

**Aus der Universitätsklinik für
Allgemeine, Viszeral- und Transplantationschirurgie
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. A. Königsrainer**

**Nierentransplantation am Klinikum Tübingen:
Relevante Parameter für die Transplantatfunktion**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard- Karls- Universität
zu Tübingen**

**vorgelegt von
Birte Schmid**

aus Spaichingen

2007

**Aus der Universitätsklinik für Allgemeine, Viszeral- und Trans-
plantationschirurgie
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. A. Königsrainer**

**Nierentransplantation am Klinikum Tübingen:
Relevante Parameter für die Transplantatfunktion**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard- Karls- Universität
zu Tübingen**

**vorgelegt von
Birte Schmid**

aus Spaichingen

2007

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth
1. Berichterstatter: Privatdozent Dr. W. Steurer
2. Berichterstatter: Professor Dr. T. Risler

meinen Eltern gewidmet

Inhaltsverzeichnis

	Abkürzungen	2
1.	Einleitung	3-6
2.	Parameter und Methoden	7-13
2.1.	Parameter	
	Beobachtungszeitraum	7
	Spenderassoziierte Einflussparameter	7
	Empfängerassoziierte Einflussparameter	8
	Transplantationsassoziierte Einflussparameter	9
	Outcome-Parameter	11
2.2.	Methoden	13
3.	Ergebnisse	14-31
3.1	Spenderassoziierte Einflussparameter	14
3.2	Empfängerassoziierte Einflussparameter	22
3.3	Transplantationsassoziierte Einflussparameter	27
4.	Diskussion	32-47
5.	Zusammenfassung	48-49
6.	Literaturverzeichnis	50-53
7.	Anhang	54-55
	Danksagung	56
	Lebenslauf	57

Abkürzungen

AZ	Anastomosenzeit
BMI	Body Mass Index
CIT	Cold Ischemia Time
CNI	Calcineurin Inhibitoren
CTS	Collaborative Transplant Study
DGF	Delayed Graft Funktion
DSO	Deutsche Stiftung Organtransplantation
ECD	Extended Criteria Donors
ESP	European Senior Program
ET	Eurotransplant
F	Frauen
HTK	Brettschneider Lösung
IF	Initiale Funktion
INF	Initiale Nichtfunktion
M	Männer
NTx	Nierentransplantation
nT	nichttraumatische Todesursache
SD	Standardabweichung
T	traumatische Todesursache
Tx	Transplantation
TPG	Transplantationsgesetz
UKT	Universitätsklinikum Tübingen
UW	University of Wisconsin Lösung

1. Einleitung

Die Transplantationschirurgie verzeichnete in den letzten 50 Jahren immense Fortschritte. Als erstes Organ überhaupt wurde 1954 in Boston, USA, eine Niere zwischen eineiigen Zwillingen im Rahmen einer Lebendspende erfolgreich übertragen [1]. 1959 gelang die Transplantation zwischen genetisch nicht identischen Brüdern. Die erste erfolgreiche postmortale, nicht-verwandten Spende wurde 1962 durchgeführt. Die erste deutsche Nierentransplantation folgte 1963 durch Brosig und Nagel in Berlin [1].

Trotz dieser Erfolge waren die therapeutischen Optionen für die Mehrheit der Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz bis in die siebziger Jahre begrenzt. Erste Langzeiterfolge nach Nierentransplantation gab es zwar seit dem klinischen Einsatz von Azathioprin als Immunosuppressivum, aber nur für einen geringen Teil der Betroffenen kam für eine Transplantation überhaupt in Betracht. Patienten, welche zusätzlich an anderen systemischen Krankheiten litten, erhielten keine Nierenersatztherapie. Die Anzahl der Dialysezentren war gering und das immunologische Basiswissen noch am Beginn der Erforschung [2]. Erst Anfang der achtziger Jahre etablierte sich die Organtransplantation als chirurgisches Behandlungsverfahren des terminalen Organversagens mit der Einführung von Ciclosporin A.

Fortschritte in der chirurgischen Technik, des HLA- Matchings, der Organkonservierung und Infektbehandlung, besonders aber das Verständnis der molekularen und zellulären Mechanismen der Abstoßung betreffend sowie die Weiterentwicklung der Immunosuppressiva machen die Nierentransplantation heute zur Standardtherapie der dialysepflichtigen Niereninsuffizienz. Ca. 200 Tage nach erfolgreicher Nierentransplantation ist die Mortalität mit funktionierendem Transplantat geringer als bei den Patienten auf der Warteliste [3]. Zusätzlich ermöglicht ein funktionierendes Nierentransplantat dem Patienten ein Leben ohne Dialyse mit hoher Lebensqualität und ist auch aus ökonomischer Sicht effektiver als eine lebenslange Dialyse. So lag 2004 trotz der Ausweitung der Indika-

tion zur Nierentransplantation auf ältere und polymorbide Empfänger das Einjahres- Patienten- und Transplantatüberleben bei 95% bzw. annähernd 90% [1]. Den Verbesserungen der immunsuppressiven Therapie ist es zuzuschreiben, dass die Abstoßungsraten über die Jahre immer geringer wurden und eine Abstoßungsreaktion heute seltener den Grund für den frühen Verlust eines Organs darstellt [4].

Die größten Herausforderungen der Transplantationsmedizin sind heute, neben dem chronischen Transplantatversagen, der zunehmende Organmangel und die steigenden Wartezeiten. Im Jahr 2005 standen nach Angaben von Eurotransplant Leiden (ET) und der Deutschen Stiftung Organtransplantation (DSO) 8.853 Patienten auf der aktiven Warteliste für eine Nierentransplantation in Deutschland. Die Anzahl der durchgeführten Nierentransplantationen belief sich dagegen nur auf 2.712. Es konnten also weit weniger Patienten mit einem Transplantat versorgt werden, als neue Patienten auf die Warteliste hinzukamen. Diese Kluft zwischen den auf eine Transplantation wartenden Patienten und den durchgeführten Transplantationen wird sich erwartungsgemäß weiter vergrößern.

Die demographische Entwicklung unserer Gesellschaft führt zusätzlich zu einem stetig wachsenden Organbedarf: Das Ansteigen des mittleren Alters der Bevölkerung bewirkt eine Zunahme der Patienten mit terminalem Nierenversagen sowie derer, die eine Retransplantation benötigen.

Die Situation verschärft sich durch die rückläufigen Organspenderzahlen. Ursächlich dafür sind unter anderem profane Gründe wie die Verbesserung der Straßensicherheit [4]. Trotz einer zunehmenden Anzahl von Lebendspendern, in Deutschland derzeit 16% aller Nierentransplantationen, konnten die Gesamttransplantationszahlen lediglich konstant gehalten werden [1].

Um dieser Herausforderung beizukommen, wird der Spenderpool vielfach durch eine Erweiterung der Spenderkriterien für die post mortem Spende vergrößert. Man spricht von marginalen Spendern und Extended Criteria Donors (ECD). Dabei wird auf ältere Spender (>65 Jahre), Spender mit Diabetesanamnese,

Bluthochdruck oder längerem Intensivaufenthalt zurückgegriffen, um einige der erweiterten Allokationskriterien zu nennen. Der Anteil der marginalen Spender beläuft sich mittlerweile auf ca. 30% der post mortem Spender [4]. In den USA hat sich der Anteil der über 55-jährigen Spender von 1988 bis 1998 von 17,5% auf 32,2% erhöht [5].

Diese Strategie verfolgt auch das Eurotransplant Senior Program (ESP), auch "old for old program" genannt. Nieren von Spendern über 65 Jahren werden präferenziell Empfängern derselben Altersgruppe zugeordnet. So wird die Wartezeit für diese Patienten abgekürzt. Die Organverteilung erfolgt regional, um die kalte Ischämiezeit zu minimieren, eine HLA-Übereinstimmung wird dabei nicht berücksichtigt. Dabei wurden sehr gute Erfolge erzielt [6].

Außer einer Vergrößerung des Spenderpools kann eine verbesserte Spendererkennung zur Problemlösung beitragen. In Spanien existiert seit 1989 ein Programm, welches für jedes Krankenhaus einen zuständigen Koordinator für das Organmanagement vorsieht. Dadurch konnte die Spenderate innerhalb von 10 Jahren auf 33,6 pro Million Einwohner erhöht werden, während in Deutschland in dem genannten Zeitraum die Rate konstant bei 13 pro Million Einwohnern blieb [4].

In Deutschland wird die Organvergabe durch das Transplantationsgesetz (TPG) geregelt. Grundsätzlich gilt die "Zustimmungsregelung" für eine Einwilligung zur Organspende, d.h. im Falle des nicht vorliegenden Spendewillens eines Verstorbenen ist der Wille der Angehörigen zu berücksichtigen. Das TPG sieht eine von den Transplantationszentren unabhängige Organisation zur Organentnahme vor. Die Koordinationsstelle für Spendermeldungen und Organtransport ist die DSO. Ihr obliegt die gesamte Prozessverwaltung für das Organ mit Ausnahme der Vermittlungsentscheidung. Seit dem Gründungsjahr 1967 ist damit die niederländische Stiftung Eurotransplant betraut. §11 des TPG verpflichtet jedes Krankenhaus, mögliche Organspender zu melden. Die Einschätzung einer möglichen Spendesituation liegt bei den Mitarbeitern der Intensivstationen. Dies erfordert aber, ebenso wie die darauf folgende organprotektive Intensivtherapie,

entsprechende Erfahrung und stellt insofern eine Herausforderung besonders für kleine Krankenhäuser dar. Dass sich aus dem Nichterfüllen der Meldepflicht keine Sanktionen ergeben, trägt ebenfalls zu den geringen Spendezahlen in Deutschland bei.

Eine weitere Möglichkeit den Spenderpool zu vergrößern könnte darin liegen, die Bereitschaft zur Organspende in der Bevölkerung zu erhöhen. Zwar findet die Organtransplantation prinzipiell großen Rückhalt und Befürwortung, es zeigt sich aber, dass nur 17% der Organspender einen Spenderausweis besitzen oder eine Willenserklärung hinterlassen [2]. Im § 8 des TPG ist festgelegt, dass die Lebendspende gegenüber der post mortem Spende subsidären Charakter haben soll, d.h. dass sie zum Schutz des Spenders nachrangig behandelt werden muss. Als Spender kommen nur Verwandte ersten Grades, Ehegatten oder dem Empfänger emotional nahe stehende Personen in Betracht, um der Gefahr des Organhandels entgegenzuwirken.

Eine Zunahme der Anzahl an Lebendspendern wird also nur in gewissen Grenzen möglich sein.

Um den Herausforderungen der prekären Organversorgungslage in Deutschland zu begegnen, müssen die langfristigen Erfolgsfaktoren nach Nierentransplantation genauer bestimmt werden. Für eine optimale Nutzung der potenziell verfügbaren Organe muss festgestellt werden, inwieweit durch eine Erweiterung der Allokationskriterien für die Nierenspende die Zahl an Organspenden erhöht werden kann. Ziel dieser Arbeit ist es, diesbezüglich relevante Einflussparameter für eine langfristige Transplantatfunktion zu ermitteln.

2. Parameter und Methoden

Beobachtungszeitraum

Zwischen Januar 2000 und 2005 wurden an der Chirurgischen Klinik des Universitätsklinikums Tübingen inklusive der kombinierten Nieren-Pankreastransplantationen und pädiatrischer Nierentransplantationen 185 Nierentransplantationen durchgeführt .

In der vorliegenden retrospektiven Studie konnten für 119 nierentransplantierte Patienten die erforderlichen Daten für bis zu drei Jahre nach Transplantation erfasst werden.

Spenderassoziierte Einflussparameter

Spenderalter, Geschlecht und Spendertyp wurden den Necro- Kidney- Reports entnommen. Dieses standardisierte Formular wird vom Explantationsteam ausgefüllt und dem Transplantat beigelegt [siehe Anhang 1].

Das Formular beinhaltet alle transplantationsrelevanten Daten. Verwaltet werden die Reports im Transplantationszentrum Tübingen bzw. bei ET.

Spenderalter

Die transplantierten Organe wurden nach dem Alter des Spenders in drei Gruppen eingeteilt.

Gruppe 1 beinhaltet Spender, welche zum Zeitpunkt der Nierenexplantation sechzig Jahre und älter waren. Gruppe 2 umfasst ein Spenderalter zwischen 40 und 60 Jahren. In Gruppe 3 befinden sich alle Spender, die zum Zeitpunkt der Organspende jünger als vierzig Jahre waren.

Spendergeschlecht

Die Spenderorgane stammten etwa zur Hälfte von Männern und zur Hälfte von Frauen. Es wurden die Abkürzungen M für Männer und F für Frauen benützt.

Spendertyp

Der Spendertyp gibt an, ob es sich bei dem transplantierten Organ um eine post mortem Spende oder die Lebendspende eines Verwandten oder Lebenspartners handelt.

Bei den post mortem Spendern wurden bezüglich der Todesursache die traumatischen Todesursachen (T) von den nicht traumatischen (nT) differenziert. Unter nicht traumatischen Todesursachen wurden alle cerebralen Blutungen, Ischämien und Hypoxien eingeordnet. Unter den traumatischen Todesursachen wurden alle unfallbedingten Schädel-Hirn-Traumata und Suizide als Ursache des Hirntods subsummiert.

Empfängerassoziierte Einflussparameter

Die Angaben zu Alter und Geschlecht der Empfänger stammen aus den stationären Krankenakten, welche im Zentralarchiv des UKT verwaltet werden. Die Daten bezüglich Primärerkrankung und Dauer der Dialysepflicht wurden dem Transplantations Information System (TIS) entnommen. Diese lokale Datenbank dient dem Wartelisten-Management des Transplantationsbüros des Universitätsklinikums Tübingen und wird von dieser Stelle ständig aktualisiert.

Empfängeralter

Das Alter der Transplantatempfänger wurde zu Gunsten der besseren Darstellungs- und Auswertungsmöglichkeiten gruppiert. Gruppe 1 beinhaltet die Sechzigjährigen und älteren Empfänger. Gruppe 2 umfasst ein Empfängeralter zwischen 40 und 60 Jahren. In Gruppe 3 befinden sich die Empfänger, welche bei der Transplantation jünger als vierzig Jahre waren.

Patientengeschlecht

Die Empfänger waren etwa zu zwei Dritteln männlich und zu einem Drittel weiblich. Es wurden die Abkürzungen M für Männer und F für Frauen benützt.

