorte	2011-2016			p<0.001 (global)
		1967-1980	5,729 (1,252-26,215)	p=0.024
		1981-1990	2,835 (2,010-4,000)	p<0.001
		1991-2000	1,687 (1,246-2,282)	p<0.001
		2001-2010	1,405 (1,059-1,863)	p=0.018
Einfach-/MehrfachTx	MehrfachTx	EinfachTx	0,783 (0,703-0,873)	p<0.001
Spenderalter	76-86 Jahre			p<0.001 (global)
		1-15 Jahre	0,579 (0,356-0,941)	p=0.028
		16-30 Jahre	0,561 (0,380-0,828)	p=0.004
		31-45 Jahre	0,644 (0,441-0,939)	p=0.022
		46-60 Jahre	0,800 (0,554-1,155)	p=0.234
		61-75 Jahre	0,973 (0,674-1,405)	p=0.883
Patientenalter	61-78 Jahre			p=0.001 (global)
		0-20 Jahre	0,840 (0,662-1,065)	p=0.151
		21-40 Jahre	0,736 (0,636-0,852)	p<0.001
		41-60 Jahre	0,743 (0,715-0,937)	p=0.004
Immunisierung	Nichtimmunisiert (PRA 0%)	Immunisiert (PRA 1-100%)	1,193 (0,912-1,561)	p<0.001
	PRA 85-100%			p<0.001 (global)
		PRA 0-5%	0,586 (0,421-0,816)	p=0.002
		PRA 5-85%	0,702 (0,569-0,867)	p<0.001
Kalte Ischämie-Zeit	Über 40 Stunden			p=0.008
		0-10 Stunden	0,650 (0,478-0,884)	p=0.006
		10-20 Stunden	0,676 (0,508-0,901)	p=0.007
		20-30 Stunden	0,784 (0,595-1,033)	p=0.084
		30-40 Stunden	0,789 (0,591-1,053)	p=0.108
Gesamt-Mismatches			1,101 (1,072-1,130)	p<0.001
Induktionstherapie	Mit Induktionstherapie	Ohne Induktionstherapie	1,151 (0,920-1,441)	p=0.218
Erhaltungstherapie	Tac/Siro			p<0,001 (global)
		CyA/MP	2,663 (0,847-8,370)	p=0.094
		CyA/Aza	5,284 (1,649-16,930)	p=0.005
		CyA/Aza/MP	4,806 (1,528-15,116)	p=0.007
		CyA/MMF/MP	2,845 (0,904-8,949)	p=0.074
		CyA	1,461 (0,453-4,711)	p=0.526

Ergebnisse

		MMF/MP	2,770 (0,871-8,815)	p=0.084
		Tac/MMF/MP	2,238 (0,713-7,024)	p=0.167
Spender-Geschlecht	Weiblich	Männlich	1,009 (0,920-1,106)	p=0.853
Empfänger-Geschlecht	Weiblich	Männlich	1,235 (1,127-1,353)	p<0.001
Spender- und Empfänger-Geschlecht	Selbe Geschlechter	Unterschiedliche Geschlechter	1,038 (0,947-1,137)	p=0.429

Mit Ausnahme des Spender-Geschlechts, der Durchführung einer Induktionstherapie und der Gleichheit beziehungsweise Ungleichheit des Empfänger- und Spender-Geschlechts hatten alle in der Tabelle aufgeführten Faktoren einen signifikanten Einfluss auf das Transplantat-Überleben. Die Hazard-Ratio für ein Transplantat-Versagen nach LSP lag im Vergleich zur PMSP bei 0,510.

Mit jeder jüngeren Kohorte sank das Risiko für ein Transplantat-Versagen. So war das Risiko für ein Transplantat-Versagen von 1967-1980 im Vergleich zur jüngsten Kohorte (2011-2016) um das 4,729-Fache erhöht. Einfachtransplantierte hatten ein um 21 Prozent niedrigeres Risiko im Vergleich zu Mehrfachtransplantierten. Mit steigendem Spenderalter stieg das Risiko für ein Transplantat-Versagen. Bei Betrachtung des Patientenalters schnitten die Patienten von 21 bis 60 im Vergleich zu den Jüngeren und Älteren am besten ab. Die Immunisierung erhöhte einerseits für sich als dichotomisierte Kategorie bei Vorhandensein das Risiko und zeigte außerdem mit steigendem PRA-Wert ein erhöhtes Risiko. Die nach steigender Anzahl der Stunden an kalter Ischämie-Zeit sortieren Tx zeigten ein ansteigendes Risiko für ein Transplantat-Versagen. Mit jedem HLA-Mismatch stieg das Risiko für ein Transplantat-Versagen um 10,1 Prozent. Das Erhaltungstherapie-Schema Tacrolimus + Sirolimus war mit dem besten Transplantat-Überleben verbunden. Das weibliche Geschlecht als Tx-Empfänger brachte ein um 23,5 Prozent niedrigeres Risiko für ein Transplantat-Versagen mit sich.

Ergebnisse

3.12.2 Patienten-Überleben

Tabelle 123: Multivarianz-Analyse der Einflussfaktoren auf das Patienten-Überleben				
Kovariaten	Referenzkategorie (bei kategorialen Kovariaten)	Vergleichskategorie (bei kategorialen Kovariaten)	HR (95% KI)	Signifikanz
LSP/PMSP	PMSP	LSP	0,397 (0,273-0,576)	P<0,001
Kohorte	2011-2016			p=0,028 (global)
		1967-1980	3,671 (0,423-31,865)	p=0.238
		1981-1990	1,660 (1,034-2,666)	p=0.036
		1991-2000	1,248 (0,820-1,901)	p=0,301
		2001-2010	1,019 (0,688-1,508)	p=0.925
Einfach- /MehrfachTx	MehrfachTx	EinfachTx	0,707 (0,610-0,821)	p<0.001
Spenderalter	76-86 Jahre			p=0.527 (global)
		1-15 Jahre	0,698 (0,346-1,410)	p=0.316
		16-30 Jahre	0,912 (0,541-1,537)	p=0.730
		31-45 Jahre	0,840 (0,503-1,401)	p=0.504
		46-60 Jahre	0,993 (0,604-1,633)	p=0.979
		61-75 Jahre	1,100 (0,671-1,802)	p=0.705
Patientenalter	61-78 Jahre			p<0.001
		0-20 Jahre	0,188 (0,120-0,293)	p<0.001
		21-40 Jahre	0,313 (0,259-0,378)	p<0.001
		41-60 Jahre	0,658 (0,561-0,773)	p<0.001
Immunisierung	Nichtimmunisiert (PRA 0%)	Immunisiert (PRA 1-100%)	1,169 (0,833-1,640)	p=0.366
	PRA 85-100%			p=0,209 (global)
		PRA 0-5%	1,554 (0,953-2,533)	p=0.077
		PRA 5-85%	1,282 (0,884-1,859)	p=0.191
Kalte Ischämie-Zeit	Über 40 Stunden			p=0.073 (global)
		0-10 Stunden	1,194 (0,751-1,897)	p=0,453
		10-20 Stunden	1,143 (0,741-1,764)	p=0,545
		20-30 Stunden	1,213 (0,794-1,847)	p=0,370
		30-40 Stunden	1,365 (0,884-2,108)	p=0,160
Gesamt-Mismatches			1,093 (1,055-1,133)	p>0.001
Induktionstherapie	Mit Induktionstherapie	Ohne Induktionstherapie	1,098 (0,803-1,502)	p=0.557
Erhaltungstherapie	Tac/Siro			p<0.001
		CyA/MP	1,956 (0,478-7,999)	p=0.351
		CyA/Aza	3,520 (0,839-14,775)	p=0.860

Ergebnisse

		CyA/Aza/MP	2,744 (0,669-11,244)	p=0.161
		CyA/MMF/MP	1,466 (0,357-6,025)	p=0.596
		CyA	1,516 (0,356-6,457)	p=0.574
		MMF/MP	1,597 (0,385-6,629)	p=0.519
		Tac/MMF/MP	1,559 (0,382-6,362)	p=0.536
Spender-Geschlecht	Weiblich	Männlich	0,985 (0,867-1,120)	p=0.821
Empfänger-Geschlecht	Weiblich	Männlich	1,410 (1,242-1,602)	p<0.001
Spender- und Empfänger-Geschlecht	Selbe Geschlechter	Unterschiedliche Geschlechter	1,002 (0,882-1,138)	p=0.973

Was das Patienten-Überleben betrifft, waren die Organspende-Art, die Kohorte, die Zahl der stattgefundenen Nierentransplantationen, das Patientenalter, die Anzahl der HLA-Mismatches, das Erhaltungstherapie-Schema und das Empfänger-Geschlecht von signifikantem Einfluss. Die Tendenzen waren mit einer Ausnahme dieselben wie bei der Multivarianz-Analyse mit dem Transplantat-Überleben als Zielgröße. Das Risiko nach LSP war im Vergleich zur PMSP um 60 Prozent geringer. Das Risiko bei Tx von 1967-1980 war das 3,671-Fache von jenem der jüngsten Kohorte (2011-2016). Das Patienten-Überleben zeigte im Gegensatz zum Transplantat-Überleben (4.9.1) einen kontinuierlichen Abstieg von den jüngeren zu den älteren Patienten, wohingegen das Transplantat-Überleben bei den Jüngsten und den Ältesten am geringsten war. Das Transplantat-Überleben hatte somit seinen Gipfel im mittleren Alter (21-40 und 41-60 Jahre), wohingegen das Patienten-Überleben, wie zu erwarten, umso besser ausfiel, je jünger die Patienten waren.

Mit jedem HLA-Mismatch stieg das Risiko, dem der Patient ausgesetzt war, sein Versterben um 9,3 Prozent betreffend. Tacrolimus + Sirolimus waren auch in Bezug auf das Patienten-Überleben allen anderen Erhaltungstherapie-Schemata überlegen. Das Risiko der männlichen Empfänger im Vergleich zu den weiblichen war um 41 Prozent erhöht.

4 Diskussion

4.1 Entwicklung des Transplantat- und Patienten-Überlebens

Das Transplantat- und das Patienten-Überleben stiegen über die Jahre hinweg kontinuierlich. Das steigende Transplantat-Überleben nach LSP und PMSP war als großer Beleg für die großen Fortschritte im Bereich der Nierentransplantationen zu werten, insbesondere im Bereich der Immunsuppressionstherapie. Hierbei waren vor allem günstige Entwicklungen zu verzeichnen, die das Kurzzeit-Überleben betreffen. Innerhalb eines halben Jahrhunderts verbesserte sich die Transplantat-Überlebensrate der Gesamtkohorte für das erste Jahr von 53,1 Prozent auf 91,3 Prozent, so dass heute weniger als 10 Prozent der Nierentransplantate innerhalb der ersten 12 Monate versagen (Tabelle 5). Dies war in Anbetracht der großen Belastungen für die Transplantat-Empfänger und der weiterhin andauernden Spender-beziehungsweise Transplantat-Knappheit eine notwendige Steigerung der Effizienz im Umgang mit dem Nierentransplantat als Ressource. Das 1-Jahres-Transplantat-Überleben der jüngsten Kohorte war bei LSP mit 95,4 Prozent erwartungsgemäß höher als nach PMSP 88,9 Prozent (Gesamtkohorte: 91,3 Prozent). Diese Daten sind vereinbar mit bereits publizierten Daten anderer Transplantationszentren aus den USA, Neuseeland, Australien, Kanada und Europa. [54]

Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug von 2011-2016 85,7 Prozent (Tabelle 5). Dieser Wert war im europäischen Vergleich (77,8 Prozent) überdurchschnittlich und lag ebenso über den Werten in Kanada (81,4 Prozent), Neuseeland (81 Prozent) und den USA (72,4 Prozent). [54] [56] [58] [59] [60]

Im Vergleich zwischen den Kohorten von 1967-1980 und 2001-2010 ließ sich fast eine Verdreifachung der 10-Jahres-Transplantat-Überlebensrate von 22,7 auf 64 Prozent feststellen (Tabelle 5). Auch diese Zahl entsprach in ihrer Größenordnung Werten aus anderen Kliniken, so dass von einem weltweiten Anstieg des Transplantat-Überlebens gesprochen werden kann. [61]

Die Datenbank der Collaborative Transplant Study (CTS), die die Patientendaten von weltweit 400 Transplantationszentren beinhaltet, gibt 85-90 Prozent als durchschnittliche 1-Jahres-Transplantat-Überlebenszeit für PMSP an. Die 10-

Jahres-Überlebenszeit wird von der CTS als 50 Prozent im Mittel angegeben. Die CTS-Datenbank ließ, wie die Werte aus dem LMU Klinikum in dieser Arbeit, den Schluss zu, dass über die Jahre das Langzeit-Transplantat-Überleben verhältnismäßig weniger gesteigert wurde als das Kurzzeit-Transplantat-Überleben. [62]

Auch Magee et al. sahen in Anbetracht der mittlerweile erreichten Seltenheit von frühen Transplantat-Verlusten und akuten Abstoßungsreaktionen die wichtigste Herausforderung der Zukunft in der Behandlung von Langzeitkomplikationen und der Steigerung des Langzeit-Überlebens. [23]

Nicht nur die aktuellen Transplantat-Überlebensraten, sondern die historischen Werte des LMU Klinikums und der CTS waren durchwegs vergleichbar. So lag die 10-Jahres-Transplantat-Überlebensrate im LMU Klinikum zwischen 1991-2000 bei 55,2 Prozent (n=1562). Alle von 1991-1993 (n=28219) in der CTS erfassten Transplantationen zusammen ließen eine 10-Jahres-Transplantat-Überlebensrate von 50 Prozent errechnen. [64]

Abbildung 8 lässt erahnen, dass das 15-Jahres-Transplantat-Überleben für die 2001-2010 transplantierten Patienten erstmals über 50 Prozent liegen wird. Hier war die Errechnung einer 15-Jahres-Transplantat-Überlebensrate mittels Kaplan-Meier-Analyse noch nicht möglich.

Das Patienten-Überleben zeigte ebenfalls gerade in der 3- und 5-Jahres-Überlebensrate einen deutlichen Sprung über die 50 Jahre hinweg, so dass – wie beim Transplantat-Überleben – vor allem ein großer Anstieg des Kurzzeit-Überlebens zu verzeichnen war. Die 1-Jahres-Überlebensrate betrug bereits für die 1967-1980 Kohorte 90,3 Prozent, so dass schon damals über 90 Prozent der Nierentransplantierten das erste Jahr nach der Transplantation überlebten. Im Vergleich mit anderen im Rahmen dieser Arbeit berücksichtigten Transplantationszentren ist das Patienten-Überleben bei NTx-Patienten im LMU Klinikum im Kurz- und Langzeitvergleich auf vergleichbarem Niveau. Dies lässt sich demonstrieren anhand eines Vergleichs mit dem Wits Donald Gordon Medical Center in Südafrika. 355 von 2004 bis 2013 transplantierte Patienten wurden hinsichtlich des Patienten-Überlebens untersucht. Die 1-Jahres-Überlebensrate lag mit 94,2 Prozent genau zwischen den Werten des LMU Klinikums für 2001-2010 (93,1 Prozent) und 2011-2016 (96,6 Prozent). Dasselbe

gilt für die 5-Jahres-Überlebensrate, die im Zeitraum von 2004 bis 2013 mit 87,8 Prozent auf einem Niveau mit den Kohorten der LMU Klinik von 2001-2010 (86,4 Prozent) und 2011-2016 (91,8 Prozent) lag. Die 10-Jahres-Überlebensrate der 2001-2010 Kohorte der LMU Klinik war mit 81,3 Prozent minimal besser als die des Wits Donald Gordon Medical Centers mit 80,4 Prozent. [65]

4.2 Spender- und Patientenalter als Einflussfaktor

Das Spender- und das Empfängeralter waren in der multivariaten Analyse signifikante Einflussfaktoren auf das Transplantat-Überleben (siehe 3.12.1). Im Rahmen der CTS war ebenfalls ein bedeutsamer Zusammenhang zwischen einem steigenden Spenderalter und einem kürzeren Transplantat-Überleben festzustellen. Der Verzicht auf Spenderorgane älterer Spender ist dennoch aufgrund des Mangels an Spenderorganen nicht sinnvoll. Trotz der Tatsache, dass seit Längerem die Auswertungen von Transplantationszentren dafürsprechen, dass Organe älterer Spender eine kürzere Überlebenszeit bieten, war ein Anstieg des durchschnittlichen Spenderalters zu beobachten (Abbildung 16 und 17). Dies ist auf den vorherrschenden Organmangel und in geringen Teilen auf den demografischen Wandel zurückzuführen.

Das mittlere Spenderalter von LSP und PMSP stieg im LMU Klinikum im Vergleich der 1991-2000- und 2011-2016-Kohorte um jeweils 6 und 12 Jahre an. Dieser Trend war in vielen europäischen und nordamerikanischen Transplantationszentren zu beobachten und bringt neue Herausforderungen für die Zukunft mit sich. [62]

Terasaki et al. konnten einen klaren Zusammenhang zwischen Anurie am 1. Tag nach der Nierentransplantation, Dialysebedarf nach der Nierentransplantation und erhöhtem Serumkreatinin mit steigendem Spenderalter bei einer Analyse von 43.172 PMSP nachweisen. Das 5-Jahres-Überleben bei über 60-jährigen Spendern wurde mit 39 Prozent angegeben, was deutlich unter den Werten für den Gesamtzeitraum von 1967-2016 im LMU Klinikum lag. Hier lagen die Werte für 61-75 Jahre alte Spender bei 69,7 Prozent und für 76-86 Jahre alte Spender bei 62,4 Prozent. Hierbei muss allerdings berücksichtigt werden, dass die von

Terasaki et al. eingeschlossenen Transplantationen zwischen 1987 und 1995 erfolgten. Dagegen waren die meisten in Tabelle 15 eingeflossenen Transplantationen aus dem KUM mit über 60-jährigen Spendern jüngeren Datums. Somit wurden sie auf einem neueren medizinischen Stand durchgeführt und nachgesorgt. In der Tendenz war also das kürzere Transplantat-Überleben mit steigendem Spenderalter in anderen Transplantationskliniken korrelierend. [66]

Das Patientenalter zeigte auf das Transplantat-Überleben über die Gesamtkohorte hinweg keine eindeutig interpretierbaren Auswirkungen, da nur in wenigen Fällen signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Altersgruppen bestanden. Das Patienten-Überleben der Gesamtkohorte fiel aber durchgängig besser aus, je jünger die Patienten waren.

Moghani-Lankarani et al. (2010) verglichen PMSP und LSP bezüglich des Einflusses des Patientenalters auf das Überleben. Das Patientengut wurde in 2 Gruppen nach Patientenalter zum Zeitpunkt der NTx geteilt. Als Cut-off-Alter wurden 60 Jahre bestimmt. Zwischen den jüngeren und älteren Patienten zeigten sich keine signifikanten Unterschiede, was die eGFR und das Transplantat-Überleben (6-Monate, 1-Jahr und 5-Jahre) anbelangt. Lediglich das Patienten-Überleben fiel wie im LMU Klinikum (Tabelle 29) bei jüngeren Patienten signifikant besser aus. [67]

4.3 Empfänger- und Spender-Geschlecht als Einflussfaktor

Wie 3.5 zu entnehmen ist, lag ein auffälliges Geschlechter-Verteilungsmuster bei den LSP vor. Es lässt sich sagen, dass über 60 Prozent der LSP-Spender Frauen und weit über 60 Prozent der LSP-Empfänger Männer waren. Abbildung 35 belegt eine signifikante Überlegenheit von Lebend-Nierentransplantationen, bei denen Spender und Empfänger demselben Geschlecht angehören. Frauen wiesen als Empfängerinnen ein längeres Transplantat-Überleben auf, wobei Transplantate mit weiblichen Spenderinnen ebenfalls überlegen waren, so dass die Lebend-Nierentransplantationen mit der besten Überlebensrate eine Frau als Spenderin und Empfängerin aufwiesen. McGee et al. stellten ebenfalls ein längeres Transplantat-Überleben bei weiblichen Transplantat-Empfängerinnen fest. [69]

Ähnliche Korrelationen zwischen Transplantat-Überleben und den Spender-/Empfänger-Geschlechtern konstatierten Schoening et al. in Bezug auf Leberspenden. In ihrer Publikation von 2016 zogen sie allerdings das Fazit, dass diese Zusammenhänge durch unterschiedliche Qualitäten der Spenderorgane und Empfänger-Eigenschaften erzeugt werden und nicht direkt an das Geschlecht gebunden sind. [17] Das bessere Überleben von weiblichen Spendernieren bei Frauen ist möglicherweise mit der passenderen Relation zwischen Körper- und Organmasse erklärbar.