Dialysedauer

Die Dialysedauer umfasst die Zeitspanne seit Diagnose einer terminalen Niereninsuffizienz mit konsekutiver Dialysepflicht bis zur Transplantation einer Niere.

Sie wird in Jahren angegeben und fällt sehr unterschiedlich aus, da aufgrund des Organmangels manche Patienten sehr lange auf eine passende Niere warten müssen, während sich sehr kurze Dialysedauern ergeben, wenn kompatible Lebendspender zur Verfügung stehen.

Die Dialysedauer wurde anhand der Interquartilbereiche gruppiert:

Bei Gruppe L (long) betrug die Dialysedauer 8,4 Jahre und mehr. Bei Gruppe M (medium) lag sie zwischen 3,3 und 8,4 Jahren und bei Gruppe S (short) bei weniger als 3,3 Jahren.

Primärerkrankungen der Niere

Die Grunderkrankungen der Patienten, welche zum terminalen Nierenversagen führten, wurden in Zystische (Zy), Sklerotische (S) und Diabetische (D) Nephropathien, Pyelo (PN)- und Glomerulonephritiden (GN) gruppiert.

Die Gruppierung der diabetischen Nephropathie beinhaltete Patienten mit juvenilem und adultem Diabetes mellitus. Unter Glomerulonephritiden wurden die Fälle von chronischer, fokaler und membranöser Glomerulonephritis als eine Kategorie zusammengefasst. Obwohl bei einer fokal sklerosierenden und membranösen Glomerulonephritis die Rezidivgefahr sehr hoch ist, wurde darauf verzichtet, diese separat zu erfassen, da sie nur bei einem unserer erhobenen Patienten die Grunderkrankung darstellte.

Unter „Andere Ursachen“ (A) wurden u.a. IgA-Nephropathien, Refluxnephropathien, Wegeners und Alport Syndrom, hypertensive Nephropathien sowie terminale Niereninsuffizienzen und Schrumpfnieren unbekannter Ursachen zusammengefasst.

Transplantationsassoziierte Einflussparameter

Kalte Ischämiezeit und Anastomosenzzeit ließen sich ebenfalls den Necro-Kidney- Reports und dem Kidney Quality Form entnehmen [siehe Anhang 1 und 2]. Die Angaben zum initialen Funktionsstatus und zur Immunsuppression wurden den Verlaufsprotokollen des stationären Aufenthalts aus den im Zentralarchiv

archiv des Universitätsklinikums Tübingen verwalteten Patientenakten entnommen.

Kalte Ischämiezeit

Die kalte Ischämiezeit (CIT) umfasst die Zeitspanne zwischen kalter Organperfusion beim Spender und Reperfusion beim Empfänger. Die CIT wird in Stunden angegeben. Bei planbaren Eingriffen (= Lebendspende) ist es möglich, die CIT kurz zu halten. Meistens verlängert sich die CIT aufgrund des Transportweges oder wegen des Organisationsaufwandes, einen passenden Empfänger zu finden.

Die CIT wurde in drei Gruppen unterteilt:

Gruppe L (long) hatte eine CIT von mehr als 20 Stunden. Bei Gruppe M (medium) lag diese zwischen 20 und 10 Stunden und bei Gruppe S (short) betrug die CIT unter 10 Stunden.

Anastomosenzzeit

Die Anastomosenzzeit (AZ) wird auch zweite warme Ischämiezeit genannt und beschreibt die Zeitspanne zwischen Einbringen des Organs in den Empfänger bzw. Entnahme aus dem kalten Wasserbad und Reperfusion des Organs. Sie wird in Minuten angegeben.

Es wurde in eine Gruppe L (long), welche Transplantationen mit einer AZ von 45 Minuten und mehr beinhaltet, in eine Gruppe M (medium), in der die AZ zwischen 30 und 45 Minuten lag, und in eine Gruppe S (short) mit einer AZ von unter 30 Minuten gruppiert.

Initialer Funktionsstatus der Niere

Der initiale Funktionsstatus wurde in "sofortige", "verzögerte" und "keine Funktion" unterteilt. Als eine sofortige Funktionsaufnahme des Organs wurden keine oder maximal 2 postoperativ notwendige Dialysen definiert (IF= initiale Funktion). Als verzögerte Funktion wurden drei und mehr postoperative Dialysen und Entlassung aus dem stationären Aufenthalt mit funktionierendem Transplantat gewertet. Synonym für eine verzögerte Funktionsaufnahme wird der Begriff delayed graft function (DGF) benützt. Bei Patienten der dritten Gruppe nahm das

das transplantierte Organ aus unterschiedlichen Gründen die Funktion nicht auf bei weiter bestehender Dialysepflicht (INF= initiale Nichtfunktion).

Initiale Immunosuppression

Die Phasen der Immunosuppression nach einer Organtransplantation werden in eine perioperative Initialtherapie und die zeitlebens notwendige prophylaktische Erhaltungstherapie unterteilt.

Die Grundlage der Initialtherapie bildet eine Kombination aus einem Calcineurin-Inhibitor (=CNI, Ciclosporin oder Tacrolimus), Steroiden in fallender Dosierung und Mycophenolat Mofetil (=MMF) als Antimetabolit (Tripeltherapie).

Werden perioperativ zusätzlich Antikörpern verabreicht (Quadrupeltherapie), spricht man von einer Induktionstherapie.

Die Erhaltungstherapie bei unkompliziertem postoperativem Verlauf besteht in einer Dualtherapie aus CNI und zentrumsspezifisch einer Kombination mit einem Steroid bzw. einer Kombination aus CNI und MMF.

Im Falle einer akuten Abstoßung wird als Therapie eine hochdosierte Steroidgabe (500 mg Methylprednisolon an den Folgetagen) bzw. bei steroidresistenter Abstoßung zusätzlich Antithymozytenglobulin (ATG) oder OKT3 verabreicht.

Der Parameter initiale Immunosuppression beinhaltet die Differenzierung zwischen Tripel- und Quadrupeltherapie.

2.1.3 Outcome-Parameter

Für die Outcome-Parameter wurden die Kreatininwerte der Follow-up-Daten und der initiale Funktionsstatus ausgewertet und für vier Zeitpunkte bestimmt: Unmittelbar nach Transplantation sowie 3, 12 und 36 Monate nach Transplantation. In standardisierten Erhebungsbögen werden vom nachsorgenden Arzt die den Transplantationserfolg betreffenden Daten, darunter die für die Dokumentation relevanten Laborwerte, vermerkt. Für diese Bögen hat sich der Begriff CTS-Bögen eingebürgert, da diese und weitere Follow-up relevanten Daten auch in die Collaborative Transplant Study Datenbank einfließen. Diese von Prof. Opelz in Heidelberg initiierte Datenbank sammelt weltweit Follow-up-Daten von Nie-

ren- Leber- und Pankreastransplantierten. Daten der Patienten, deren Nachsorge nicht in Tübingen erfolgte, wurden durch Anschreiben der zuständigen Dialysezentren ermittelt. Die Daten zum initialen Funktionsstatus wurden aus den Arztbriefen und den Verlaufsprotokollen der stationären Patientenakten entnommen.

In den CTS-Bögen werden die für die Organfunktion relevanten Kreatininwerte wie folgt kategorisiert:

Tab. 1:Kategorisierung der Organfunktion an Hand der Kreatininwerte

	Kreatininwert in mg%	Organfunktion
A	<1.5	sehr gute Organfunktion
B	1.5-3.0	gute Organfunktion
C	3.0-4.5	mittlere Organfunktion
D	>4.5	schlechte Organfunktion
F		Organversagen aus unklaren Gründen
I		Organversagen aus immunologischen Gründen
T		Organversagen aus technischen Ursachen
Q		Organversagen aufgrund eines Rezidivs
X		Kreatininwerte nicht ermittelbar
XX		Patient verstorben

Nicht bei allen transplantierten Patienten konnten die Outcome-Parameter zu allen vier Zeitpunkten ermittelt werden. Das liegt daran, dass sie an der Nachsorge aus verschiedenen Gründen nicht teilnahmen, zwischenzeitlich verstorben waren oder der Transplantationszeitpunkt am Ende des Beobachtungszeitraumes lag, so dass Messwerte für den letzten Erhebungszeitpunkt, 36 Monate nach Transplantation, noch nicht vorlagen. Deshalb müssen die angegebenen Ergebnisse für die einzelnen Zeitpunkte jeweils auf die für diesen Zeitpunkt vorliegenden Patienten bezogen interpretiert werden.

Organfunktion unmittelbar nach Transplantation

Der initiale Funktionsstatus wird sowohl als Einflussparameter, aber auch als Outcome-Parameter, herangezogen. Daher gilt für die Organfunktion unmittelbar nach Transplantation analog die auf Seite 10 unter „2. Transplantationsassoziierte Einflussparameter/Initialer Funktionsstatus der Niere“ dargelegte Definition für sofortige und verzögerte Funktion und die initiale Nichtfunktion.

Organfunktion nach 3,12 und 36 Monaten

Der Funktionsstatus des Nierentransplantats wurde in „funktionierend“ bzw. „nicht funktionierend“ eingeteilt. Als „funktionierend“ wurden die Kreatininwerte A-D gewertet. Als „nicht funktionierend“ galten die Kategorien F-Q (siehe Tab.1, Seite 12).

Kreatininwerte nach 3, 12 und 36 Monaten

Bei diesen Parametern wurde neben der Unterscheidung in Funktion und Nichtfunktion die Qualität der Organfunktion berücksichtigt. Es wurden nur funktionierende Organe berücksichtigt. Unterschieden wurde in sehr gute bis gute Organfunktion (Kreatininwerte Gruppe A und B) und mäßig bis schlechte Organfunktion (Gruppe C und D).

2.2 Methoden

Statistik

Die statistischen Berechnungen wurden mit Hilfe des JMP-Programmes (Version 4.0 SAS Institute, CARY, N.C., USA) durchgeführt. Zusätzlich zu den beschreibenden Auswertungen wurde die statistische Signifikanz von Gruppenunterschieden mit Hilfe des 4-Felder-Testverfahrens überprüft, um den Zusammenhang der ausgewählten Faktoren mit den Outcome-Parametern zu ermit-

teilen. Eine Irrtumswahrscheinlichkeit $p < 0,05$ wurde als statistisch signifikant betrachtet. Numerische Werte wurden mit Standardabweichung (SD) angegeben.

3. Ergebnisse

3.1 Spenderassoziierte Parameter

Spenderalter

Inwiefern das Spenderalter die kurz- und langfristige Transplantatfunktion beeinflusst, ist hinsichtlich einer notwendigen Spenderpoolerweiterung von Interesse. Der jüngste Spender war 13 Jahre, der älteste 79 Jahre alt. Der Mittelwert betrug 48 Jahre (SD 15 Jahre), der Median lag bei 50 Jahren.

Gruppe 1, die Gruppe älterer Spender, umfasste 29, die Gruppe 2 (mittleres Alter) 61 und die Gruppe 3 (jung) 29 Spender.

Hinsichtlich der sofortigen Funktionsaufnahme konnte zwischen Gruppe 1 und Gruppe 2 kein Unterschied festgestellt werden: In beiden Gruppen nahmen 52 % der Organe sofort die Funktion auf (hellgrauer Balken). Das Gleiche gilt für den verzögerten Funktionsbeginn, der bei beiden Gruppen jeweils 38% betrug (mittelgrauer Balken) (Abb. 1).

Abb. 1: Initiale Funktion von 119 konsekutiven Nierentransplantationen des Transplantationszentrum Tübingen in Abhängigkeit der Spenderalters. Mittelgrau(2) = verzögerte Funktion (DGF), hellgrau(1) = sofortige Funktion (IF), dunkelgrau(0) = keine initiale Funktion (INF).



Dementsprechend war auch der Anteil der Patienten mit einer initialen Nichtfunktion in beiden Gruppen gleich groß (10%) (dunkelgrauer Balken).

Bei einem Spenderalter unter 40 Jahren hingegen zeichneten sich in *jeder* Funktionskategorie deutlich bessere Werte ab. So nahm das Transplantat in 69% der Fälle seine Funktion sofort auf und nur in 24% der Fälle verzögert. Lediglich bei 7% blieb das Organ funktionslos.

Drei Monate nach Transplantation zeigte sich bezüglich der Organfunktion eine ähnliche Verteilung: Die Spendernieren der Gruppe 1 und 2 funktionierten bei 83% bzw. bei 86% und die der Gruppe 3 bei 93 % der Empfänger. Auch nach 36 Monaten waren 73% der im Follow-up beobachteten Transplantate von alten Spendern funktionsfähig, bei Gruppe 2 78% und bei Gruppe 3 89%.

Betrachtet man die Kreatininwerte nach 36 Monaten, zeigten sich bezüglich des Spenderalters folgende Unterschiede: 91% der alten Spendernieren hatten gute bis sehr gute Werte (A bzw. B), bei den mittelalten lag der Anteil bei 83% und bei den jungen 94%. Statistisch war dieser Unterschied marginal signifikant ($p=0,6092$).

Geschlecht des Spenders

Von den insgesamt 119 verpflanzten Organen kamen 61 von weiblichen und 58 von männlichen Spendern. Diese ausgeglichene Geschlechterverteilung und der vermutete Einfluss des Spendergeschlechts auf das Organüberleben machten eine Korrelation dieses Parameters mit den Outcome-Parametern interessant.

Es zeigte sich, dass männliche Spenderorgane zu 61% sofort nach Transplantation ihre Funktion aufnahmen, weibliche dagegen nur zu 51% (Abb. 2).

Auch eine initiale Nichtfunktion trat bei männlichen Transplantaten nur in 4%, bei den weiblichen aber in 15% der Fälle auf. Hinsichtlich einer verzögerten Funktionsaufnahme zeigte die Geschlechterverteilung mit 34% bei den weiblichen bzw. 35 % bei den männlichen Organen allerdings keine Unterschiede.

Aus statistischer Sicht war zu diesem initialen Zeitpunkt das Geschlecht des Spenders marginal signifikant ($p=0,0842$).

Abb. 2.: Initiale Transplantatfunktion der weiblichen (F) bzw. männlichen (M) Nieren. Mittelgrau(2) = DGF, hellgrau(1) = IF, dunkelgrau(0) = INF.

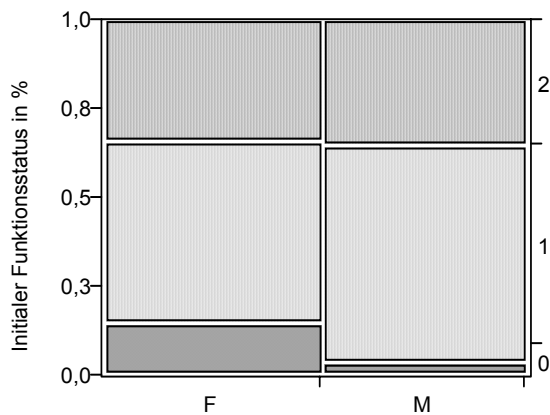


Abb. 3.: Organfunktion nach 3 Monaten abhängig vom Spendergeschlecht. Hellgrau(n) = keine Funktion des Organs, dunkelgrau(f) = funktionierendes Organ.

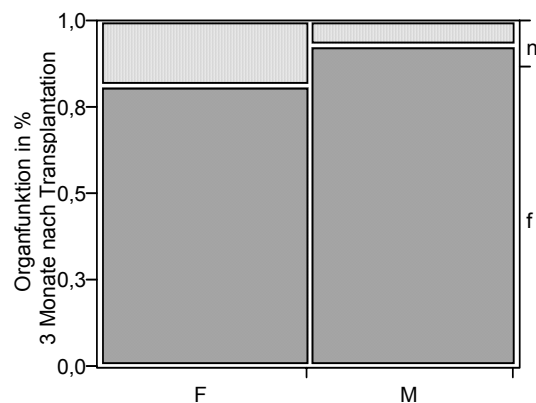


Abb. 4.: Organfunktion 12 Monate nach NTx (hellgrau(n) = keine Funktion des Transplantats, dunkelgrau(f) = funktionierendes Transplantat) der weiblichen (F) bzw. männlichen (M) Spenderorgane.

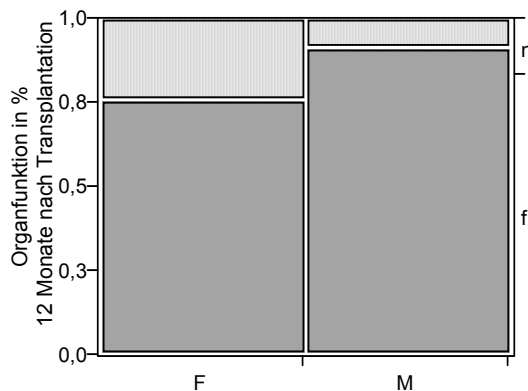
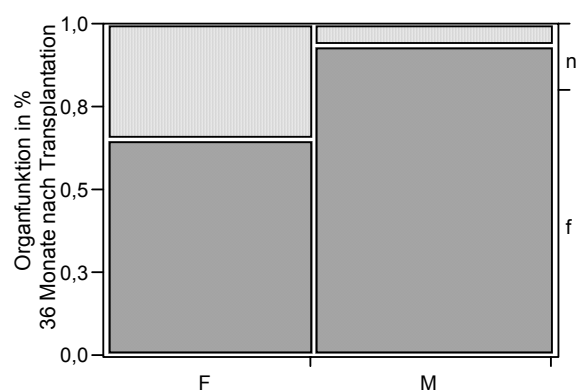


Abb. 5: Organfunktion (hellgrau(n) = keine Funktion des Transplantats, dunkelgrau(f) = funktionierendes Transplantat) der weiblichen (F) bzw. männlichen (M) Spenderorgane 36 Monate nach NTx.



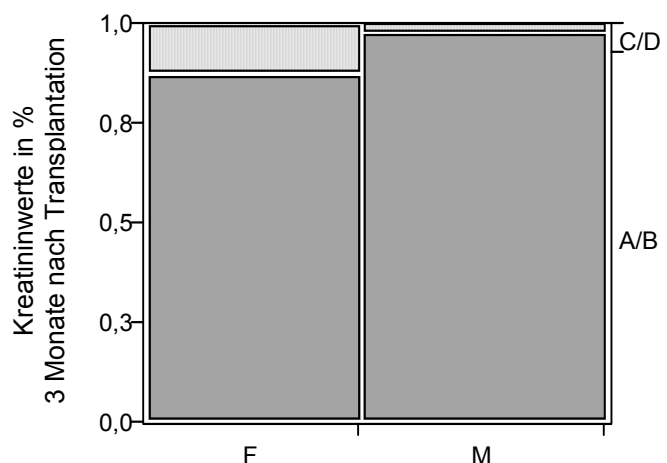
Im weiteren zeitlichen Verlauf zeigte sich der signifikante Einfluss des Spendergeschlechts auf die Funktionsrate der Transplantate (Abb. 3-5).

Die männliche Spenderorgane funktionierten nach 3 Monaten in 93% der Fälle ($p=0,0531(n=117)$). Von den männlichen Spendernieren, die nach 12 Monate noch beobachtet werden konnten lag die Funktionsrate bei 91% ($p=0,0216(n=116)$). Nach 36 Monaten lag sie bei 93% (Prozentsatz derer Patienten, welche vor 2002 transplantiert wurden) ($p=0,0071(n=56)$).

Die Transplantatfunktion weiblicher Spenderorgane lag nach 3 Monaten bei 81%, also 12% unter der Funktionsrate männlicher Organe. Mit 76% nach 12 Monaten bzw. 65% nach 36 Monaten wurde zudem deutlich, dass die von weiblichen Spendern stammenden Organe nicht nur generell eine schlechtere Funktionsrate aufwiesen, sondern auch in einem Zeitraum von 3 Jahren einen höheren Funktionsverlust zeigten: Bei den männlichen Organen lag dieser konstant zwischen 7-9 %, bei den weiblichen Spenderorganen bei 35%.

Bei den weiblichen Spenderorganen zeichnete sich ein konstanter Verlauf von 13% (nach 3 Monaten), 14% (nach 12 Monaten) und 12% (nach 36 Monaten) der Kreatininwerte in der Kategorie mäßig bis schlecht ab. Es wurde deutlich, dass trotz der anfänglich besseren Transplantatfunktion männlicher Nieren innerhalb von 3 Jahren eine Annäherung der Qualität der Organfunktion zu verzeichnen war und eine statistische Signifikanz nicht mehr bestand. Nach 3 Monaten zeigten 98% der männlichen Organe sehr gute bis gute Kreatininwerte: Nur 2% hatten also mäßige bis schlechte Funktion (Abb. 6). Nach 12 Monaten waren dies 4% und nach 36 Monaten 12%.

Abb. 6: Kreatininwerte der transplantierten weiblichen Spendernieren (F) und der männlichen (M) 3 Monate nach Transplantation.
A/B (dunkelgrau)= sehr gute bis gute Werte, C/D (hellgrau)= mäßig bis schlechte Kreatininwerte.



Geschlechterverteilung der Parameter Anastomosenzeit (AZ), Kalte Ischämiezeit (CIT) und Spenderalter

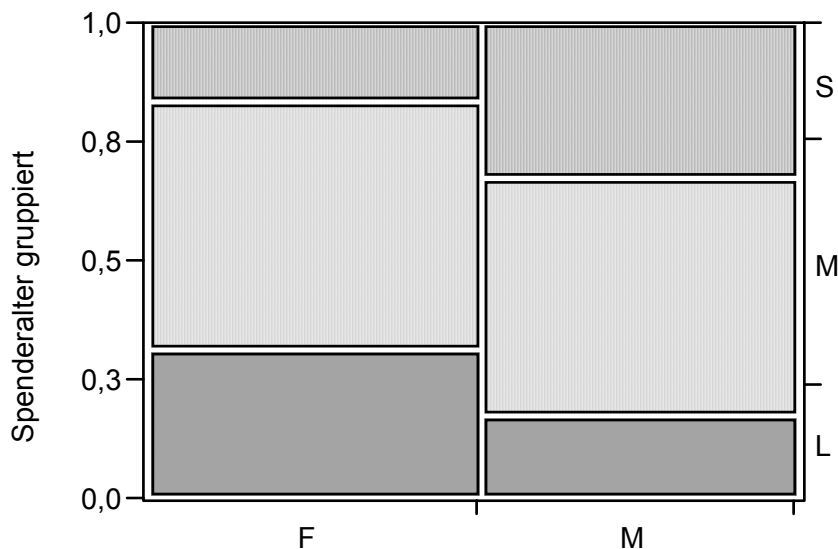
Um zu klären, inwiefern die beobachtete schlechtere Organfunktion weiblicher Spendernieren auf das Spendergeschlecht zurückzuführen ist oder ob andere Faktoren die Ergebnisse beeinflussen, wurde die Geschlechterverteilung bei den Anastomosen- bzw. kalten Ischämiezeiten und in Hinsicht auf das Spenderalter analysiert.

Hinsichtlich der Anastomosenzeit war diese in den einzelnen Kategorien in etwa gleich: 18% der weiblichen Transplantate verzeichneten eine AZ über 45 Minuten, in der männlichen Vergleichsgruppe waren es 15%. Eine mittlere AZ (30-45 Minuten) hatten 50% in beiden Gruppen. Eine kurze AZ von unter 30 Minuten lag bei den weiblichen Spendernieren in 11% und bei den männlichen in 12% der Fälle vor.

Bezüglich der CIT konnten folgende Beobachtungen gemacht werden: 15% der weiblichen und 13% der männlichen Transplantate hatten eine CIT über 20h. Zwar hatten weniger weibliche Transplantate eine mittlere CIT (10-20h) (21% vs. 26% bei den männlichen Transplantaten), allerdings war ihr Anteil an einer CIT unter 10h höher (15% vs. 10%). Da anteilig mehr weibliche Organe eine kurze CIT hatten, ist eine Kausalität zwischen CIT und den schlechteren Ergebnissen nicht zu vermuten.

Allein die Altersverteilung in Anbetracht des Spendergeschlechts ergab Unterschiede, welche die schlechtere Organfunktion der weiblichen Transplantate erklären könnte. Fast doppelt so viele der über 60-jährigen Spender waren weiblich (16% vs. 8%) (Abb.7). Umgekehrt verhielt es sich bei jungen unter 40-jährigen Spendern: nur 8% waren weiblich, 16% dagegen männlich. Fast gleich viele weibliche (27%) bzw. männliche Spender (24%) waren mittleren Alters. Es gibt also anteilig mehr weibliche marginale Spender als männliche, was die geschlechtsspezifisch schlechteren Ergebnisse mit bedingt haben könnte. Statistisch waren diese Unterschiede marginal signifikant ($p=0,056$).

Abb. 7: Verteilung des Spendergeschlechtes (F= weibliche Spenderorgane, M= männliche Spenderorgane) in den unterschiedlichen Spenderaltersgruppen (dunkelgrau(L) ≥ 60 Jahre, hellgrau(M) = 40-60 Jahre, mittelgrau(S) ≤ 40 Jahre).



Spenderart

Von den 119 gespendeten Organen waren 17 Organe von Lebendspendern und 102 von post mortalen Spendern. Davon waren 74 durch eine nicht-traumatische Todesursache ums Leben gekommen, in 27 Fällen war die Todesursache traumatischer Art.

Der Lebendspende werden wesentliche Vorteile gegenüber einer post mortem Spende hinsichtlich HLA- Kompatibilität und der Organqualität zugeschrieben. Der optimale Zeitpunkt zur Transplantation kann gewählt werden, um u.a. die Ischämiezeit möglichst kurz zu halten. Insofern war ein Unterschied bezüglich Organfunktion zwischen post mortem und Lebendspendern zu erwarten.

Abb.8: Initiale Funktion der Nierentransplantate von post mortem Spendern und Lebendspendern. Mittelgrau= DGF, hellgrau= IF, dunkelgrau= INF.

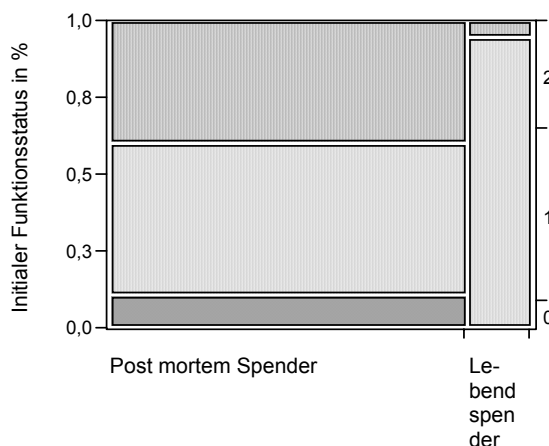
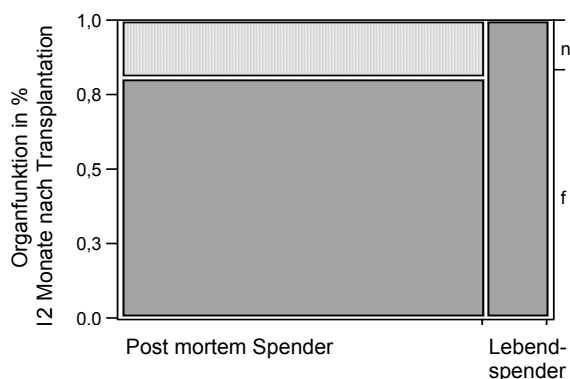


Abb.9: Organfunktion der Nierentransplantate von Lebendspendern bzw. post mortem Spendern 12 Monaten nach Nierentransplantation. Dunkelgrau(n) = keine Funktion, hellgrau(f) = funktionierendes Transplantat.



Bei den Lebendspendern funktionierte die überwiegende Mehrzahl der Transplantate sofort (Abb. 8 und Abb. 9). Sofortige Funktionsaufnahme bestand bei 94%. Nur 6% nahmen die Funktion verzögert auf. Dagegen ließ sich nur bei 49% der post mortem Spender eine sofortige Funktionsaufnahme beobachten, 40% funktionierten verzögert (ATN= akute Tubulusnekrose), 11% nahmen die Funktion nicht auf.

Außerdem zeigte sich bei den post mortem Spendern während des Follow-up von 3 Jahren ein stetig zunehmender Funktionsverlust: beginnend mit 85% Funktionsrate nach 3 Monaten ($p=0,05$), waren es nach 12 Monaten noch 81% ($p=0,06$) und nach 36 Monaten noch 77% ($p=0,07$) der im Follow-up beobachteten Transplantate. Diese Unterschiede waren signifikant bzw. marginal signifikant.