Das Geschlecht zeigte in der Gesamtkohorte und bei einer einzelnen Betrachtung der PMSP tendenziell ein besseres Transplantat-Überleben bei weiblichem Empfänger-Geschlecht. Das Transplantat-Überleben bei weiblichen Empfängerinnen unterschied sich dabei nicht signifikant zwischen dem männlichen und weiblichen Spender-Geschlecht (Tabelle 34, 35, 36 und 37). In der Multivarianz-Analyse stellte das Empfänger-Geschlecht im Gegensatz zum Spender-Geschlecht einen signifikanten Einflussfaktor in Bezug auf Transplantat- und Patienten-Überleben dar. Dabei sind weibliche Empfängerinnen, wie bereits die univariaten Analysen ergaben, im Vorteil gegenüber männlichen Empfängern (Tabelle 135 und 136).

Das Patienten-Überleben fiel ebenfalls unabhängig vom Spender-Geschlecht zugunsten der Frauen als Empfängerinnen aus. Hier lassen sich, wie auch beim Transplantat-Überleben, im Rahmen dieser Arbeit unberücksichtigte Aspekte als mögliche Einflussfaktoren anführen, etwa das Verhältnis zwischen Transplantat- und Empfänger-Körpermaßen und die konsekutiv variierende Anzahl an funktionsfähigen Nephronen. Daneben können geschlechtsspezifische Unterschiede in der Compliance im Hinblick auf die Immunsuppressionstherapie, Nachsorge und die notwendigen Lebensstil-Änderungen vermutet werden.

Zu diesen Aspekten wurden in weiteren Arbeiten Feststellungen zu Ungunsten des männlichen Spender-/Empfänger-Geschlechts gemacht. [63] [68] [69] [70] [71] [72] [73] [74]

4.4 Dialysezeit als Einflussfaktor

Präemptiv erfolgte NTx waren bei LSP allen anderen Zeitintervallen signifikant überlegen. Die Bedeutung einer möglichst frühen NTx im Hinblick auf eine möglichst geringe Dialysedauer oder im Idealfall sogar präemptive NTx hoben Goto et al. bei ihrer Analyse von 786 LSP hervor. Trotz der in Japan herrschenden exzellenten Standards bei der Durchführung und im Patienten-Überleben gemessenen Outcome der Hämodialyse, stellten sie ein verbessertes Patienten- und Transplantat-Überleben fest im Vergleich zwischen präemptiver LSP und LSP mit vorangegangener Dialysetherapie. Hierbei war das Resultat unabhängig von der Dauer der vorangegangenen Dialysetherapie. Außerdem ließ sich eine Reduktion von kardiovaskulären Erkrankungen nach der Transplantation feststellen, sofern diese präemptiv und nicht nach Dialysetherapie erfolgte. [75]

Meier-Kriesche et al. hoben in ihren Publikationen von 2000 und 2002 die Bedeutung der Dialysezeit hervor, die sie als „*end-stage renal disease time*“ (ESRD), also als Zeit seit dem chronischen Nierenversagen und der konsekutiven Dialysepflichtigkeit definiert haben. Die Analyse von 73.103 primären Nierentransplantationen zeigte in Vergleichen zwischen präemptiv Transplantierten und Patienten, die zuvor über verschiedene Zeiträume dialysiert wurden, einen mit der Dialyse einhergehenden signifikanten Anstieg der Mortalität und des Transplantat-Versagens. Auch in den Vergleichen zwischen den Gruppen mit den unterschiedlichen Dialysezeiten ließ sich eine signifikante Erniedrigung der Transplantat- und Patienten-Überlebensrate mit Zunahme der Dialysezeit nachweisen. Des Weiteren stellten sie die Hypothese auf, dass die Zeit vom Nierenversagen bis zur Nierentransplantation der stärkste modifizierbare Risikofaktor für das Transplantat-Überleben sein könnte. Patienten, die nach weniger als 6 Monaten Dialysebehandlung eine PMSP erhielten, und Patienten, die nach mehr als 2 Jahren Dialysetherapie eine LSP bekamen, wiesen vergleichbare Transplantat-Überlebensraten auf. Dies lässt auf die Vermutung schließen, dass der Überlebensvorteil der LSP zu einem nicht unerheblichen Teil ebenfalls auf die Wartezeit zurückzuführen ist, die bei PMSP in der Regel viel höher ausfällt. [76] [77]

Eine Studie des United States Renal Data Systems analysierte Patienten, die auf der Warteliste für eine Transplantation standen, unabhängig davon, ob sie ein

Nierentransplantat oder bis zum Stichtag der Studie noch eine Dialysetherapie erhielten. Diese Studie kam bei einem Vergleich zwischen den transplantierten und noch wartenden Patienten zum Ergebnis, dass Transplantationen das Sterberisiko um 68 Prozent senken. [23] [78]

4.5 Kalte Ischämie-Zeit als Einflussfaktor

Der Trend zu einer kürzeren kalten Ischämie-Zeit im LMU Klinikum (Tabelle 54), mit zuletzt durchschnittlich 13,64 Stunden bei PMSP, ist als positiv zu werten. Jede Kohorte hatte eine kürzere durchschnittliche kalte Ischämie-Zeit als die ältere, was für eine gute Organisation der Nierentransplantationen im LMU Klinikum und möglicherweise im gesamten Eurotransplantraum spricht. [79]

Die 4455 Patienten, die in die Analyse der kalten Ischämie-Zeit aus dem Patientengut des LMU Klinikum eingegangen sind, zeigten eine signifikante Verlängerung des Transplantat-Überlebens je kürzer die kalte Ischämie-Zeit ausfiel (Tabelle 56). Die Gruppen wurden mit jeweils 6 Stunden Staffellungen in der kalten Ischämie-Zeit eingeteilt. Es ließ sich ein bedeutsam längeres Transplantat-Überleben bei kürzerer kalter Ischämie-Zeit feststellen.

Bei multivariaten Analysen stellte sich heraus, dass die kalte Ischämie-Zeit einen starken Einfluss auf das Transplantat-Überleben hat. Dies galt jedoch nicht für das Patienten-Überleben.

4.6 Immunologische Faktoren als Einflussfaktor

Je mehr Transplantationen ein Patient bereits erhielt, umso niedriger fiel die Organ-Überlebensrate aus. Dies ist der Kaplan-Meier-Überlebenskurve (Abbildung 54) genau wie den Transplantat-Überlebensraten (Tabelle 65) zu entnehmen. Bereits der Vergleich der Erst- und Zweittransplantierten zeigte einen signifikanten Unterschied in Bezug das Kurz- und Langzeit-Transplantat-Überleben. Auch die multivariaten Analysen ergaben beim Transplantat- und Patienten-Überleben dieselbe Tendenz (3.12). Die Daten von über 400 Transplantationszentren, die in die CTS eingeflossen, zeigten dieselbe Beobachtung. Dadurch kann die Annahme, dass mit steigender

Transplantationszahl die Transplantat-Überlebenswahrscheinlichkeit sinkt, als gesichert betrachtet werden. [80]

Sharma et al. verglichen den Zustand von Patienten mit Versagen eines Ersttransplantats und darauffolgenden Retransplantationen beziehungsweise Dialysetherapien. In ihrer Studie von 1985 bis 2012 entwickelten von 1888 Ersttransplantierten 618 Patienten ein Nierenversagen. 110 von diesen 618 Patienten erhielten ein zweites Transplantat. Die restlichen Patienten wurden mittels Hämodialyse weiterbehandelt. Das 10-Jahres-Patienten-Überleben betrug bei den Retransplantierten 91 Prozent und bei den Dialysierten 53 Prozent. Nach 20 Jahren lebten noch 71 Prozent der retransplantierten Patienten und 19 Prozent der Dialysierten. Hierbei zeigte sich eine deutliche Überlegenheit der Zweittransplantation gegenüber der Hämodialyse. Ein solcher Vergleich wurde im Rahmen dieser Arbeit nicht angefertigt, weshalb dieses Ergebnis besonders interessant ist. Außerdem wurde bei der Analyse differenziert zwischen Retransplantationen mit LSP und PMSP, was im Ergebnis erneut ein besseres Outcome bei der LSP ergab. Das durchschnittliche Patienten-Überleben nach LSP lag bei 16.8 Jahren und nach PMSP bei 13.2 Jahren ($p < 0.01$). [81]

Die Untersuchungen in Bezug auf den PRA-Immunisierungsgrad und die HLA-Mismatches wurden unter 3.7.2 und 3.7.3 dargestellt.

Der in Form des PRA angegebene Immunisierungsgrad ist ein signifikanter Prädiktor für das Kurz- und Langzeit-Überleben des Nierentransplantats. [82]

Die Immunisierung der T-Zellen des Empfängers ist vor der Transplantation, im Gegensatz zur B-Zellen-Immunisierung, nicht zuverlässig ermittelbar. Diese ist durch die Analyse der gegen die Spender-HLA-Moleküle gerichteten Antikörper messbar. Der PRA hat einen hohen prognostischen Wert, weil gleichzeitig nachgewiesen ist, dass Patienten von einer Erniedrigung des PRA massiv profitieren, was das Transplantat-Überleben betrifft. [83]

Der Immunisierungsgrad wirkte sich unabhängig vom Einteilungsschema signifikant auf das Transplantat-Überleben aus. Bei einem Cut-off-Wert von PRA=0 Prozent und bei PRA=0-5 Prozent waren die niedrig-/nichtimmunisierten

Empfänger im Outcome jenen mit höheren PRA-Werten signifikant überlegen (Tabelle 75 und 77). Für LSP (3.7.2.4) und PMSP (3.7.2.3) ließen sich diese Resultate replizieren. Die multivariaten Analysen belegten einen signifikanten Einfluss des Immunisierungsgrades auf das Transplantat-Überleben. Dagegen wurde das Patienten-Überleben nicht signifikant beeinflusst (3.12).