Die Transplantate von Lebendspendern zeigten also zu allen Zeitpunkten im Vergleich mit post mortem Spendernieren weitaus bessere Funktionsraten. Es zeigte sich jedoch auch, dass das funktionierende Organ eines post mortem Spenders nach gewisser Zeit gleich gute Kreatininwerte aufweisen konnte wie

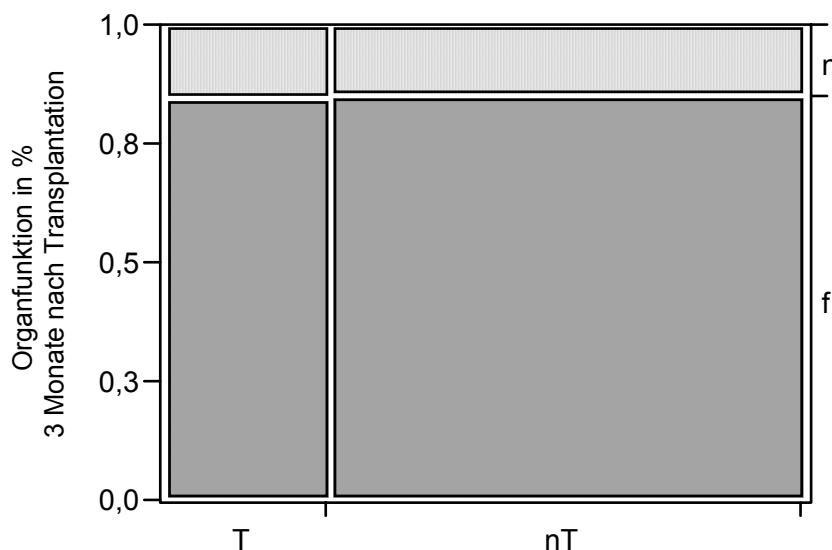
die von Lebendspendern stammenden Transplantate: Während im Follow-up Zeitraum von 3 bis 12 Monaten nach Transplantation 100% der Transplantate von Lebendspendern mit ihren Kreatininwerten im Bereich gut bis sehr gut lagen, betrug der Anteil bei den post mortem Spendern 91% und 90%. Nach 36 Monaten hatte sich der Vorteil der Lebendspendernieren nivelliert. In beiden Spendergruppen zeigten 11% eine mittlere bis schlechte Funktion, 89% eine gute bis sehr gute Funktion. Die Unterschiede erreichten marginal statistische Signifikanz ($p=0,0722$).

Todesursache

Bei den post mortem Spendern bestanden hinsichtlich der Todesursache bei allen Outcome-Parametern nur geringfügige Unterschiede zwischen traumatischem und nicht-traumatischem Hirntod des Spenders.

Sowohl die Transplantate aus der T-Gruppe als auch die der nT-Gruppe nahmen zu 50% bzw. 49% sofort die Funktion auf, verzögert zu 39% bzw. 41%. Eine initiale Nichtfunktion trat in 12% (T) bzw. in 11% (nT) der post mortem Spenderorgane auf.

Abb. 10: Organfunktion der Transplantate von T-(post mortem Spender mit traumatischer Todesursache) bzw. nT- (post mortem Spender mit nicht-traumatischer Todesursache) Spendernieren 3 Monate nach Nierentransplantation. Dunkelgrau(n) = keine Funktion des Transplantats, hellgrau(f) = funktionierendes Transplantat.



Nach 3 Monaten funktionierten jeweils 85% der T und der nT- Transplantate (Abb. 10). Nach 36 Monaten lag dieser Anteil bei 79%(T) bzw. 76% (nT).

Betrachtet man jedoch die Kreatininwerte, zeigten nach 3 Monaten die Organe der traumatisch verstorbenen Spender die besseren Werte (100% sehr gute und gute Funktion). In der nT-Gruppe dagegen verzeichneten 11% eine mittel bis schlechte Funktion. Nach einem Zeitraum vom 36 Monaten nach Transplantation glichen sich die Werte jedoch an: Nur noch 91% der T- Gruppe hatte gute bis sehr gute Kreatininwerte. In der nT- Gruppe waren es 88%. Es ergab sich aber keine statistische Signifikanz ($p= 0,8025$).

Es kann also festgehalten werden, dass es ebenso wie beim Vergleich Lebendspende/ post mortem Spende bei der Unterscheidung traumatische/ nichttraumatische Todesursache hinsichtlich der Kategorisierung der Kreatininwerte nach der Zeitspanne von 36 Monaten zu einer Angleichung kam. Organe, die nach 36 Monaten funktionstüchtig waren, funktionierten gleich gut, unabhängig von der Art des Hirntodes des Spenders bzw. des Spendertyps.

3.2 Empfängerassozierte Parameter

Empfängeralter

Das Alter der Empfänger lag zum Zeitpunkt der Transplantation zwischen 25 und 72 Jahren. Der Mittelwert betrug 49 Jahre ($SD\pm 12$ Jahre), der Median betrug 47 Jahre. Die Gruppe der über Sechzigjährigen umfasste eine Fallzahl von 31, in der Gruppe der Vierzig- bis Sechzigjährigen befanden sich 55 Empfänger. Die Gruppe der unter Vierzigjährigen bestand aus 33 Patienten.

Da erfolgsrelevante Faktoren wie Patientencompliance oder körperliche Konstitution altersabhängig sind, waren Unterschiede bezüglich des Transplantationserfolges zwischen alten, mittelalten und jungen Empfängern zu erwarten.

In allen 3 Gruppen war die Rate an sofortiger Initialfunktion vergleichbar. Bei den alten Empfängern war diese 52%, bei den mittelalten 56% und bei den jungen 59%. Hinsichtlich einer verzögerten Funktionsaufnahme bewegten sich alle drei Gruppen zwischen 30% und 40%. Ein Unterschied konnte nur bei fehlender

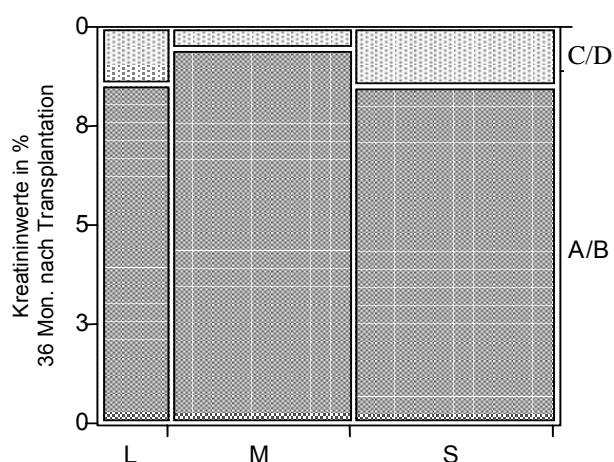
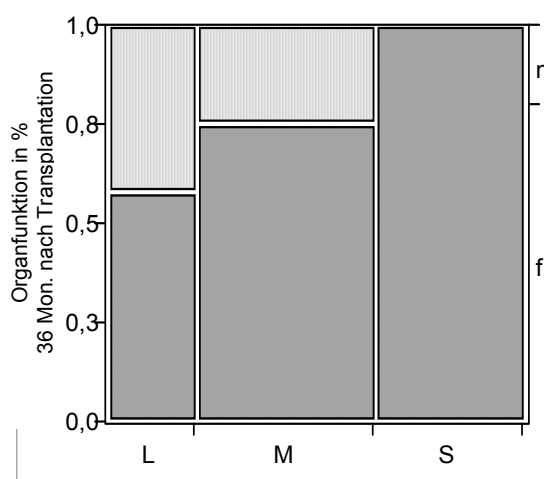
Funktionsaufnahme konstatiert werden: Diese schlug bei den alten und mittelalten mit 13% bzw. 11 % zu Buche, bei den jungen Empfängern nur mit 3%.

Nach 36 Monaten zeigte sich, dass 100 % der jungen Empfänger ein funktionierendes Transplantat besaßen, die mittelalten dagegen nur in 75%, die alten sogar nur in 58% der Fälle (Abb.11). Ab diesem Zeitpunkt erreichten die Unterschiede ein statistisch signifikantes Niveau ($p= 0,0023$).

Betrachtet man die entsprechenden Kreatininwerte während dieses Zeitraums, ergaben sich konsistente Altersunterschiede (Abb. 12). Zwar bewegten sich die Älteren und die Jüngeren prozentual im gleichen Rahmen (nach 3 Monaten 100% bzw. 97%, nach 36 Monaten 86% bzw. 85%), während die mittlere Altersgruppe anfänglich die schlechteren (87%), nach 36 Monaten aber die besseren (94%) Kreatininwerte aufwies hatte. Statistisch signifikant waren keine dieser Unterschiede.

Abb. 11: Organfunktion(dunkelgrau(n)= keine Funktion, hellgrau(f) = funktionierendes Transplantat) in Abhängigkeit des Empfängeralters(L \geq 60 Jahre , M=40 bis 60 Jahre, S \leq 40 Jahre) 36 Monate nach Nierentransplantation.

Abb. 12: Kreatininwerte (dunkelgrau(A/B) = sehr gut-gute Werte, hellgrau(C/D) = mäßig- schlechte Werte) nach 36 Monate nach erfolgreicher Nierentransplantation abhängig vom Alter des Empfängers(L \geq 60 Jahre , M=40 bis 60 Jahre, S \leq 40 Jahre) 36 Monate nach NTx.



Empfängergeschlecht

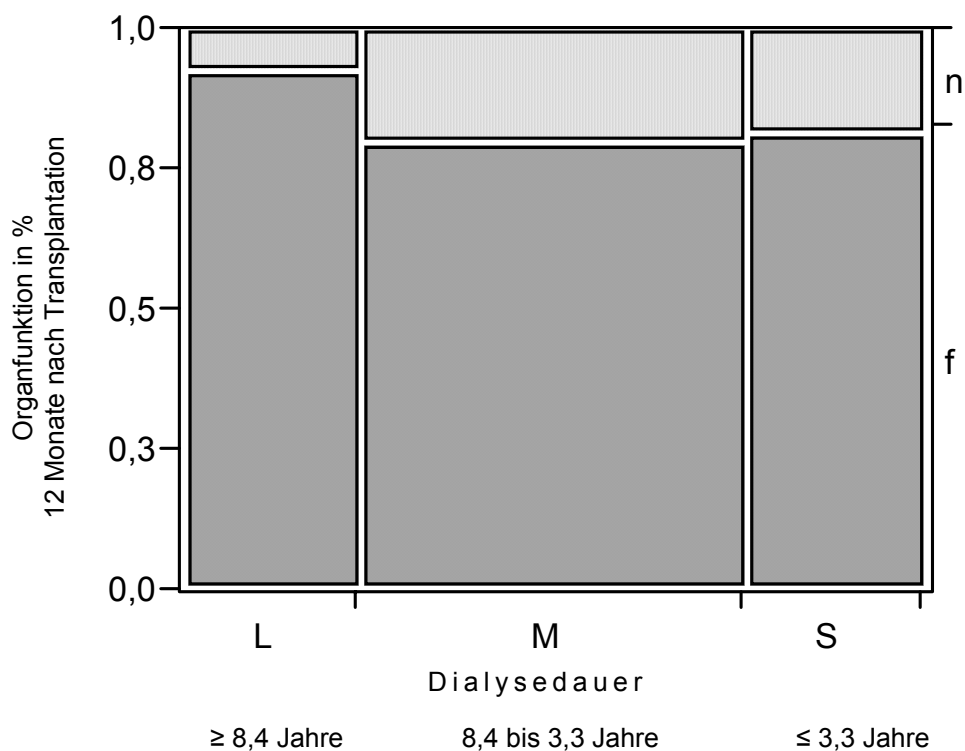
75 der transplantierten Patienten waren männlichen, 44 weiblichen Geschlechts. Es konnte beobachtet werden, dass bei den Männern mehr als doppelt so häufig ein initialer Funktionsverlust auftrat (12% vs. 5%), und dass Frauen mit 60%, also 7% häufiger eine sofortige Organfunktion hatten. Eine verzögerte Funktionsaufnahme konnte bei beiden Geschlechtern zu 35% beobachtet werden. Nach 12 Monaten hatten sich diese initialen Unterschiede aufgehoben (84 % der Frauen bzw. 84 % der Männer besaßen funktionierende Transplantate). Statistisch ergab sich zu allen Follow-up-Zeitpunkten weder hinsichtlich Organfunktion noch hinsichtlich der Kreatininwerte eine Signifikanz.

Dialysedauer

Die Dialysedauer betrug zum Zeitpunkt der Transplantation zwischen 0,2 und 13,1 Jahren. Im Mittel waren die Patienten 5,9 Jahre dialysepflichtig (SD 3 Jahre), der Median betrug 6,5 Jahre. 29 Patienten wurden über einen Zeitraum von 8,4 Jahren und länger dialysiert. 59 waren zwischen 8,4 und 3,3 Jahre dialysepflichtig. Weniger als 3,3 Jahre mussten 28 Empfänger dialysiert werden. Aufgrund dieser stark von einander abweichenden Zeitspannen stellte sich die Frage, ob sich eine kürzere Dialysedauer positiv auf die Organfunktion auswirken würde.

Beobachten ließ sich, dass die am längsten dialysierten Patienten die höchsten Organfunktionsraten aufwiesen (96% nach 3 Monaten, 93% nach 12 und 36 Monaten). Damit funktionierten diese Organe jeweils zu mehr als 10% besser als die von Patienten mit der kürzesten Dialysedauer (82% nach 3 Monaten bzw. 12 Monaten, 79 % nach 36 Monaten)(Abb.13).

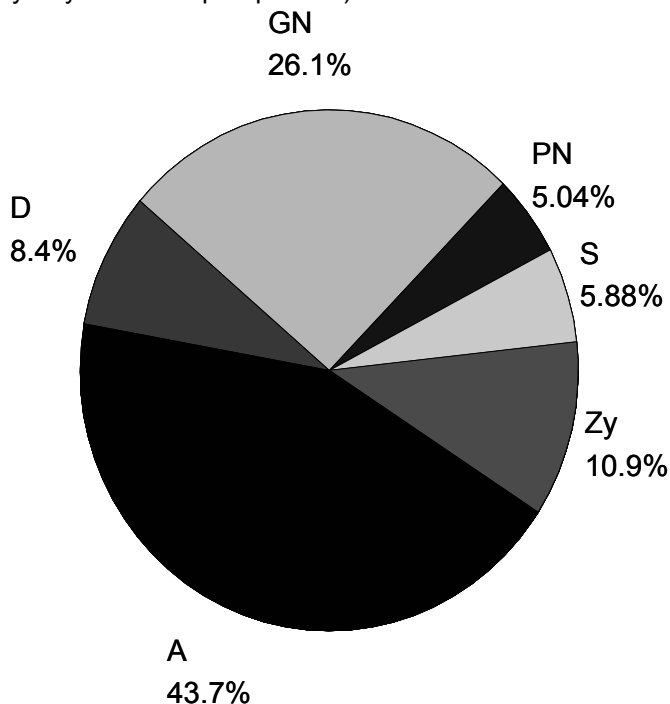
Abb. 13: Organfunktion (dunkelgrau(f) = funktionierendes Transplantat, hellgrau (n) = nicht funktionierendes Transplantat) 12 Monaten nach Nierentransplantation in Abhängigkeit der Dialysedauer (L= $\geq 8,4$ Jahre, M=8,4 bis 3,3 Jahre, S= $\leq 3,3$ Jahre) der Empfänger vor Transplantation.



Verteilung der Primärerkrankungen

Von den 119 erfassten Patienten war bei 31 eine Glomerulonephritis (GN) die Primärerkrankung der Niere. 13 Patienten hatten eine zystische (Zy), 10 eine diabetische (D) und 7 eine sklerosierende (S) Nephropathie. Bei 6 Patienten war eine Pyelonephritis (PN) die Primärerkrankung. 52 Patienten fielen in die Kategorie "Andere Ursachen" (A) (Abb. 14).

Abb. 14: Verteilung der Primärerkrankungen von Wartelistenpatienten (A= "Andere Ursachen", D= Diabetische Nephropathien, GN= Glomerulonephritiden, PN= Pyelonephritiden, S= Sklerosierende Nephropathien, Zy= Zystische Nephropathien).

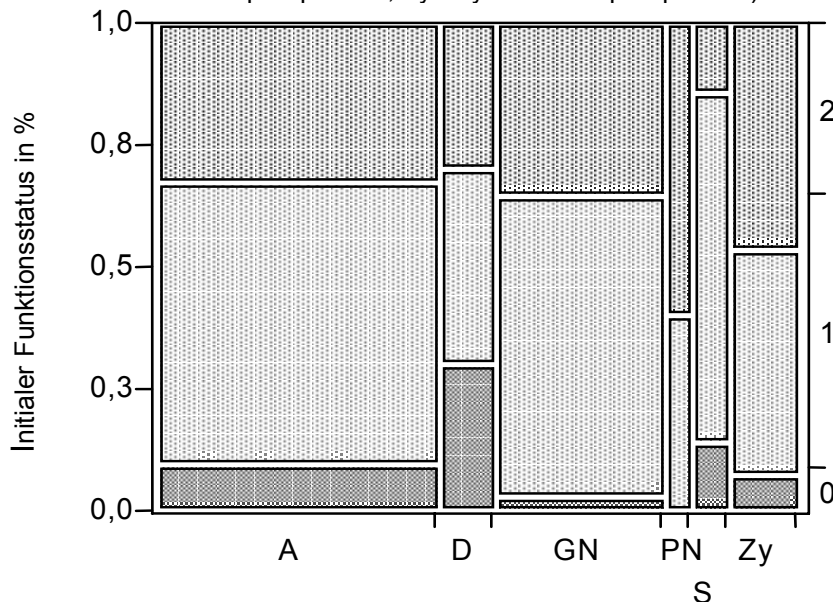


Aufgrund der niedrigen Fallzahlen in den jeweiligen Kategorien waren diese Daten jedoch statistisch nicht zu verwerten. Da die Grunderkrankung der Niere einen wichtigen Faktor für den Funktionsverlauf des Organs darstellt (u.a. hinsichtlich Rezidiven), soll dieser Einflussfaktor trotzdem Erwähnung finden.

Auffällig ist, dass die Gruppe der diabetischen Nephropathien zu allen Zeitpunkten die schlechtesten Funktionswerte aufwies. So funktionierten 30% der Transplantate initial nicht (in den anderen Gruppen liegen die Werte zum Vergleich bei 0%, 3%, 8%, 10 bzw. 15%)(Abb. 15). Nur 40% hatten eine sofortige Funktion. Zu 30% nahm Gruppe D verzögert die Transplantatfunktion auf. Bis zum 36. Monat blieb die Funktionsrate konstant bei 60% und sank dann auf 50% ab. Auffallend war auch die gute Organfunktion der Gruppe PN. Sie zeichnete sich durch 100% funktionierende Organe über den gesamten Beobachtungszeitraum aus. Allerdings wies diese Gruppe mit 60% mit Abstand die höchste verzögerte

initiale Funktionsrate auf. Die zweitbeste Funktionsrate wies die Gruppe der Glomerulonephritiden auf. Sie lag zu den Zeitpunkten 3,12 und 36 Monate über 90%. Etwa den gleichen Verlauf hatten die Gruppen S und Zy mit 85% Organfunktion nach 3 und 12 Monaten und mit 75% bzw. 71 % nach 36 Monaten. Die Gruppe A lag bei einer konstanten Funktionsrate um 80% während des gesamten Zeitraums.

Abb. 15: Initiale Funktion (dunkelgrau(0) = INF, hellgrau(1)= IF, mittelgrau (2) = DGF) der Nierentransplantate in Abhängigkeit der Nieren-Primärerkrankung des Empfängers (A= "Andere Ursachen", D= Diabetische Nephropathien, GN= Glomerulonephritiden, PN= Pyelonephritiden, S= Sklerosierende Nephropathien, Zy= Zystische Nephropathien).



3.3 Transplantatassoziierte Parameter

Kalte Ischämiezeit (CIT)

Die Dauer der kalten Ischämiezeit lag zwischen 30 Minuten und 44 Stunden. Das Mittel betrug 14 (SD ± 7 h), der Median 15 h. Bei 33 Transplantationen dauerte die CIT 20 oder mehr Stunden. Eine mittlere CIT zwischen 10 und 20 Stunden bestand bei 56 Fällen. Bei 30 zu transplantierenden Organen betrug die CIT weniger als 10 Stunden.

Eine verlängerte CIT gilt allgemein in der Literatur als Risikofaktor für verspätete Organfunktion und chronische Transplantatnephropathie. Unsere Daten zeigten im Hinblick auf eine Nichtfunktion keinen Unterschied, in allen Gruppen lag der Anteil bei 9% bzw. 10%. Anders stellte sich die Sachlage bei sofortiger und verzögerter Funktionsaufnahme dar. In Gruppe S nahmen die Transplantate zu 73% sofort die Funktion auf, in Gruppe M zu 54% und in Gruppe L zu 44%. Entsprechendes ergab sich für die Verzögerung der Funktionsaufnahme: Am seltensten kam es mit 17% bei kurzer CIT zu verzögerter initialer Funktion, am häufigsten (47%) bei einer CIT über 20 Stunden (Abb. 16). Interessant ist, dass dieser Unterschied nach 3 Monaten nicht mehr auftrat und alle drei Gruppen mit jeweils 87% gleich häufig funktionierten (Abb. 17).

Abb. 16: Initiale Organfunktion (dunkelgrau(0) = INF, hellgrau(1) = IF, mittelgrau(2) = DGF) nach Transplantation abhängig von der kalten Ischämiezeit (lange CIT $L \geq 20h$, mittlere CIT $M = 10-20h$, kurze CIT $S \leq 10h$).

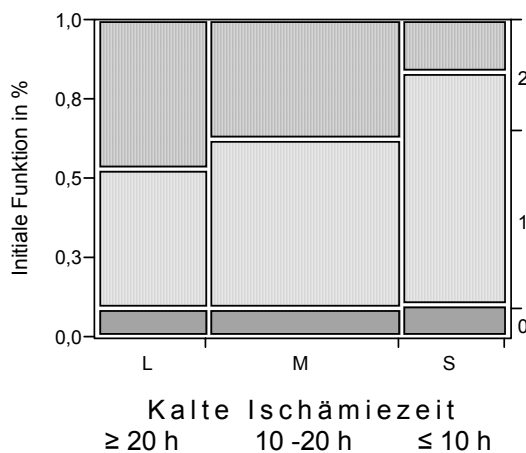
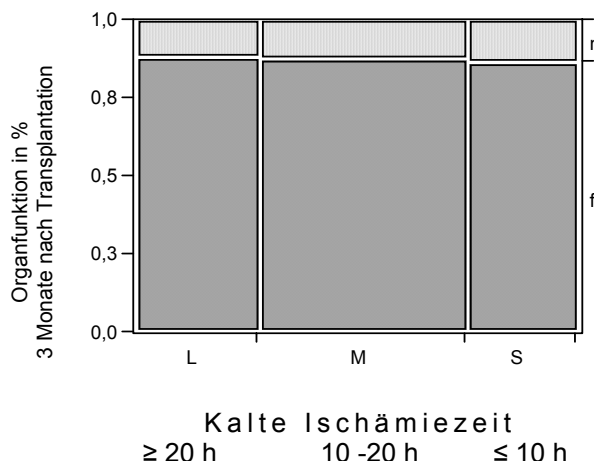


Abb. 17: Organfunktion (dunkelgrau(f) = funktionierendes Transplantat, hellgrau(n) = Organversagen) nach 3 Monaten abhängig von der kalten Ischämiezeit (lange CIT $L \geq 20h$, mittlere CIT $M = 10-20h$, kurze CIT $S \leq 10h$).



Nach 12 Monaten zeigten die im Follow-up beobachteten Transplantate fast gleiche Funktionsrate (L=88%, M=80%, S=86%).

Es lässt sich somit festhalten, dass die Dauer der CIT die initiale Funktion beeinflusste, für einen weiteren Funktionsverlauf aber nicht ausschlaggebend war.

Anastomosenzeit (AZ)

Die kürzeste Anastomosenzeit lag bei 15 und die längste bei 150 Minuten. Im Mittel betrug sie 42 Minuten (SD± 22 Minuten). Der Median betrug 37 Minuten.

Bei 38 Transplantationen war die Anastomosenzeit länger als 45 Minuten (Gruppe L). Die Gruppe M mit einer mittleren AZ zwischen 30 und 45 Minuten umfasste 50 Fälle. Bei 25 Transplantationen benötigte das Operationsteam weniger als 30 Minuten bis zur Reperfusion des Organs (Gruppe S).

Eine verlängerte AZ bedeutet einen zeitintensiveren Operationsverlauf und lässt entweder auf schwierige anatomische Gegebenheiten oder auf einen weniger erfahrenen Operateur rückschließen. Es erschien interessant zu prüfen, ob sich zwischen AZ und Organfunktion ein Zusammenhang erkennen lässt.

Beim initialen Funktionsstatus zeigte sich in der Gruppe S mit 4 % ein geringerer Funktionsverlust als in den anderen Gruppen (M=10%, L=13%), ebenso trat mit 28% seltener eine verzögerte Funktionsaufnahme ein (M=38%, L=32%). Sofortige Funktionsaufnahme verzeichneten 68% (M=52%, L=32%). Die Unterschiede ließen sich auch nach 3 Monaten feststellen, nach 12 Monaten verschwand dieser Unterschied: 84% der noch beobachteten Transplantate der Gruppe S, 82% der Gruppe M und 83% der L-Gruppe funktionierten. Anders als bei der CIT ließen sich allerdings nach 36 Monaten wieder unterschiedliche Funktionsraten beobachten: die Gruppe S zeigte die höchsten Funktionsraten (100%), gefolgt von der Gruppe M mit 76%. und Organe der Gruppe L funktionierten zu 71%.

Initiale Immunsuppression

Bei 55 der erfassten 119 Patienten erfolgte die initiale Immunsuppression als Quadrupeltherapie, bei 59 als Tripeltherapie.

Die Immunsuppression spielt für den Langzeit-Behandlungserfolg nach Transplantation eine entscheidende Rolle. Es schien interessant zu betrachten, ob sich eine zusätzliche perioperative Antikörpergabe auf die Funktionsrate auswirkt.

Initial ließ sich feststellen, dass die Gruppe mit der Quadrupeltherapie mit 25% eine um 20% niedrigere verzögerte Funktionsrate und mit 64% eine höhere sofortige Funktionsrate aufwies (51% in der Gegengruppe), aber auch einen dreimal so hohen Funktionsverlust (10% vs. 3%). Nach 3 Monaten erreichte die Gruppe mit Quadrupeltherapie eine Funktionsrate von 85%, die mit Tripeltherapie eine von 93%. Im weiteren Verlauf waren kaum noch Unterschiede erkennbar. Das Gleiche galt auch bei einer Betrachtung der Kreatininwerte zum Zeitpunkt ein und drei Jahre nach Transplantation: Beide Gruppen zeigten in etwa die gleichen Werte. Nach 12 Monaten hatten 90% derer mit Tripeltherapie gute bis sehr gute Werte, bei der Gruppe mit Quadrupeltherapie waren es 93% der im Follow-up beobachteten Transplantate. Nach 36 Monaten betrug die Anteile 89% bzw. 88%. Die Auswertung ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Initialer Funktionsstatus

Eine sofortige Funktion des Transplantats konnte in 66 Fällen verzeichnet werden. 41 Organe wiesen eine verzögerte Funktionsaufnahme auf. In 11 Fällen lag eine initiale Nichtfunktion vor.

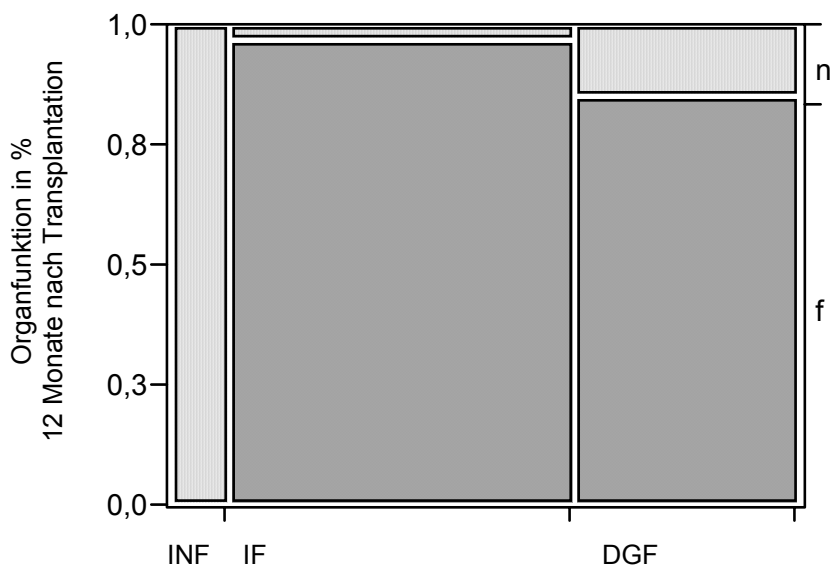
Eine verzögerte Funktionsaufnahme wird als negativer Einflussfaktor für das Organüberleben beschrieben. Ob sich ein solcher Zusammenhang bei den vorliegenden Daten feststellen ließ, sollen die folgenden Analysen zeigen.