Speiser et al. konstatierten bei einer großzügigeren Auslegung des Status als Nichtimmunisierter mit 0-10 Prozent PRA ebenfalls im Vergleich zu den Patienten mit über 10 Prozent PRA einen signifikanten Unterschied bezogen auf das Transplantat-Überleben. [82]

Ogura wies ebenso eine signifikante Überlegenheit des Transplantat-Überlebens von Patienten mit 0 Prozent PRA im Vergleich zu den Geringimmunisierten mit 1-10 Prozent PRA nach. 852 PMSP wurden in die Analyse mit eingezogen. Das von Ogura festgehaltene Fazit, dass nur jene Patienten, die einen PRA von 0 Prozent haben, den Status als Nichtimmunisierte erhalten sollten, statt wie üblich die Grenze bei 5 oder 10 Prozent zu ziehen, kann an dieser Stelle erwähnt werden. [84] In dieser Arbeit wurde, wie der Abbildung 64 zu entnehmen ist, bereits bei einer Einstufung als immunisierter Patient ab 1 Prozent PRA ein im Hinblick auf das Transplantat-Überleben signifikant schlechteres Überleben nachgewiesen. Somit lassen sich Oguras Überlegungen unterstützen. Eine Beibehaltung des PRA-Werts als klinischer Prognoseparameter ist zu empfehlen.

Um unnötige Sensibilisierung zu verhindern, sind eine Minimierung von Bluttransfusionen und eine vorherige Leukozyten-Depletion bei Patienten mit Niereninsuffizienz empfehlenswert. Eine Erythropoietin-Gabe kann die Notwendigkeit von Bluttransfusionen und das damit eingehende Sensibilisierungsrisiko reduzieren. [85]

Lim et al. wiesen bei einer Untersuchung von 7.118 Nierentransplantationen jenen Patienten mit Immunisierungsgrad von über 80 Prozent ein – unabhängig von Dialysedauer und Empfängeralter – hohes Risiko für einen Transplantat-Verlust und eine akute Abstoßungsreaktion nach. Dazu kommt ein mit der stärkeren Immunsuppression vergesellschaftetes höheres Risiko für eine maligne Neoplasie. [86]

Thammanichanond et al. hoben in ihrem Paper von 2012 die Wichtigkeit des Immunisierungsgrades hervor. Sie schlossen nach der Untersuchung von 116

Diskussion

Nierentransplantationen auf einen signifikanten Einfluss des Immunisierungsgrades auf das Auftreten akuter Abstoßungsreaktionen, was unabhängig von einem negativen Crossmatch-Ergebnis geschah. [87]

Der HLA-Gesamt-Mismatch stellt die Summe der HLA-A,-B und -DR Mismatches dar. Mit steigender Anzahl der HLA-Mismatches fielen das Kurz- und Langzeit-Transplantat-Überleben kürzer aus (Tabelle 87). Auch die CTS hob die Bedeutung des HLA-Gesamt-Mismatches im Rahmen ihrer Arbeit hervor und dokumentierte eine klare Verbesserung des Transplantat-Überlebens mit sinkender Gesamt-Mismatch-Zahl. [88]

Die Gesamtzahl der HLA-Mismatches war seit 1981 im LMU Klinikum mit der Zeit weiter gestiegen (Tabelle 85). Die Gruppe um Cecka beobachtete einen generellen Anstieg von NTx mit HLA-Mismatch seit der Einführung von CyA im Jahr 1983. [89]

Patienten- und Transplantat-Überleben fielen bei der Gesamtkohorte und der Gruppe der PMSP signifikant höher aus, je niedriger die HLA-Mismatch-Zahl war. Für die LSP war dieser Zusammenhang nicht nachweisbar. Die Multivarianz-Analysen ergaben eine mit jedem HLA-Mismatch steigende Hazard-Ratio für das Transplantat-Versagen (10,1 Prozent) oder das Versterben des Patienten (9,3 Prozent) und untermauern damit die Ergebnisse der univariaten Analysen (3.12).

Laging et al. wiesen für LSP und PMSP ein signifikant besseres Transplantat-Überleben mit geringerem HLA-Gesamt-Mismatch nach. Sie ermittelten ebenfalls, dass das relative Risiko eines Transplantat-Versagens für eine LSP mit 6 HLA-Mismatches ungefähr identisch ist mit dem einer PMSP mit 0-HLA-Mismatch.

Einige Arbeiten betrachteten die HLA-Abschnitte und ihre mögliche prognostische Aussagekraft für das Überleben separat. Hardy et al. wiesen dem HLA-DR-Mismatch einen größeren Effekt auf das Transplantat-Überleben bei Postmortal-Spenden zu als dem HLA-A- und -B-Mismatch. [90]

Cecka et al. wiederum beobachteten bei HLA-A und -B gematchten Patienten eine 10 Prozent höhere 1-Jahres-Transplantat-Überlebenswahrscheinlichkeit, im Vergleich zu jenen mit HLA-A- und -B-Mismatches. Das HLA-C-Matching wurde

experimentell von der Forschergruppe um Cecka durchgeführt und führte zu keinen besseren Ergebnissen. [89]

Zhou et al. kamen in ihrer Arbeit von 1991 zu dem Ergebnis, dass ein HLA-Matching des HLA-A-, -B- und -DR-Genlokus den negativen Effekt der Sensibilisierung auf das Transplantat-Überleben überwiegt. Sensibilisierte Empfänger mit HLA-A-, -B- und DR-Match hatten ein mit HLA-Mismatch aufweisenden und nichtimmunisierten Patienten vergleichbares 1-Jahres-Überleben. [91]

4.7 Immunsuppression als Einflussfaktor

Die Halbwertszeit des Transplantat-Überlebens hat sich laut Morath et al. (2007) im letzten Jahrzehnt nicht verlängert. Die Autoren beurteilten als wichtige Ursache die Nebenwirkungen der Immunsuppression. Der Fokus lag insbesondere auf den Calcineurin-Inhibitoren (Tac und CyaA), die langfristig über ihre Toxizität und Hypertonie-Begünstigung zu einer chronische Allotransplantat-Nephropathie führen können. Im Rahmen dieser Arbeit wurden am LMU Klinikum im Vergleich zwischen 2001-2010 und 2011-2016 signifikante Verbesserungen im Transplantat-Überleben der neueren NTx festgestellt, so dass hier durchaus Anlass zum Vergleich mit weiteren Studien besteht. [92]

Magee et al. hingegen schrieben bei dem festgestellten verbesserten Kurz- und Langzeit-Überleben der Transplantate und Patienten der günstigen Verschiebung des Gleichgewichts zwischen Wirksamkeit und Toxizität von Immunsuppressionstherapien eine wichtige Rolle zu. [23] Deshalb erfolgte an dieser Stelle eine genauere Betrachtung der Immunsuppressionstherapien.

Die Erhaltungstherapie war in der Multivarianz-Analyse ein signifikanter Einflussfaktor auf das Transplantat- und Patienten-Überleben.

Gerade bezüglich der univariaten Analysen muss an dieser Stelle vor den Vergleichen zwischen den unterschiedlichen Therapie-Regimen betont werden, dass die Beurteilungen auf Beobachtungsdaten basierten und daher diversen Verzerrungen unterlagen, wie zum Beispiel den unterschiedlichen Risikoprofilen der Patienten. Zwischen den Einsatzhöhepunkten verschiedener

Diskussion

Immunsuppressiva lagen teilweise Jahrzehnte, was eine Einschränkung der Vergleichbarkeit mit sich brachte.

Das größte Kurz- und Langzeit-Transplantat-Überleben hatte die Kombination Tac/Siro, gefolgt von Tac/MMF/MP, CyA/MMF/MP und CyA/Aza/MP. Tac/Siro war gegenüber allen Kombinationen außer diesen Dreien im Transplantat-Überleben deutlich überlegen (Abbildung 90). Beide genannten Erhaltungstherapien mit Tacrolimus als primärem Immunsuppressivum waren jenen mit CyA als primärem Immunsuppressivum nicht signifikant überlegen. Somit wiesen beide Mittel ein vergleichbares Resultat auf, obwohl die Transplantat-Überlebensraten der Tacrolimus-Gruppen höher waren. Allerdings muss an dieser Stelle betont werden, dass die Fallzahl der Tac/Siro-Gruppe (n=20) sehr gering war. Deshalb würde es sich hier lohnen, eine größere Patientenzahl in zukünftige Betrachtungen mit einzubeziehen.

Vor allem weitere Studien zu NTx mit Sirolimus in der Erhaltungstherapie wären interessant, da schon heute einige Ergebnisse eine mögliche Verbesserung des Überlebens durch Sirolimus-Therapie in Aussicht stellen.

Allerdings muss im Hinblick auf das nichtintrinsic nephrotoxische Sirolimus berücksichtigt werden, dass eine Steigerung der Nephrotoxizität von Cyclosporin A diskutiert wird. Bei einer Kombination von Cyclosporin A mit Sirolimus fiel die GFR im Vergleich zur Cyclosporin-Monotherapie oder in Kombination mit Azathioprin auffallend niedriger aus. Aufgrund der mit Cyclosporin A vergleichbaren Wirksamkeit von Sirolimus ist es dennoch ein weiterhin interessantes Mittel – sei es zur alleinigen Gabe ohne Cyclosporin A oder zur Kombination beziehungsweise Dosisreduktion von Cyclosporin A. Nach Kombination von Sirolimus mit IL2-Antagonisten wie Basiliximab wurden bereits aussichtsreiche Studienergebnisse vorgestellt, die Nierentransplantationen ohne Cyclosporin A denkbar machen. [93] [94] [95] [96] [97] [98] [99] [100]

Tac ist CyA bei der Prävention akuter Abstoßungsreaktionen überlegen. Es gibt ebenfalls Anhaltspunkte, die für ein besseres mittelfristiges Transplantat-Überleben mit Tacrolimus-Therapie sprechen. [101]

Das längere Überleben und das als besser bewertete Nebenwirkungsprofil sind die Gründe dafür, wieso Tac in den USA sich mehr und mehr als Calcineurin-Hemmer der Wahl durchsetzt. [102]

Diskussion

Aza, MMF und Siro werden wegen ihrer antiproliferativen Wirkung verwendet, die zur Hemmung der T-Zellenproliferation gedacht ist. Aus der fehlenden Spezifität dieser Wirkmechanismen ergeben sich die Nebenwirkungen der Mittel. MMF wird mit besseren Ergebnissen als Aza nun diesem vorgezogen. [103] [104]

Als primäres Immunsuppressivum wird zum MMF Tac statt CyA hinzugefügt, da auf diese Weise eine höhere MMF-Plasmakonzentration erreicht wird. Eine hohe Effektivität der Tac-MMF-Kombination gegenüber akuten Abstoßungsreaktionen wurde festgestellt. [105]

Dass Patienten von einer OKT3- oder einer ALG-Induktionstherapie profitieren, ist bereits seit über 20 Jahren bekannt. Dies ließ sich ebenfalls in dieser Arbeit nachweisen (Abbildung 80 und 81). In einer Arbeit von Takemoto et al. hatten gerade stark sensibilisierte Patienten mit einem PRA von über 50 Prozent und vorangegangener Induktionstherapie nur halb so viele akute Rejektionen und eine signifikant höhere 4-Jahres-Überlebensrate als die unbehandelten stark sensibilisierten Empfänger. [106]

Simulect ist gegen IL-2-Rezeptor-Bestandteile gerichtet und wird unmittelbar nach der Transplantation als Induktionstherapeutikum verabreicht. Eine Induktionstherapie ermöglicht eine verzögerte Calcineurin-Hemmer-Gabe, was die Wahrscheinlichkeit eines frühen Transplantat-Versagens reduziert. Der IL-2-Rezeptor wird nur bei aktivierten T-Zellen vollständig exprimiert, was diese aufgrund der Spezifität als günstiges Ziel für eine Therapie erscheinen lässt. [101] Nishikawa et al. konnten ein verbessertes Transplantat-Überleben bei Induktionstherapie nachweisen. [107]

Auch die Daten des LMU Klinikums belegten ein günstigeres Ergebnis nach erfolgter Induktionstherapie. (3.8.1.2) Patienten mit Induktionstherapie hatten eine signifikant höhere Kurz- und Langzeit-Transplantat-Überlebensrate. Hierbei war Simulect beim Kurzzeit- und Langzeit-Überleben das überlegene Mittel für die Induktionstherapie (Abbildung 80). Da Simulect im Gegensatz zu OKT3 und ATG/ALG nur gegen aktivierte T-Zellen gerichtet ist, hat es in der Theorie einen gezielteren Wirkmechanismus und bewies genauso in der Praxis eine Überlegenheit.

Insgesamt sind in diese Auswertung 344 Patienten mit Simulect als Mittel zur Induktionstherapie geflossen. Es wäre sinnvoll, an einer größeren Patientenzahl weitere Vergleiche mit anderen Induktionstherapie-Konzepten durchzuführen.

Zu erwähnen ist, dass im LMU Klinikum Simulect bei nichtimmunisierten Patienten und ATG/ALG bei immunisierten Nieren-Transplantat-Empfängern als Induktionstherapie verwendet wurde. Dies muss bei der Deutung des Ergebnisses der Induktionstherapie-Schemata berücksichtigt werden.

4.8 LSP und PMSP als Einflussfaktor

Das Patienten- und das Transplantat-Überleben waren bei LSP über den Gesamtzeitraum von 1967-2016 signifikant länger als bei einer PMSP (Abbildungen 99 und 100). Daten aus vielen anderen Transplantationszentren weisen darauf hin, dass sich die Unterschiede ab circa dem Jahr 2000 verringerten. Im LMU Klinikum fiel die 10-Jahres-Transplantat-Überlebensrate von 2001-2011 für PMSP ebenso mit 62,6 Prozent im Vergleich zu den Lebendspenden mit 70,2 Prozent nicht mehr so viel niedriger aus. Auch beim Kurzzeit-Überleben (1-Jahres-Überleben) hatten die PMSP allerdings in der jüngsten Kohorte von 2011-2016 mit 88,9 Prozent einen Nachteil gegenüber den LSP (95,4 Prozent) (3.1.3. und 3.1.4.).

Dieselbe Tendenz zeigte sich zusätzlich im Hinblick auf das Patienten-Überleben. Das 1-Jahres-Überleben betrug bei LSP 98,5 Prozent und bei PMSP 95,5 Prozent (3.1.5. und 3.1.6.). Das 10-Jahres-Überleben (2001-2010) betrug bei LSP 90,1 Prozent und PMSP 79,4 Prozent. Das gab wiederum zu erkennen, dass die Unterschiede zwischen LSP und PMSP zugunsten der LSP primär hinsichtlich des Langzeit-Überlebens lagen.

Das US Renal Data System gab im Bericht von 2002 98 Prozent als Patienten- und 94 Prozent als Transplantat-Überlebenswahrscheinlichkeit für 1 Jahr an. Die PMSP haben im US-Renal-Data-System-Bericht eine Transplantat-Überlebensrate von 88 Prozent und eine Patienten-Überlebensrate von 95 Prozent. [108] Die 1-Jahres-Patienten-Überlebenswahrscheinlichkeiten des LMU

Diskussion

Klinikums waren mit 98,1 Prozent für Lebendspenden und 94,8 Prozent für Postmortal-Spenden auf demselben Niveau.

Das Transplantat-Überleben im LMU Klinikum im ersten Jahr betrug 95,8 Prozent für Lebend- und 81,3 Prozent für Postmortal-Spenden. Wenn man berücksichtigt, dass diese Werte für das LMU Klinikum alle Transplantationen von 1967-2016 einschließen, ist die niedrigere Überlebenswahrscheinlichkeit im Vergleich zu den Daten aus den USA im US-Renal-Data-System-Bericht gerade für das Transplantat-Überleben der Postmortal-Spenden erklärbar: Hier wurden die Transplantationen ab 1994 berücksichtigt.

Medin et al. verglichen von 1987 bis 1996 608 Patienten, die eine Nierenersatz-Therapie erhielten. Dialyse, LSP und PMSP wurden mitberücksichtigt. Die 5-Jahres-Überlebensraten betrugen für Dialysepatienten 60 Prozent; für Patienten, die eine PMSP erhielten; 76 Prozent; für Patienten mit LSP 94 Prozent. Die 1991-2000 Kohorte des LMU Klinikums lag mit 86,6 Prozent für PMSP und 91,1 Prozent für LSP in einer vergleichbaren Größenordnung.

Insgesamt lagen für die LSP zum Studienzeitpunkt über die gesamte Literatur hinweg die höchsten Überlebensraten vor. [109]

Koo DD et al. führten 1999 immunhistologische Analysen der Spenderbiopsien von 65 Postmortal- und 29 Lebendspenden-Transplantaten durch. Ein erhöhtes Vorkommen von E-selectin/CD62, ICAM-1/CD54, VCAM-1/CD106 und HLA-DR-Antigenen war in den Biopsien von PMSP im Vergleich zu LSP nachzuweisen. [110] Dies könnte ein weiterer Hinweis bezüglich der Auswirkungen des Hirntods auf die Transplantate der PMSP sein. Der Hirntod geht üblicherweise mit einer Azidose und einem anaeroben Metabolismus einher, was eine Ursache sein könnte für die genannten Ergebnisse. [111] [112] Durch den Hirntod werden inflammatorische und immunologische Prozesse angeregt, die eine Rolle beim schlechteren Outcome der PMSP im Vergleich zur LSP spielen dürften. [113] Tierversuche führten im Hinblick auf den Hirntod zu weitreichenden Erkenntnissen. Der Hirntod führt zu einer erhöhten TNF- α -, IL-1- und IL-6-Konzentration in peripheren Organen. [112] [115] [116] Die Nierentransplantate sind zum Zeitpunkt der Organentnahme immunologisch aktiviert. [110] [112] [117] [109] Die mit dem Hirntod einhergehende hohe Katecholamin-Ausschüttung im Spenderorganismus bringt Toxizität und

Mikrozirkulationsstörungen in den peripheren Organen mit sich. Dies betrifft ebenso die Nieren, die hier als Spenderorgane von Bedeutung sind. [112] [119]

Diese Umstände könnten eine Ursache für die im Vergleich zu Lebendspenden signifikant verspätete Sofortfunktion von Postmortal-Spenden sein. [112] [114]

Einige Studien, die Nierentransplantationen jüngerer Datums zum Gegenstand hatten, stießen auf geringere [120] oder keine [121] Unterschiede zwischen den Kurzzeit-Überlebensraten von LSP und PMSP. N. Simforoosh et al. werteten 138 LSP und 138 PMSP aus, die zwischen April 2002 und Februar 2010 durchgeführt wurden. Sie dokumentierten folgende Ergebnisse [121]: Das 1-Jahres-Transplantat-Überleben von LSP war mit 92 Prozent sogar 1 Prozent unter den PMSP (93 Prozent). Das 1-Jahres-Patienten-Überleben betrug 97 Prozent und bei PMSP 96 Prozent.

Nemati et al. verglichen 115 LSP und 103 PMSP, die zwischen April 2008 und September 2010 datiert waren. Das 1-Jahres-Überleben der Transplantate (LSP: 97,4 Prozent; PMSP: 97 Prozent) und Patienten (LSP: 95,6 Prozent; PMSP: 95,1 Prozent) war beinahe identisch, wohingegen das 3-Jahres-Überleben der Transplantate (LSP: 96,2 Prozent; PMSP: 67,4 Prozent) und Patienten (LSP: 93,9 Prozent und 45,4 Prozent) große Unterschiede aufwies. Aus den Daten und der Diskussion von Nemati et al. ließ sich schlussfolgern, dass im Hinblick auf das Kurzzeit-Überleben die Patienten und die Transplantate bei LSP und PMSP auf vergleichbare Werte kamen. Mit den Jahren fielen die Ergebnisse der PMSP allerdings proportional schlechter aus. Dieselbe Tendenz war im LMU Klinikum erkennbar. Insbesondere in Bezug auf das Patienten-Überleben zeigte sich die Vorteilhaftigkeit der LSP erst im Laufe der Jahre. So verdoppelte sich in der 2001-2010-Kohorte der Unterschied zwischen LSP und PMSP im Patienten-Überleben des ersten Jahres (LSP: 98,4 Prozent; PMSP: 92,0 Prozent) zum zehnten Jahr (LSP: 90,1 Prozent; 79,4 Prozent) hin fast.