Organe mit guter initialer Funktion funktionierten nach 3 Monaten in 98% der Fälle (n=116) und nach 12 Monaten zu 97% (n=115)(Abb.18). Transplantate mit initialer sofortiger Funktion, die nach 36 Monaten noch im Follow-up beobachtet werden konnten, waren zu diesem Zeitpunkt alle funktionstüchtig (n=55).

Transplantate mit verzögerter Funktionsaufnahme zeigten eine kontinuierlich steigende Funktionsverlustrate. Nach 3 Monaten lag sie bei 7 %, nach einem Jahr belief sie sich auf 15%, nach 3 Jahren auf 18%.

Es zeigte sich zu allen Messzeitpunkten bezüglich der Organfunktion eine statistische Signifikanz ($p < 0,001$ nach 3, 12 und 36 Monaten).

Abb. 18: Organfunktion (dunkelgrau(f) = funktionierendes Transplantat, hellgrau(n) = Organversagen) 12 Monaten nach Nierentransplantation in Abhängigkeit des initialen Funktionsstatus (INF= initiale Nichtfunktion des Transplantats, IF= sofortige initiale Funktion, DGF= delayed graft function; verzögerte Funktionsaufnahme des transplantierten Organs).



Im multifaktoriellen Modell zeigte sich bezüglich der Korrelation Spenderalter/CIT/ Anastomosenzeit und der initialen Funktion, dass Spenderalter, CIT und AZ unabhängige Einflußfaktoren auf die Organfunktion waren. Außerdem stieg die Bedeutung der Korrelation für die initiale Funktion in der Reihenfolge CIT, AZ, Spenderalter an. Insgesamt beeinflussen die drei Parameter hochsignifikant die initiale Funktion.

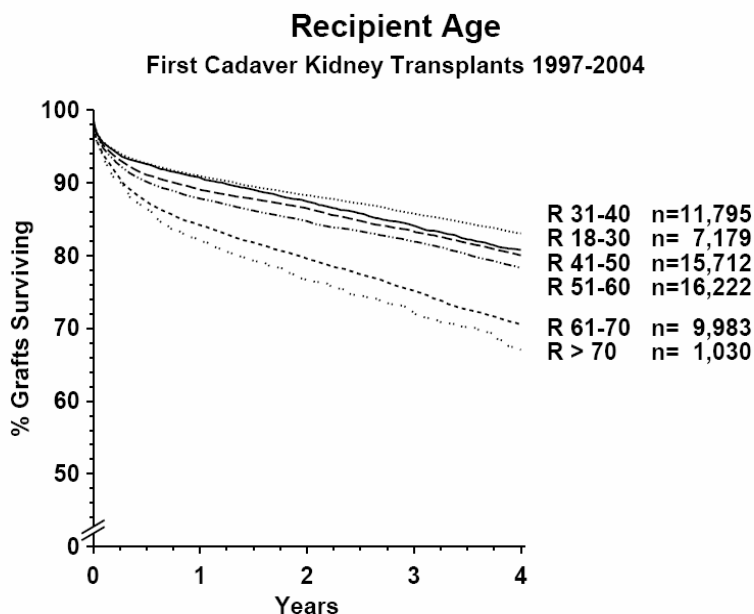
4. Diskussion

In dieser retrospektiven Studie wurden die spender- und empfängerabhängigen Faktoren sowie der Einfluss der operationsabhängigen Faktoren für den langfristigen Erfolg nach Nierentransplantation untersucht. Ausgangspunkt der Überlegungen war, inwieweit angesichts des bestehenden Spendermangels die zunehmenden Transplantationen marginaler Spendernieren die Langzeitergebnisse beeinflusst, welche anderen transplantationsassoziierten Faktoren Einfluss nehmen und wie eine Verbesserung des Organmanagements zu bewerkstelligen wäre.

Das Spenderalter wird als zentraler Einflussfaktor für das Organüberleben erachtet. Die Analyse der Daten ergab, dass kein Unterschied im klinischen Outcome zwischen mittelalten und alten Spendern nachweisbar war. Einzig die Organe von jungen Spendern unter 40 Jahren zeigten zu allen Messzeitpunkten höhere Funktionsraten, die ca. 10% über denen der Alten und Mittelalten lagen. Im UKT konnten somit nach Transplantation von alten Spendernieren gleich gute Ergebnisse erzielt werden wie mit mittelalten Spendernieren. Vergleicht man aber die Tübinger Daten mit den weltweit erhobenen CTS-Daten, so stellt man fest, dass die Funktionsraten dort bei den Mittelalten (41-50 bzw. 51-60 Jahre) bei 89% (nach 12 Monaten) und um 83% (nach 36 Monaten) liegen (Abb. 19). Die mittelalten Tübinger Spendernieren lagen somit unter dem internationalen Durchschnitt (81% nach 12 Monaten; 78% nach 36 Monaten).

Die Unterschiede zwischen den Altersgruppen erwiesen sich zwar als nicht statistisch signifikant, sind aber von klinischer Relevanz. Die Tatsache, dass ein Organ von einem marginalen Spender stammte, war für den Langzeiterfolg der am UKT transplantierten Nieren unerheblich.

Abb.19: Quelle: CTS-Studie; Beobachtungszeitraum 1997-2004.
Analysiert wurde das Organüberleben zu den Follow-up Zeitpunkten 1-4
Jahre nach Nierentransplantation in Abhängigkeit des Spenderalters von
post mortem Spendern.



Verantwortlich für schlechtere Ergebnisse mit alten Spenderorganen könnten die Atrophie und der Verlust von funktionierenden Nephronen sein, als Zeichen der physiologischen Alterung. Autopsiestudien ergaben, dass mit steigendem Alter das Gewicht, die Anzahl der Glomeruli und das mittlere glomeruläre Volumen der Niere abnimmt [7]. Kappel und Olsen [8] zeigten, dass auch die Anzahl sklerosierter Glomeruli mit zunehmendem Alter steigt. Eine Studie von Curshellas und Landmann, welche Null-Biopsien [9] untersuchte, stellte fest, dass die untersuchten biopsierten Nieren mit zunehmendem Alter vermehrt spezifische und nicht spezifische Läsionen aufwiesen, wie z.B. Intimafibrosen der kleinen Arterien und arterielle Hyalinose. Interessanterweise lag die festgestellte Altersgrenze für veränderte Biopsien bei >40 Jahren.

Andererseits zeigten sich in der Baltimore Longitudinal Study of Aging [10] bei einem Drittel der beobachteten Nieren keine Änderungen in der glomerulären Filtrationsrate. Zusammen mit den Beobachtungen aus Rattenversuchen, in denen sich kein altersbedingter Nierenschaden feststellen ließ [11], ergab sich die

die Schlussfolgerung, dass eine renale Dysfunktion im Alter weniger Folge des Alterungsprozesses selbst, als vielmehr Folge akkumulierter Nierenschäden ist, wie sie durch minimale und klinisch unbemerkte Nierenerkrankungen verursacht werden.

Worin auch immer die Gründe liegen mögen, bei älteren Spendernieren treten öfter ischämie/reperforationsbedingte Schädigungen auf. Dies erhöht wiederum das Auftreten von akuten Abstoßungen und Organversagen [12]. Treten Abstoßungsperioden auf, scheinen die Reparationsmechanismen einer alten Niere schlechter zu funktionieren [6].

Die Defizite marginaler Spendernieren und ihre schlechteren Langzeitergebnisse sind erwiesen. Es spricht jedoch die Tatsache, dass der Anteil alter Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz stetig wächst, für die Verwendung dieser Organe, vor allem in Anbetracht der reduzierten Lebenserwartung eines alten Empfängers. Eine Studie der Berliner Charité von 2003 verglich Patienten- bzw. Organüberlebensraten und Abstoßungsraten einer Patientengruppe des Eurotransplant Senior Programs (ESP) mit einer Gruppe über 65 jähriger Patienten, welchen Organe gemäß den Standardallokationskriterien zugeteilt wurden [13]. Bei dem ESP oder "old for old" Program wird zu Gunsten kurzer CIT-Zeiten auf ein HLA-Matching verzichtet. Sowohl Spender als auch Empfänger sind über 65 Jahre alt. Es zeigte sich, dass nach einem Jahr der Anteil der überlebenden Organe in beiden Gruppen etwa gleich hoch war (83,6% in der ESP-Gruppe vs. 86,9% in der Vergleichsgruppe). Ähnliches galt für das Ein-Jahres-Patientenüberleben (85,2% vs. 89,5%). In der Gruppe der ESP-Patienten kam es jedoch bei gleichem Immunsuppressions-Schema signifikant häufiger zu akuten Abstoßungsreaktionen (43,2% vs. 27,4%). Mit der Anzahl der HLA-Mismatches stieg auch die Inzidenz von Abstoßungsreaktionen. Diese Studie widerlegt die Annahme, dass bei älteren Organempfängern aufgrund der altersbedingt reduzierten Immunabwehr akute Abstoßungen seltener vorkommen und bestätigt das Konzept des ESP: Die Transplantation marginaler Spendernieren unter der Voraussetzung kurzer kalter Ischämiezeiten.

Als hochsignifikanter Parameter für das Transplantatüberleben erwies sich das Spendergeschlecht. Organe von männlichen Spendern zeigten zu allen Zeitpunkten die besseren Funktionswerte. Die klinische Relevanz wird deutlich, betrachtet man die Funktionsverluste weiblicher Organe im Langzeitverlauf. Nach 36 Monaten lag diese nämlich bei 35%, die der männlichen Spenderorgane dagegen lag nur bei 7% (nach 3 und 12 Monaten) bzw. bei 9% (nach 36 Monaten). Um festzustellen, ob diese Ergebnisse durch einen höheren Anteil an älteren weiblichen Spendern oder längere Anastomosen- bzw. CIT-Zeiten im weiblichen Spenderpool bedingt wurden oder ob der Grund für den unterschiedlichen Outcome im Spendergeschlecht selbst liegt, prüften wir den Zusammenhang des Spendergeschlechts mit diesen Parametern.

In allen drei Anastomosenzeit- Kategorien lag eine ausgewogene Geschlechterverteilung vor. Weibliche Spenderorgane konnten also mit vergleichbarem zeitlichem Aufwand wie männliche verpflanzt werden. Ein Zusammenhang zwischen diesen beiden Parametern war nicht ersichtlich.

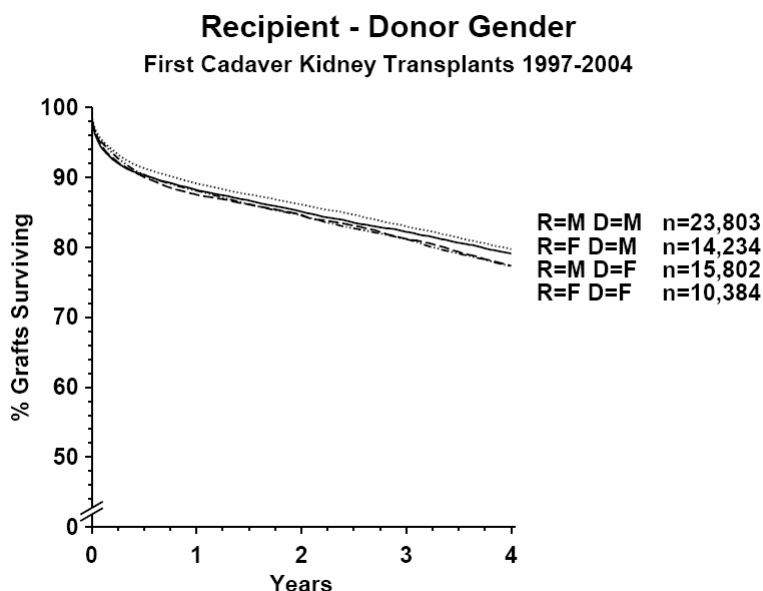
Bezüglich der kalten Ischämiezeit und dem schlechteren Outcome weiblicher Spenderorgane war ebenfalls kein Zusammenhang festzustellen. Der Anteil einer CIT über 20 war bei beiden Geschlechtern gleich groß. Zwar hatten weniger weibliche Transplantate eine mittlere CIT-Dauer (21% vs. 26%), ihr Anteil an einer kurzen CIT unter 10h lag aber höher als bei den männlichen Organen (15% vs. 10%).

Die Altersverteilung ergab Unterschiede zwischen den weiblichen und männlichen Spendern, welche Einfluss auf den Outcome weiblicher Transplantate haben könnte. Weibliche Spendernieren kamen doppelt so oft von marginalen Spenderinnen (16% vs. 8%). Der Anteil weiblicher Spendernieren der Altersgruppe der unter 40-jährigen lag dagegen nur bei 8% (vs. 16% bei männlichen Spendern).

Die Ursache der schlechteren Funktion der am UKT verpflanzten weiblichen Spenderorgane ist also nicht nur im Geschlecht zu suchen, sondern wird auch durch die Tatsache bedingt, dass am UKT der Anteil an weiblichen marginalen

Spendernieren höher war. Eine weitere Erklärung wird in der unterschiedlichen Anzahl Nephronen weiblicher und männlicher Nieren vermutet (siehe Seite 37ff). Ein schlechterer Outcome weiblicher Spendernieren zeigt sich auch im Vergleich mit den CTS-Daten (Abb. 20). Am UKT funktionierten sie im 1. Jahr um 12% und im 3. Jahr um 17% schlechter als im internationalen Vergleich. Die männlichen Tübinger Transplantate funktionierten dagegen besser als die der CTS-Studie (91% nach 12 Monaten und 93% nach 36 Monaten).

Abb.20: Quelle: CTS-Studie; Beobachtungszeitraum 1997-2004.
Analysiert wurde das Organüberleben zu den Follow-up-Zeitpunkten 1-4 Jahre nach Nierentransplantation in Abhängigkeit des Empfänger/Spendergeschlechter-Kombination bei post mortem Spendern.



Eine Studie von Zeiher, Döhler und Opelz aus dem Jahr 2002, welche auf der Auswertung von CTS-Daten basiert, die in 49 Ländern von 464 Transplantationszentren erhoben wurden, ergab die gleichen Ergebnisse [14]. Das Organüberleben bei Nieren weiblicher Spendern war durchweg schlechter, unabhängig vom Geschlecht des Empfängers. Es ergaben sich nicht nur schlechtere Funktionsraten, sondern auch ein negativer Einfluss auf das Patientenüberleben. Außerdem zeigten Nieren von weiblichen Spendern 1 Jahr nach Transplantation höhere Kreatininwerte. Die Gründe für diese Ergebnisse werden kontro-

vers diskutiert. Eine Erklärung könnte die Anzahl der Nephronen weiblicher Nieren sein. Sie besitzen weniger Nephronen als männliche Nieren, was mit dem Begriff "nephron underdosing" beschrieben wird [15]. Man versuchte dieses Argument mit dem größeren Nierengewicht und Nierengröße von Männern zu erklären, was aber letztendlich widerlegt wurde [16]. Ebenso wurde festgestellt, dass die Nieren beider Geschlechter die gleiche Anzahl Glomeruli besitzen [7]. Die Beobachtung, dass auch bei Herz- und Lebertransplantationen, welche ebenfalls in dieser CTS-Studie untersucht wurden, die Spenderorgane von weiblichen Spendern den schlechteren Outcome zeigten, legt zudem nahe, dass es andere - nierenunspezifische - Gründe für den geschlechtsabhängigen Outcome geben muss. Diesbezüglich werden geschlechtsabhängige immunologische Faktoren sowie der Einfluss von Sexualhormonen genannt.

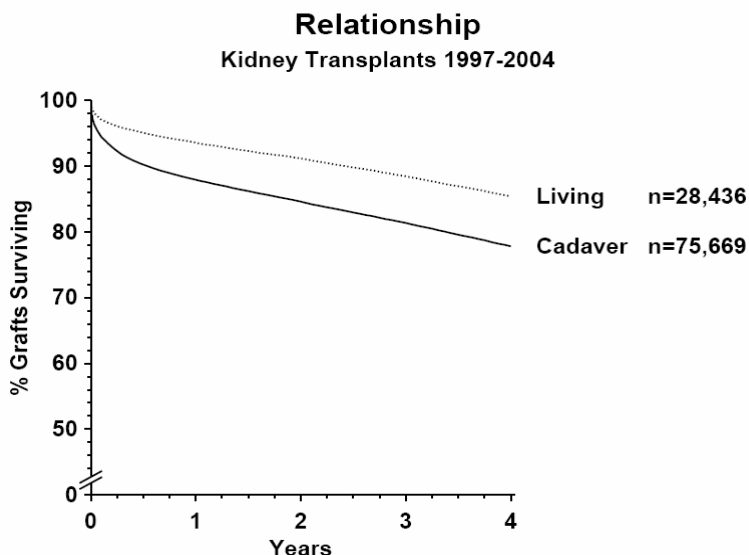
Eine Studie aus dem Jahr 2002 untersuchte u.a. den Einfluss des Sexualhormons Estradiol bei Herztransplantationen in einem Mäuseversuch[17]. Es zeigte sich, dass das Hormon für erhöhte Abstoßungsepisoden verantwortlich sein könnte, indem es womöglich den immunosuppressiven Effekt von Ciclosporin A aufhebt und somit das Transplantatüberleben gefährdet. Zusätzlich ergab die Studie, dass Tamoxifen, ein Oestrogen-Antagonist und Medikament aus der Brustkrebstherapie, das Organüberleben bei weiblichen Herzempfängerinnen verbesserte, während es bei männlichen Empfängern keinen Einfluss zeigte.

Es ergaben sich auch hinsichtlich des Spendertyps statistisch signifikante Unterschiede. Die transplantierten Organe von Lebendspendern zeigten während des gesamten Beobachtungszeitraums hundert Prozent Funktion bei allen Empfängern, die Funktionsrate bei post mortem Spendern hingegen lag nach 3 Monaten bei 85% und sank stetig bis auf 77% nach 36 Monaten.

Die Todesursache des post mortem Spenders ergab allerdings keine signifikanten Unterschiede im Hinblick auf die Funktionsrate.

Ein Vergleich der Funktionsrate nach Lebendspende mit den analogen CTS-Daten zeigte bessere Ergebnisse bei den Patienten des Transplantationszentrums Tübingen. Nach einem Jahr lag diese bei den Transplantierten der CTS-Studie bei 96% (UKT:100%) und nach 3 Jahren bei 90%(UKT: 100%)(Abb.21). Die Funktionsraten nach post mortem Spende waren in beiden Studien vergleichbar.

Abb.21: Quelle: CTS-Studie; Beobachtungszeitraum 1997-2004.
Analysiert wurde das Organüberleben zu den Follow-up Zeitpunkten 1-4 Jahre nach Nierentransplantation in Abhängigkeit des Spendertyps.



Die Lebendspende erzielt eindeutig bessere Langzeiterfolge als die postmortale Spende. Ein Grund hierfür ist die bessere Planbarkeit des Eingriffs, so dass sich für die Operation optimale Bedingungen ergeben. Zudem ist davon auszugehen, dass Lebendspender gesund sind und eine normale Nierenfunktion aufweisen. Außerdem besteht die Möglichkeit zur Selektion einer besonders geeigneten Spenderniere etwa hinsichtlich der HLA-Kompatibilität, und das Organ hat eine normale glomeruläre Funktionsrate. Durch die Planbarkeit wird die kalte Ischämiezeit und der Ischämie-Reperfusionsschaden auf ein Minimum reduziert. Eine weitere Erklärung für die bessere Langzeitfunktion von Lebendspendernieren ist, dass schwerwiegende pathophysiologische Veränderungen, welche mit dem Hirntod einhergehen und die sich auf das Spenderorgan negativ auswirken, ausbleiben. Diesbezüglich zeigt eine Übersichtsarbeit von Pratschke und Volk [18], dass die Schädigung, welche das Organ durch Ischämie und Reperfusion nimmt, bereits bei Eintritt des Hirntodes beginnt. Der Benefit für den Empfänger ist, neben sehr guter Langzeitfunktion, die Vermeidung bzw. Verkürzung der Dialysedauer. Trotz der Vorteile für den Empfänger muss das Wohl des Spenders im Vordergrund stehen. Die perioperative Todesrate bei der Lebendnierenspende liegt bei 0,02% [19] und die Technik der laparoskopischen Nephrektomie verkürzt den stationären Aufenthalt und verkleinert die Wundfläche sowie die postoperativen Schmerzen im Vergleich zur offenen Nephrektomie [4].

Wie schon eingangs erwähnt ist in Deutschland durch die Subsidärklausel des Transplantationsgesetzes die Lebendspende von nicht-regenerativen Organen auf einen gewissen Rahmen beschränkt. Die Lebendspende soll im Interesse und zum Schutz des Lebendspenders nur letzte Möglichkeit sein, wenn kein postmortal entnommenes Organ rechtzeitig zur Verfügung steht, soll also nachrangig zur post mortem Spende gehandhabt werden. Der Spenderkreis ist auf nahe Verwandte und emotional nahe stehende Personen beschränkt, um der Gefahr des Organhandels entgegenzuwirken und die Freiwilligkeit der Organspende abzusichern. Hierzu wird der Spender zusätzlich zur präoperativen me-

dizinischen Evaluierung zusammen mit dem Empfänger auch einer psychologischen Evaluierung unterzogen.

Momentan beläuft sich der Anteil der Lebendspenden in Deutschland auf 16% aller Nierentransplantationen (am UKT waren es 15%). In Großbritannien liegt er bei 20% und in Norwegen bei 38% [4]. In den USA haben sich die Lebendspenden in den letzten 15 Jahren auf ca. 40% verdreifacht [18].

Eine Erhöhung des Lebendspenderanteils wäre hinsichtlich der hervorragenden Langzeiterfolge eine wertvolle Alternative zur post mortem Spende und ist in Anbetracht des bestehenden Spendermangels wünschenswert. Bei der Lebendspende ist oft nicht die fehlende Spendebereitschaft der Verwandten bzw. Lebenspartner der Grund, aus dem nicht transplantiert werden kann, sondern die immunologische Inkompatibilität von Spendewilligem und Empfänger.

Die Entwicklung neuer Verfahren wird zukünftig die Transplantation auch in Fällen, in denen bisher an eine Transplantation nicht zu denken war, ermöglichen. Im Sommer 2006 konnte am UKT trotz Blutgruppenunverträglichkeit und positiver Kreuzprobe weltweit erstmals erfolgreich eine Niere transplantiert werden. Blutgruppeninkompatible Nierentransplantationen wurden zwar schon zuvor in anderen deutschen Zentren durchgeführt, am UKT konnte jedoch erstmals ein Spenderorgan, welches eine Gewebeunverträglichkeit und eine andere Blutgruppe als der Empfänger aufwies, ohne Entfernung der Milz transplantiert werden. Dieser Erfolg erspart den Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz mit spendewilligen Verwandten lange Wartezeiten und ermöglicht der Transplantationsmedizin neue Wege, dem Spenderorganmangel entgegenwirken.

Anders als erwartet stellten sich die Auswirkungen der kalten Ischämiezeit auf den Transplantationserfolg dar.

Die Dauer der kalten Ischämiezeit beeinflusste die Organfunktion nur initial. Patienten mit einer kurzen CIT hatten zu 73% eine sofortige und nur zu 17% eine verzögerte Funktionsaufnahme (DGF). Der Anteil nicht funktionierender Organe lag bei allen drei CIT-Gruppen bei ca.10%.

Patienten mit langer CIT hatten nur zu 44% eine sofortige und zu 47% eine höhere DGF-Rate. Bei kurzer CIT-Dauer funktionierten die Transplantate initial also um knapp ein Drittel besser, nämlich mit 30% mehr sofortiger Funktion (IF). Organe mit langer CIT-Dauer funktionierten entsprechend schlechter, d.h. sie hatten zu 30% öfter eine verzögerte Funktionsaufnahme (DGF). Dieser Unterschied hatte sich nach 3 Monaten nivelliert (die Anteile der funktionstüchtigen Nieren lagen bei: L= 88%, M= 87%, S= 86%). Die Transplantate, welchen nach 12 Monaten noch beobachtet werden konnten funktionierten unabhängig von der CIT in gleichem Maße. Nach 3 Jahren zeigten die Transplantate mit kurzer CIT allerdings um 15% bessere Funktionsraten. Die Ergebnisse zu allen Zeitpunkten sind jedoch statistisch nicht signifikant.

Eine mögliche Schlussfolgerung, dass die Dauer der Schädigungen, welches ein Spenderorgan durch die CIT erfährt, für den Outcome der am UKT transplantierten Nieren von geringer Bedeutung ist, stünde im Widerspruch zu internationalen Ergebnissen. Dort wird eine lange CIT konsistent als zentraler negativer Einflussfaktor für das langfristige Organüberleben beschrieben. So wird z.B. beim "old for old" Allokationsprogramm, wie schon erwähnt, zu Gunsten einer kurzen CIT sogar auf eine HLA-Übereinstimmung verzichtet. Die CIT ist zentraler Faktor für die Transplantationserfolge des ET-Programms.

Die Abweichung der Tübinger Ergebnisse von den analogen internationalen CTS-Daten könnte dadurch erklärt bzw. relativiert werden, dass gemessen an der empfohlenen maximalen Konservierungsdauer von 24-30 Stunden die kalten Ischämiezeiten der am UKT transplantierten Spendernieren kurz waren (Abb. 22).

Um die am UKT erhobenen Daten mit denen der CTS-Studie vergleichen zu können, wurden im Folgenden nur die kalten Ischämiezeiten von post mortem Spendern (n=102) berücksichtigt und die CIT-Dauern gemäß der CTS-Studie kategorisiert (1= CIT 7- 12 Stunden,2= CIT 13 - 24 Stunden,3=CIT >25 Stunden) (Abb.23). CIT-Dauern unter 6 Stunden lagen im UKT nur bei den Transplantationen von Lebendspendernieren vor.

Abb.22: Quelle: CTS-Studie; Beobachtungszeitraum 1997-2004.
Analysiert wurde das Organüberleben zu den Follow-up-Zeitpunkten 1-4 Jahre nach Nierentransplantation von post mortem Spendernieren in Abhängigkeit der Dauer der kalten Ischämiezeit.