Das Patienten- und das Transplantat-Überleben waren sowohl im 1-, 5-, 10- und 15-Jahresvergleich bei Lebendspenden signifikant länger (Tabelle 118 und 119, Abbildung 99 und 100). Der Unterschied in den Überlebensraten ließ sich vor

allem am 10- und 15- Jahres-Überleben festmachen. Der Unterschied in der Transplantat- und Patienten-Überlebensrate fiel stärker aus zwischen den LSP und PMSP – gerade in der Langzeitbetrachtung. Die 15-Jahres-Überlebensrate der LSP war mit 64,5 Prozent ist fast doppelt so hoch wie die der PMSP (38,2 Prozent).

In den USA war trotz des sich – wie in Europa – verschlechternden Organangebots zuletzt ein Anstieg der Lebendspenden zu verzeichnen. [23] Deutschlandweit gab es nach einigen Jahren der Stagnation wieder einen Anstieg der LSP von 2017 auf 2018, gefolgt von einem erneuten Abfall 2019 (Abbildung 4).

5 Fazit

Die drei unter 1.1 Rationale gestellten Kernfragestellungen eignen sich am besten, um ein Fazit aus den vorliegenden Daten zu ziehen. Das Transplantat- und das Patienten-Überleben wurden im Kurz- und Langzeitverlauf gesteigert. Dies belegen die entsprechenden Daten aus dem LMU Klinikum und der Literatur unter 4.1 in der Diskussion. Jedoch fallen vornehmlich das Transplantat-Überleben betreffend das 10- und das 15-Jahres-Überleben unbefriedigend aus. So haben von den 2001-2010 dokumentierten Transplantaten 86 Prozent am Ende des ersten Jahres noch funktioniert. In den folgenden 9 Jahren verlor knapp ein Viertel dieser 86 Prozent zum Ende des zehnten Jahres ihre Funktion. Dadurch waren nach 10 Jahren noch 64 Prozent der Transplantate dieser Kohorte funktionsfähig. Deshalb ist der interessanteste Parameter für die Zukunft die Erhaltungstherapie. Durch Optimierung der bisherigen Protokolle oder pharmazeutische Neuheiten sind potenzielle Steigerungen der Transplantat-Überlebenszeit möglich. An dieser Stelle kann die langfristige Akkumulation der dosisabhängigen nephrotoxischen Effekte der Calcineurin-Hemmer angeführt werden.

Trotz der Fortschritte auf dem Gebiet der Immunsuppression und der im Laufe der Zeit hinzugewonnenen neuen pharmakologischen Angriffspunkte spielen die immunologischen Profile des Transplantats und des Empfängers immer noch eine große Rolle. So lässt sich weiterhin als grobe Faustregel festhalten, dass sich Retransplantationen, HLA-Mismatches und eine mittels PRA ermittelte

Diskussion

Immunisierung prognostisch schlecht auf das Transplantat-Überleben auswirken. Dies lässt sich in der Multivarianz-Analyse zum Transplantat-Überleben am besten anhand der HLA-Mismatches verdeutlichen. Hier wurde festgehalten, dass jedes Mismatch das Risiko für ein Transplantat-Versagen um 10,1 Prozent und für ein Patienten-Versterben um 9,3 Prozent gesteigert hat – im Vergleich zu den Transplantationen, bei denen 0 von 6 der möglichen Mismatches vorlagen.

Die Lebendspende ist weiterhin der Postmortal-Spende überlegen. Das Kurzzeit-Überleben ist im LMU Klinikum und in diversen anderen Zentren bei der LSP und der PMSP mittlerweile auf gleichem Niveau. Allerdings spreizen sich die Überlebenskurven über die Zeit hinweg auseinander. Der spätestens mit dem Hirntod einsetzende Gewebeschaden ließ sich also bisher auch durch eine Verbesserung der Organisation der Postmortal-Spende und Reduktion der kalten Ischämie-Zeiten nicht wettmachen.

6 Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Arbeit wurden alle im LMU Klinikum von 1967 bis 2017 erfolgten Nierentransplantationen analysiert, die einer retrospektiven Single-Centerstudie entsprechen. Ziel war es, alle prognostisch relevanten Faktoren für das Überleben nach Nierentransplantation zu ermitteln.

Genutzt wurde eine klinikinterne Datenbank, die aus dem PUMA-System in eine Excel-Datei konvertiert sowie nach intensiver Aufbereitung und Vereinheitlichung der Eingabeformate mittels Excel und SPSS ausgewertet wurde.

Die im Mittelpunkt stehenden Zielgrößen waren das Transplantat- und das Patienten-Überleben. Als Einflussgrößen dienten alle in der klinikinternen Datenbank geführten Parameter.

Genutzt wurden verschiedene Methoden der deskriptiven und induktiven Statistik. Hervorzuheben ist die Rolle der Kaplan-Meier-Überlebenszeit-Analyse. Sie ermöglichte es, mit den größtenteils rechtszensierten Daten zu arbeiten und valide Schlussfolgerungen zu ziehen.

Die Transplantationsmedizin steht in der Zukunft auf dem Gebiet der Nierentransplantationen den aus dieser Arbeit hervorgehenden Trends und Herausforderungen entgegen. Der deutschlandweite Organmangel und die eher zurückhaltende Bereitschaft der breiten Öffentlichkeit zur Organspende machen in der Konsequenz die Kliniken teilweise angewiesen auf ältere Spender. Dies macht sich durch den Anstieg des Spenderalters bemerkbar, der für die Lebend- und für die Postmortal-Spenden gilt.

Außerdem ist der Anteil der Lebendspenden seit Einführung des Transplantationsgesetzes von 1997 deutschlandweit und im LMU Klinikum überproportional im Vergleich zu den Postmortal-Spenden angestiegen. [122]

Bisher gültige Grundregeln im Hinblick auf immunologische Faktoren und deren Auswirkungen auf das Überleben konnten im Rahmen dieser Arbeit belegt und in ihrer weiterhin bestehenden Daseinsberechtigung unterstrichen werden. Trotz der Fortschritte in der Organisation der Postmortal-Spende und der Erhaltungstherapie konnten die Einflüsse von suboptimalen Konstellationen bezüglich des humanen Leukozyten-Antigens des Spenders- und Empfängers, des Immunisierungsgrads des Empfängers und des Zustands einer

Zusammenfassung

Retransplantation nicht komplett zurückgedrängt werden. Sie wirken sich weiterhin größtenteils signifikant auf verschiedene Ergebnisparameter aus.

Die größte Herausforderung wird weiterhin das Langzeit-Überleben der Transplantate bleiben. Dies gilt für Lebend- und Postmortal-Spenden.

Bei Lebend- und Postmortal-Spenden lässt sich trotz einer immer näher rückenden Angleichung der Kurzzeit-Überlebensraten immer noch im Langzeit-Überleben eine zunehmende Überlegenheit der Lebendspende dokumentieren. Anfangs sehr nah beieinanderliegende Überlebensraten spreizen sich im Laufe der Zeit auseinander, so dass die Lebendspende im Sinne des Langzeit-Überlebens immer noch klar überlegen bleibt.

7 Abkürzungsverzeichnis

ABMR – antibody mediated rejection

ACR – acute ceullular rejection

AG – Antigen

AK – Antikörper

ALS – Antilymphozytenglobulin

Aza – Azathioprin

CD – Cluster of Differentiation

CDC – Complement-dependent cytotoxicity

CTS – Collaborative Transplant Study

CyA – Ciclosporin/Cyclosporin A

DSO – Deutsche Stiftung Organtransplantation

ECD – Expanded criteria donor

ESP – Eurotransplant-Senioren-Programm

HLA – Human Leukocyte Antigen

IBE – Instituts für Medizinische Informationsverarbeitung Biometrie und Epidemiologie der LMU

IL – Interleukin

PMSP – Postmortalspendennierentransplantation

PRA – panel-reactive antibody

PUMA – Akademisches Publikationsmanagement

KI – Kalte Ischämiezeit

LSP – Lebendspendennierentransplantation

MHC – Major Histocompatibility Complex

MMF / Myc – Mycophenolat-Mofetil

NTx – Nierentransplantation

PRA – Panel Reactive Antibody

SCD – Standard criteria donor

Siro – Sirolimus

SPSS – Statistical Package for the Social Sciences

Tac – Tacrolimus/FK506

TNF- α – Tumornekrosefaktor

8 Literaturverzeichnis

- [1]Schmidt P, Balcke P, Kopsa H, Zazgornik J, Deutsch E. [Morbidity during regular dialysis treatment and after renal transplantation (author's transl)]. Wien Klin Wochenschr. 1979;91(6):193-7.
- [2]Rabbat CG, Thorpe KE, Russell JD, Churchill DN. Comparison of mortality risk for dialysis patients and cadaveric first renal transplant recipients in Ontario, Canada. J Am Soc Nephrol. 2000;11(5):917-22.
- [3]Jofre R, Lopez-Gomez JM, Moreno F, Sanz-Guajardo D, Valderrabano F: Changes in quality of life after renal transplantation. Am J Kidney Dis 32: 93-100, 1993.
- [4]Franke GH, Reimer J, Philipp T, Heemann U: Aspects of quality of life through end-stage renal disease. Qual Life Res 12: 103-115, 2003.
- [5]de Wit GA, Ramsteijn PG, de Charro FT : Economic evaluation of end stage renal disease treatment. Health policy 44: 215-232, 1998.
- [6]Laupacis A, Keown P, Pus N, et al: A study of the quality of life and cost- utility of renal transplantation. Kidney Int 50: 235-242, 1996.
- [7]Hamilton D (1988) Kidney transplantation: a history. In: Morris PJ (ed) Kidney transplantation, 3rd edn. Saunders, Philadelphia, pp 1-13
- [8]<https://www.organspende-info.de/infotehke/geschichte> (Zuletzt aufgerufen: 27.08.17, 01:06)
- [9]<https://www.dso.de/SiteCollectionDocuments/DSO-Jahresbericht%202019.pdf> (Zuletzt aufgerufen: 24.04.20, 11:14)
- [10]<https://www.dso.de/organspende-und-transplantation/transplantation/nierentransplantation.html> (Zuletzt aufgerufen: 26.08.17, 23:17)
- [11]<https://www.dso.de/organspende-und-transplantation/warteliste-und-vermittlung/niere.html> (Zuletzt aufgerufen: 26.08.17, 23:19)
- [12]Veroux P, Puliatti C, Veroux M, et al. Kidney transplantation from marginal donors. Transplant Proc. 2004;36(3):497-8.
- [13]Kling CE, Perkins JD, Johnson CK, Blosser CD, Leca N, Sibulesky L. Utilization of Standard Criteria Donor and Expanded Criteria Donor Kidneys After Kidney Allocation System Implementation. Ann Transplant. 2018;23:691-703.
- [14]https://de.wikipedia.org/wiki/LMU_Klinikum (Zuletzt aufgerufen: 21.4.20, 22:44)
- [15]Giessing M, Conrad S, Schönberger B, et al. Nierenspende und Nierentransplantation im Alter. Urologe [A]. 2004;43(8).
- [16]Kälble T, Lucan M, Nicita G, et al. EAU guidelines on renal transplantation. Eur Urol. 2005;47(2):156-66.
- [17]Schoening WN, Helbig M, Buescher N, et al. Gender Matches in Liver Transplant Allocation: Matched and Mismatched Male-Female Donor-Recipient Combinations; Long-term Follow-up of More Than 2000 Patients at a Single Center. Exp Clin Transplant. 2016;14(2):184-90.
- [18]Foroutan F, Friesen EL, Clark KE, et al. Risk Factors for 1-Year Graft Loss After Kidney Transplantation: Systematic Review and Meta-Analysis. Clin J Am Soc Nephrol. 2019;14(11):1642-1650.
- [19]<http://www.medizininfo.de/operationen/nierentransplantation/kontraindikationen.shtml> (Zuletzt aufgerufen: 27.08.17, 01:47)
- [20]<http://flexikon.doccheck.com/de/Nierentransplantation> (Zuletzt aufgerufen: 27.08.17 01:48)
- [21]Parajuli S, Aziz F, Garg N, et al. Histopathological characteristics and causes of kidney graft failure in the current era of immunosuppression. World J Transplant. 2019;9(6):123-133.
- [22]KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. Am J Transplant. 2009;9 Suppl 3:S1-155.
- [23]Magee CC, Pascual M. Update in renal transplantation. Arch Intern Med. 2004;164(13):1373-88.
- [24]<http://www.medicoconsult.de/Glukokortikoide> (Zuletzt aufgerufen: 29.10.19, 17:37)
- [25]<https://www.allum.de/krankheiten/therapiemoglichkeiten/calcineurin-inhibitoren-cyclosporin-tacrolimus-pimecrolimus> (Zuletzt aufgerufen: 29.10.19, 17:37)
- [26]<http://flexikon.doccheck.com/de/Ciclosporin> (Zuletzt aufgerufen: 29.10.19, 17:37)
- [27]<http://flexikon.doccheck.com/de/Tacrolimus> (Zuletzt aufgerufen: 29.10.19, 17:37)
- [28]<https://www.enzyklopaedie-dermatologie.de/dermatologie/ciclosporin-a-5901> (Zuletzt aufgerufen: 29.10.19, 17:37)

- [29]<http://flexikon.doccheck.com/de/Mycophenolat> (Zuletzt aufgerufen: 29.10.19, 17:37)
- [30]Terada N, Lucas JJ, Szepesi A, Franklin RA, Domenico J, Gelfand EW. Rapamycin blocks cell cycle progression of activated T cells prior to events characteristic of the middle to late G1 phase of the cycle. *J Cell Physiol.* 1993;154(1):7-15.
- [31]Morales JM, Wramner L, Kreis H, et al. Sirolimus does not exhibit nephrotoxicity compared to cyclosporine in renal transplant recipients. *Am J Transplant.* 2002;2(5):436-42.
- [32]Augustine JJ, Bodziak KA, Hricik DE. Use of sirolimus in solid organ transplantation. *Drugs.* 2007;67(3):369-91.
- [33]<http://www.chemie.de/lexikon/Azathioprin.html> (Zuletzt aufgerufen: 29.10.19, 17:37)
- [34]<https://www.morbus-crohn-aktuell.de/behandlung-und-vorbeugung-von-morbus-crohn> (Zuletzt aufgerufen: 29.10.19, 17:37)
- [35]Webster AC, Ruster LP, McGee R, et al. Interleukin 2 receptor antagonists for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(1):CD003897.
- [36]Abramowicz D, Schandene L, Goldman M, et al. Release of tumor necrosis factor, interleukin-2, and gamma-interferon in serum after injection of OKT3 monoclonal antibody in kidney transplant recipients. *Transplantation.* 1989;47(4):606-8.
- [37]Mohty M. Mechanisms of action of antithymocyte globulin: T-cell depletion and beyond. *Leukemia.* 2007;21(7):1387-94.
- [38]<https://www.medmedia.at/wp-content/uploads/2012/10/t3.jpg> (Zuletzt aufgerufen: 27.04.20, 15:18)
- [39]<https://www.zkrd.de/de/spendersuche/grundlagen-hla.php> (Zuletzt aufgerufen: 04.09.17, 11:36)
- [40]Opelz G, Wujciak T, Döhler B, Scherer S, Mytilineos J. HLA compatibility and organ transplant survival. Collaborative Transplant Study. *Rev Immunogenet.* 1999;1(3):334-42.
- [41]Bader M. Organmangel und Organverteilung. Mohr Siebeck; 2010.
- [42]http://www.bundesaezrztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/RiliOrgaMedBeurt20101208.pdf (Zuletzt aufgerufen: 29.10.19, 17:37)
- [43]Hajeer AH. Panel Reactive Antibody test (PRA) in renal transplantation. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2006;17:1-4
- [44]Anger G, Pauer HD: Verhalten der Kerntemperatur einer unterkühlten, freipräparierten Niere. *Zeitschrift für Urologie und Nephrologie* 66 (1973) 489-492
- [45]<https://www.organspende-info.de/organ-und-gewebespende/arten/nierenlebendspende> (Zuletzt aufgerufen: 29.10.19, 16:30)
- [46]<http://www.transplantation-verstehen.de/spezialthemen/lebendspende/abwaegungen> (Zuletzt aufgerufen: 29.10.19, 16:30)
- [47]<http://www.klinikum.uni-muenchen.de/Transplantationszentrum/de/patienten/nierentransplantation/moeglichkeiten/index.html> (Zuletzt aufgerufen: 29.10.19, 16:30)
- [48]http://klinikum.uni-muenster.de/fileadmin/ukminternet/daten/kliniken/medd/15_Sektion_Transplantationsnephrologie/_Aufklaerung_Lebend_nierenspende_Konsensus_NTX_AG_25.02.2016_UKM_Version.pdf (Zuletzt aufgerufen: 29.10.19, 16:30)
- [49]http://www.nieren-transplantation.com/fileadmin/uro-welten/ak-nierentransplantation/pdf/tagung_2013/Vortrag-Schlaf.pdf (Zuletzt aufgerufen: 29.10.19, 16:30)
- [50]Localio AR, Berlin JA, Ten have TR, Kimmel SE. Adjustments for center in multicenter studies: an overview. *Ann Intern Med.* 2001;135(2):112-23.
- [51]NCM Youssef, K Reinhart, Y Sakr. The pros and cons of multicentre studies. *netherlands journal of critical care* 2008;12:120-122.
- [52]<https://de.wikipedia.org/wiki/Nierentransplantation> (Zuletzt aufgerufen: 21.4.20, 22:44)
- [53][https://de.wikipedia.org/wiki/PUMA_\(Akademisches_Publikationsmanagement\)](https://de.wikipedia.org/wiki/PUMA_(Akademisches_Publikationsmanagement)) (Zuletzt aufgerufen: 21.4.20, 22:44)
- [54]Wang JH, Skeans MA, Israni AK. Current Status of Kidney Transplant Outcomes: Dying to Survive. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2016;23(5):281-286.
- [55]<https://www.forschen-schreiben-publizieren.de/2018/12/ueberlebenskurven-kaplan-meier/> (Zuletzt aufgerufen: 22.4.20, 21:44)
- [56]Hart A, Smith JM, Skeans MA, et al. 2014 Annual report of the U.S. Organ Procurement and Transplantation Network and the Scientific Registry of Transplant Recipients: Kidney. *Am J Transplant.* 2016;16(Suppl 2):11-46.

- [57]European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient. IV.13 Analysis of patient and graft survival. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17 Suppl 4:60-7
- [58]ANZDATA Registry. 38th Report, Chapter 8: transplantation. Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry, Adelaide, Australia..
- [59]ERA-EDTA. 2013 Annual Report.
- [60]Canadian Organ Replacement Register. Canadian Institute for Health Information.
- [61]Shahbazi F, Ranjbaran M, Karami-far S, Soori H, Jafari Manesh H. Graft survival rate of renal transplantation during a period of 10 years in Iran. *J Res Med Sci* 2015;20:1046-52
- [62]Frei U. Langzeitüberleben nach Nierentransplantation sichern: Einflussfaktoren und Behandlungskonzepte ; mit 18 Tabellen. Berlin: Springer; 2001.
- [63]Goldberg RJ, Smits G, Wiseman AC. Long-term impact of donor-recipient size mismatching in deceased donor kidney transplantation and in expanded criteria donor recipients. *Transplantation* 2010;90:867e74.
- [64]<http://www.ctstransplant.org/public/newsletters/2000/gif/2000-2.html?ts=6459612762555480> (Zuletzt aufgerufen: 21.9.17, 16:12)
- [65]Fabian, J, Maher, H, Bentley, A, Gaylard, P, Crymble, K, Rossi, B, Aucamp, L, Gottlich, E, Loveland, J, Botha, J R, Botha, J, & Britz, R. (2016). Favourable outcomes for the first 10 years of kidney and pancreas transplantation at Wits Donald Gordon Medical Centre, Johannesburg, South Africa. *SAMJ: South African Medical Journal*, 106(2), 172-176.
- [66]Terasaki PI, Gjertson DW, Cecka JM, Takemoto S, Cho YW. Significance of the donor age effect on kidney transplants. *Clin Transplant*. 1997;11(5 Pt 1):366-72.
- [67]Moghani-lankarani M, Assari S, Sharifi-bonab M, Nourbala MH, Einollahi B. Does age of recipient affect outcome of renal transplantation?. *Ann Transplant*. 2010;15(2):21-6.
- [68]Chen PD, Tsai MK, Lee CY, et al. Gender differences in renal transplant graft survival. *J Formos Med Assoc*. 2013;112(12):783-8.
- [69]McGee J, Magnus JH, Islam TM, Jaffe BM, Zhang R, Florman SS, et al. Donor-recipient gender and size mismatch affects graft success after kidney transplantation. *J Am Coll Surg* 2010;210. 718e725.e1, 725e6.
- [70]Kasiske BL, Umen AJ. The influence of age, sex, race, and body habitus on kidney weight in humans. *Arch Pathol Lab Med* 1986;110:55e60.
- [71]Morrissey PE, Flynn ML, Lin S. Medication noncompliance and its implications in transplant recipients. *Drugs* 2007;67: 1463e81.
- [72]Nankivell BJ, Kuypers DR. Diagnosis and prevention of chronic kidney allograft loss. *Lancet* 2011;378:1428e37.
- [73]Kiley DJ, Lam CS, Pollak R. A study of treatment compliance following kidney transplantation. *Transplantation* 1993;55: 51e6.
- [74]Rosenberger J, Geckova AM, van Dijk JP, Nagyova I, Roland R, van den Heuvel WJ, et al. Prevalence and characteristics of noncompliant behaviour and its risk factors in kidney transplant recipients. *Transpl Int* 2005;18:1072e8
- [75]Goto N, Okada M, Yamamoto T, et al. Association of Dialysis Duration with Outcomes after Transplantation in a Japanese Cohort. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(3):497-504.
- [76]Meier-kriesche HU, Port FK, Ojo AO, et al. Effect of waiting time on renal transplant outcome. *Kidney Int*. 2000;58(3):1311-7.
- [77]Meier-kriesche HU, Kaplan B. Waiting time on dialysis as the strongest modifiable risk factor for renal transplant outcomes: a paired donor kidney analysis. *Transplantation*. 2002;74(10):1377-81.
- [78]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):1725-30.
- [79]<http://www.ctstransplant.org/public/newsletters/2010/gif/2010-1.html?ts=8177881515346250> (Zuletzt aufgerufen: 31.10.19, 13:07)
- [80]<http://www.ctstransplant.org/servlet/ArchiveServlet?group=K-11101-0817&archivemode=false&ts=1506180608367> (Zuletzt aufgerufen: 23.9.17, 17:57)
- [81]Sharma, A.; Ramanathan, R.; Behnke, M.; Cotterell, A.; Gupta, G.; Kumar, D.; King, A.; Fisher, R.; Posner, M. Kidney Re-Transplantation Versus Continued Dialysis in Patients With Primary Graft Failure.: *Transplantation*: July 15, 2014 - Volume 98 - Issue - p 829–830
- [82]Speiser DE, Jeannet M. Renal transplantation to sensitized patients: decreased graft survival probability associated with a positive historical crossmatch. *Transpl Immunol*. 1995;3(4):330-4.

- [83]Singh D, Kiberd BA, West KA, et al. Importance of peak PRA in predicting the kidney transplant survival in highly sensitized patients. *Transplant Proc.* 2003;35(7):2395-7.
- [84]Ogura K. Sensitization. *Clin Transpl.* 1992;:357-69.
- [85]Vella JPO'Neill DAtkins NDonohoe JFWalshe JJ Sensitization to human leukocyte antigen before and after the introduction of erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant.* 1998;13:2027- 2032
- [86]Lim WH, Chapman JR, Wong G. Peak panel reactive antibody, cancer, graft, and patient outcomes in kidney transplant recipients. *Transplantation.* 2015;99(5):1043-50.
- [87]Thammanichanond D, Ingsathit A, Mongkolsuk T, et al. Pre-transplant donor specific antibody and its clinical significance in kidney transplantation. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2012;30(1):48-54.
- [88]<http://www.ctstransplant.org/public/newsletters/2002/gif/2002-1.html?ts=745709592010826> (Zuletzt aufgerufen: 31.10.19, 14:07)
- [89]Cecka JM. The changing role of HLA matching. *Clin Transpl.* 1986;:141-55.
- [90]Hardy S, Lee SH, Terasaki PI. Sensitization 2001. *Clin Transpl.* 2001;:271-8.
- [91]Zhou YC, Cecka JM. Sensitization in renal transplantation. *Clin Transpl.* 1991;:313-23.
- [92]Morath C, Arns W, Schwenger V, et al. Sirolimus in renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22 Suppl 8:viii61-viii65.
- [93] <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/inhalt-01-2003/pharm2-01-2003/> (Zuletzt aufgerufen: 22.4.20, 21:44)
- [94]Hall, B. M., et al., Comparison of three immunosuppressive regimens in cadaver renal transplantation: long term cyclosporine and short term cyclosporine followed by azathioprine and prednisolone and azathioprine and prednisolone without cyclosporine. *N. Engl. J. Med.* 318, 23 (1988) 1499 - 1507.
- [95]Zanker, B., et al., Mycophenolate mofetil-based, cyclosporine-free induction and maintenance immunosuppression: first-3-months analysis of efficacy and safety in two cohorts of renal allograft recipients. *Transplantation* 66, 1 (1998) 44 - 49.
- [96]<https://web.archive.org/web/20030830080623/http://www.eudra.org/humandocs/PDFs/EPAR/rapamune/420600en6.pdf> (Zuletzt aufgerufen: 22.4.20, 21:44)
- [97]Seghal, S., Rapamune: an overview and mechanism of action. *Ther. Drug Monit.* 17 (1995) 660 - 665.
- [98]Vasquez, E., Sirolimus: A new agent for prevention of renal allograft rejection. *Am. J. Health-Syst. Pharm.* 57 (2000) 437 - 448.
- [99]Kahan, B. D., et al., Efficacy of sirolimus compared with azathioprine for reduction of acute renal allograft rejection: a randomised multicentre study. *Lancet* 356 (2000) 194 - 202.
- [100]Hong, J. C., Kahan, B. D., A calcineurin antagonist-free induction strategy for immunosuppression in cadaveric kidney transplant recipients at risk for delayed graft function. *Transplantation* 71, 9 (2001) 1320 - 1328.
- [101]Vincenti FJensik SCFilo RSMiller JPirsch J A long-term comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine in kidney transplantation: evidence for improved allograft survival at five years. *Transplantation.* 2002;73:775- 782
- [102]Takemoto SK Maintenance immunosuppression. *Clin Transpl.* 2001;223- 236
- [103]Halloran PMathew TTomlanovich SGroth CHoofman LBarker Cfor the International Mycophenolate Mofetil Renal Transplant Study Groups, Mycophenolate mofetil in renal allograft recipients: a pooled efficacy analysis of three randomized, double-blind, clinical studies in prevention of rejection. *Transplantation.* 1997;63:39- 47
- [104]Ojo AOMeier-Kriesche HUHanson JA et al. Mycophenolate mofetil reduces late renal allograft loss independent of acute rejection. *Transplantation.* 2000;69:2405- 2409
- [105]Hubner GIEismann RSziegoleit W Drug interaction between mycophenolate mofetil and tacrolimus detectable within therapeutic mycophenolic acid monitoring in renal transplant patients. *Ther Drug Monit.* 1999;21:536- 539
- [106]Takemoto S. Sensitization and crossmatch. *Clin Transpl.* 1995;:417-32.
- [107]Nishikawa KTerasaki PI Annual trends and triple therapy: 1991-2000. *Clin Transpl.* 2001;247- 269
- [108]US Renal Data System, USRDS 2002 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States. Bethesda, Md National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases2002
- [109]Medin C, Elinder CG, Hylander B, Blom B, Wilczek H. Survival of patients who have been on a waiting list for renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2000;15(5):701-4.
- [110]Koo DD, Welsh KI, McLaren AJ, Roake JA, Morris PJ, Fuggle SV. Cadaver versus living donor kidneys: impact of donor factors on antigen induction before transplantation. *Kidney Int.* 1999;56(4):1551-9.

- [111]Novitzki D, Cooper DKC, Wicomb WN. Pathophysiology of brain death in the experimental animal: extracranial aspects. Endocrine changes and metabolic responses.
- [112]Wladimir Faber. Transplantatkonidionierung durch die Vortherapie der hirntoten Organspender mit Methylprednisolon (Urbason®). 2009.
- [113]Backwill F. In: Roitt I, Brostoff J, Male D (eds). Cytokines and cytokine receptors. Immunology, Harcourt publishers limited 2001; 7: 119-130
- [114]Novitzki D. Detrimental effects of brain death on the potential organ donor. Transplant Proc 1997; 29(8): 3770-3772.
- [115]Pratschke J, Wilhelm MJ, Kusaka M et al. Brain death and its influence on donor organ quality and outcome after transplantation. Transplantation 1999; 67(3): 343-348
- [116]Takada M, Nadeau KC, Hancock WW et al. Effects of explosive brain death on cytokine activation of peripheral organs in the rat. Transplantation 1998; 65(12): 1533-1542.
- [117]Pratschke J, Wilhelm MJ, Kusaka M, Hancock WW, Tilney NL. Activation of donor proinflammatory genes in somatic organs as a consequence of brain death. Transplant Proc 1999; 31(1-2): 1003-1005
- [118]Takada M, Nadeau KC, Hancock WW et al. Effects of explosive brain death on cytokine activation of peripheral organs in the rat. Transplantation 1998; 65(12): 1533-1542.
- [119]Okamoto S, Corso CN, Nolte D et al. Impact of brain death on hormonal homeostasis and hepatic microcirculation of transplant organ donors. Transpl Int 1998; 11(1): 404-407.
- [120]Nemati E, Einollahi B, Lesan pezesghi M, Porfarziani V, Fattahi MR. Does kidney transplantation with deceased or living donor affect graft survival?. Nephrourol Mon. 2014;6(4):e12182.
- [121]Simforoosh N, Gooran S, Tabibi A, Bassiri A, Ghraati MR. Cadaver transplantation in Recent Era: Is Cadaveric Graft Survival Similar to Living Kidney Transplantation?. Int J Organ Transplant Med. 2011;2(4):167-70.
- [122]Achilles, Mark. Lebendspende-Nierentransplantation. Eine theologisch-ethische Beurteilung. LIT. 2004:07