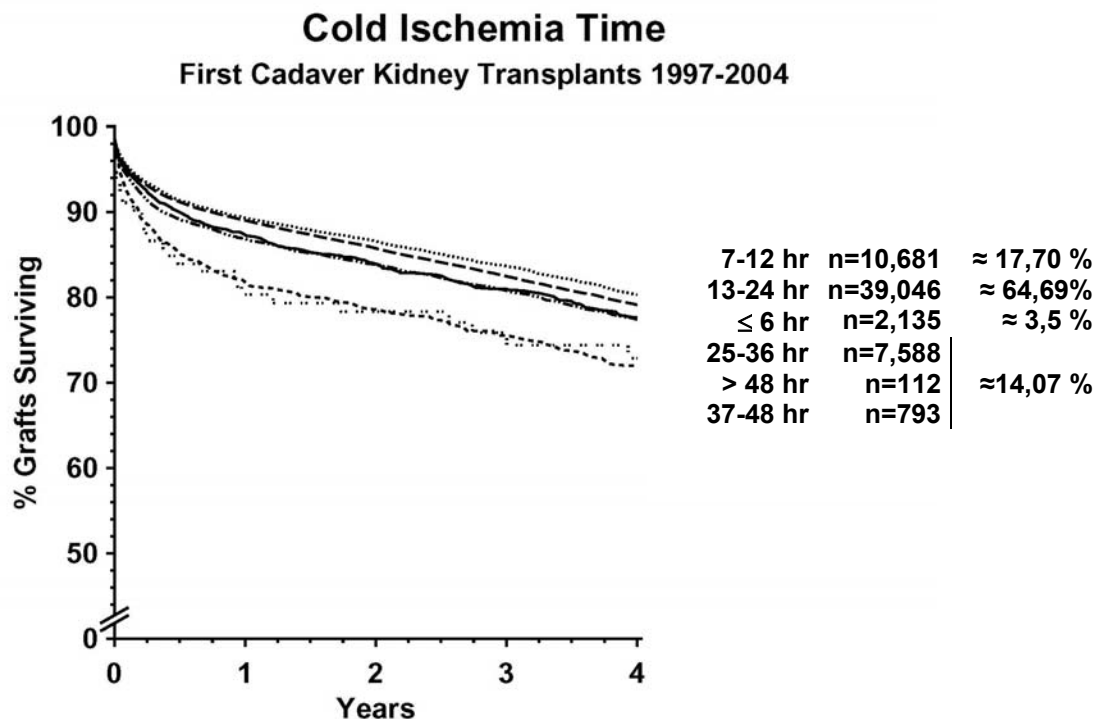
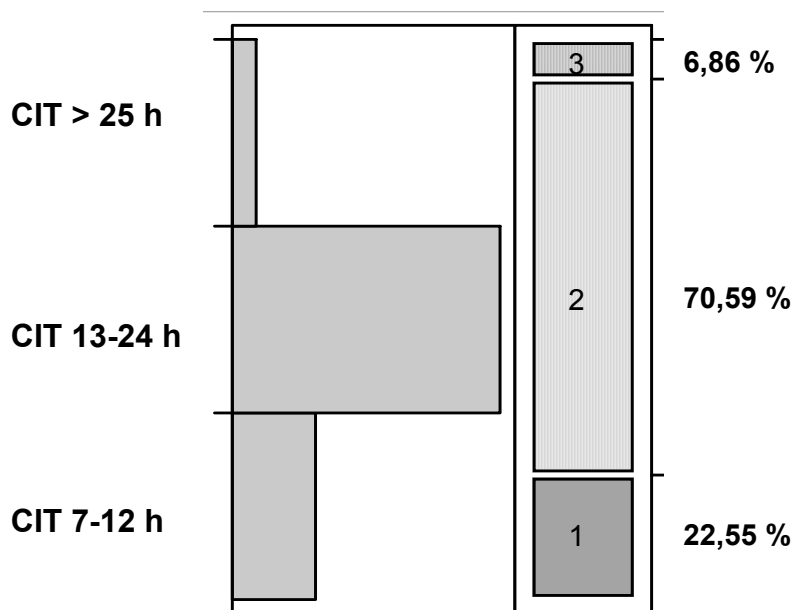


Abb.23: Verteilung der CIT-Dauern(3= CIT>25h,2= CIT 13-24h, 1=CIT 7-12h) der am UKT im Beobachtungszeitraum 2000-2005 durchgeführten Tx von post mortem Spendernieren(n=102). Die CIT lag bei allen Transplantationen über 6 Stunden.



Der Anteil der Transplantationen, bei denen die CIT 25 Stunden und länger gedauert hatte, belief sich bei den CTS-Daten auf 14,07%, bei denen des UKT dagegen lag er nur bei 6,86%. 70,59% der am UKT transplantierten Nieren hatten eine CIT zwischen 13 und 24 Stunden, der Vergleichswert lag bei den CTS-Daten bei 64,69%. Kurze CIT Dauern zwischen 7 und 12 Stunden hatten am UKT 22,55%. Bei den Vergleichsdaten belief sich der Anteil auf 12,8%.

Der initiale Funktionsstatus dagegen erwies sich in dieser Studie als hochsignifikanter Parameter. Es zeigte sich, dass Organe mit sofortiger initialer Funktion im weiteren Verlauf keine nennenswerten Funktionsverluste verzeichnen mussten. Nach 36 Monaten funktionierten 100% der beobachteten Organe. Organe aber, welche ihre Funktion verzögert aufnahmen, zeigten zu den Messzeitpunkten zunehmende Verlustraten (7% nach 3 Monaten; 14% nach 12 Monaten; 17% nach 3 Jahren).

Bei 34% der am UKT durchgeführten Transplantationen lag eine verzögerte Funktionsaufnahme (DGF) vor. Damit liegt das UKT im Rahmen der in der Literatur für die meisten Zentren angegebenen DGF-Raten von 20-40% [20].

Ein Transplantat, welches seine Funktion sofort aufnimmt, scheint also eine sehr gute Langzeitprognose zu haben, eine DGF beeinflusst die langfristige Organfunktion offenbar negativ.

In dem multifaktoriellen Modell zeigte sich, dass kalte Ischämiezeit, Anastomosenzeit und Spenderalter auf die DGF Einfluss nehmen. Die DGF ist also kein unabhängiger Einflussparameter, sie muss vielmehr als Surrogat-Parameter verstanden werden. Nimmt das transplantierte Organ seine Funktion verzögert auf, erhöht sich das Risiko für ein chronisches Organversagen [21]. Die DGF kann als Prognoseparameter betrachtet und als solcher genutzt werden.

Patienten, bei denen eine DGF auftritt, sollten hinsichtlich einer Abstoßungsreaktion engmaschig kontrolliert und regelmäßig biopsiert werden.

Das vermehrte Auftreten einer DGF wird u.a. bei marginalen Spendernieren (Spenderalter >60, Hypertonus, Diabetes etc.) und weiblichen Spendernieren bzw. bei Geschlechter-Mismatch beobachtet. Auf Empfängerseite beeinträchtigt ein hoher Body Mass Index (BMI) die Funktionsaufnahme negativ: bei Empfängern mit einem BMI >30 wurde eine höhere Rate an DGF beobachtet (30% vs. 5%) [21]. Erklärung hierfür könnten die schwierigeren Operationsbedingungen bei einem übergewichtigen Patienten sein, was wiederum eine längere Anastomosenzeit verursacht und indirekt die kalte Ischämiezeit verlängert.

Der initiale Funktionsstatus einer transplantierten Niere wird sehr stark von der Dauer der CIT und weiteren Konservierungsvariablen beeinträchtigt. So zeigte eine Studie von Van Biesen und Vanderholder, dass pro Stunde verlängerter CIT das Risiko für eine DGF um 4% steigt [22]. Art der Konservierungslösung und der Organlagerung sind weitere Einflussfaktoren.

Die Konservierung mit University-of-Wisconsin-Lösung (UW) zeigte in der CTS-Datenbank von Opelz und Wujciak, unabhängig von der CIT-Dauer, die besten Resultate [23]. Die Brettschneider-Lösung (HTK) lieferte bei einer CIT bis 24 h

zwar gleiche Ergebnisse wie die UW. Die UW-Lösung war jedoch der HTK-Lösung und auch der Euro-Collins-Lösung bei einer CIT-Dauer von 37-48 Stunden überlegen. Außerdem trat bei der Verwendung von UW-Lösung seltener eine DGF auf [24].

Eine Studie der Universität Sheffield aus dem Jahre 2003, welche die Unterschiede zwischen der pulsatilen maschinellen Perfusion und einer kalten Organlagerung untersuchte, zeigte nach einem Jahr keine signifikanten Unterschiede das Organüberleben betreffend [25].

Ingesamt stellen sich die Zusammenhänge zwischen kalter Ischämiezeit, initialem Funktionsstatus und den Follow-up-Ergebnissen nach 3, 12 und 36 Monaten äußerst komplex dar. Für genauere Klärung sind eingehende prospektive klinische Studien nötig, die in einem Längsschnittdesign die ausschlaggebenden Erfolgsfaktoren identifizieren.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass unsere Ergebnisse auch in Anbetracht der in der ESP-Studie [13] erzielten Ergebnisse in hohem Maße die Verwendung alter Spender unter bestimmten Verteilungskriterien befürworten.

Wichtiger als das chronologische Alter der Spenderniere ist ein passendes Anforderungsprofil auf Empfängerseite und eine möglichst kurze kalte Ischämiezeit. Eine verzögerte Funktionsaufnahme (DGF) nach Transplantation kann als Prognosefaktor dienen. Patienten mit DGF sollten engmaschig kontrolliert werden, um Komplikationen wie z.B. eine akute Abstoßungsreaktion frühzeitig erkennen und vermeiden zu können. Spenderorgane von weiblichen Spendern zeigten im Follow-up schlechtere Funktionsraten als die Transplantate von männlichen Spendern.

Eine Vergrößerung des Spenderpools könnte neben der Verwendung marginaler Spender durch mehr Lebendspenden erzielt werden. Die schon erwähnten Weiterentwicklungen und Fortschritte der Transplantationschirurgie über immunologische Grenzen hinweg lassen hoffen, dass in den nächsten Jahren vermehrt Nieren von spendebereiten Verwandten transplantiert werden können.

Eine weitere Möglichkeit wäre die Förderung der Bereitschaft zur post mortem Spende. Obwohl die Organtransplantation in der Bevölkerung theoretisch auf große Akzeptanz stößt, scheinen trotzdem Vorbehalte zu bestehen – zumindest wird ein Spendewille selten dokumentiert. In Deutschland wird die postmortale Organspende durch die erweiterte Zustimmungslösung geregelt. Eine Organentnahme darf nur durchgeführt werden, wenn der Verstorbene zu Lebzeiten in diese eingewilligt hat (TPG §2), oder, sollte keine Erklärung vorliegen, wenn die nächsten Angehörigen der Entnahme zustimmen (TPG §3). Eine Organentnahme darf nicht durchgeführt werden, wenn der Verstorbene zu Lebzeiten keine Erklärung abgegeben hat und wenn keine nächsten Angehörigen vorhanden oder auffindbar sind (TPG §4). In Staaten, in denen die Widerspruchslösung gilt, wie z.B. in Spanien und Portugal, müssen die Angehörigen nicht in die Entscheidung über eine postmortale Organspende mit einbezogen werden. Der Staat hat dort das Recht, Organe zu entnehmen, es sei denn, der Betroffene hat vor seinem Tod Widerspruch eingelegt. Inwieweit Gesetzesänderungen zugunsten einer Vergrößerung des post mortem Spenderpools juristisch möglich sind, bleibt zu prüfen, eine Option wäre dies sicherlich. Mit dieser Thematik setzte sich unter anderem die Europäische Akademie zur Erforschung von Folgen wissenschaftlicher und technischer Entwicklung auseinander. Bei Ihrer im November 2006 erschienen Grauen Reihe Nr.39 mit dem Titel „Anreize zur Organspende“ handelt es sich um interdisziplinäre Publikationen der Projektgruppe „Organmangel“, die sich nicht nur aus juristischer, sondern auch aus ökonomischer und philosophischer Sicht mit dem Thema und der Problematik Organspende befassen [26]. Die Projektgruppe hat es sich zum Ziel gesetzt, eine Öffentlichkeit für die Problematik des Organspendermangels zu schaffen. Einer der Beiträge stellt zum Beispiel Überlegungen an, ob der Gesetzgeber eine Sozialpflicht zur post mortem Organspende statuieren könnte, oder ob man potentiellen Spendern das Recht zugestehen könnte, einen bestimmten Empfängerkreis zu begünstigen. Begünstigt werden könnten zum Beispiel diejenigen, die ihrerseits auch spendebereit sind, um somit einen Anreiz zur Organspende zu

schaffen, ein Signal zu setzen und durch Solidarität dem Organmangel entgegenzuwirken. Gewiss ist die Organspende bzw. der Organmangel ein sensibles Thema und eine Diskussion darüber von einem anderen Standpunkt als dem ethisch-medizinischen ungewohnt und zum Teil befremdlich. Es zeigt jedoch, dass der bestehende Organmangel als Problem wahrgenommen wird und Thema einer öffentlichen Diskussion ist.

5. Zusammenfassung

In der vorliegenden retrospektiven Studie wurden 119 Nierentransplantationen, welche zwischen 2000-2005 an der Chirurgischen Klinik des Universitätsklinikums Tübingen durchgeführt wurden, hinsichtlich der langfristigen Organfunktion des Transplantats untersucht.

Grundlage für die Evaluierung der Organfunktion waren die in der ambulanten Nachsorge ermittelten Serumkreatininwerte. Messzeitpunkte waren postoperativ und 3, 12 bzw. 36 Monate nach Transplantation.

Als einflussnehmende Parameter wurden u.a. die demographischen Spender- und Empfängerdaten, Spendertyp, Dialysedauer und Primärerkrankung des Empfängers, sowie die transplantationsassoziierten Parameter Anastomosenzeit (AZ), Kalte Ischämiezeit (CIT) und initialer Funktionsstatus erfasst und analysiert.

Als relevante Parameter für eine langfristige Organfunktion der am UKT verpflanzten Nieren erwiesen sich vor allem Spendergeschlecht und Spendertyp. Transplantate von weiblichen Spendern zeigten hochsignifikant den schlechteren Outcome. Ein Vergleich mit internationalen Daten und Studien ergab ähnliche Ergebnisse. Nach Gründen hierfür wird noch geforscht. Als ursächlich werden unter anderem Sexualhormone diskutiert. Ein zusätzlicher Einflussfaktor für den geschlechtsbedingten schlechteren Outcome der weiblichen Spendernieren in Tübingen könnte die Tatsache sein, dass der weibliche Spenderpool prozentual mehr alte Spender beinhaltet als der männliche.

Hinsichtlich eines negativen Einflusses des Spenderalters konnten bei den Tübinger Daten keine relevanten und statistisch signifikanten Beobachtungen gemacht werden.

Auch die kalte Ischämiezeit erwies sich für den Transplantationserfolg am UKT nicht, wie erwartet, als zentraler Faktor. Ein Vergleich mit internationalen Ergebnissen der CTS-Studie zeigte, dass die CIT bei den am UKT verpflanzten Nieren in den meisten Fällen kurz war. Diese Tatsache könnte eine mögliche Erklärung

dafür sein, dass die Dauer der kalten Ischämiezeit in dieser Untersuchung keine signifikanten Auswirkungen auf die Funktionsraten ergab.

Als hochsignifikanter Parameter für den Outcome zeigte sich der Spendertyp. Transplantate von Lebendspendern zeigten durchweg hervorragende Organfunktion und es kam zu keinem Organversagen.

Außerdem zeigte sich, dass die initiale verzögerte Funktionsaufnahme des Transplantats einen hohen Stellenwert als Prognoseparameter für den weiteren Transplantationserfolg hat.

7. Literaturverzeichnis

[1]

Frei U., Molzahn M.
Handbuch Transplantation.
MMI Wissensverlag. 2004, 9-20;100-106.

[2]

Danovitch G.M., Goodman W.G.
Handbook of Kidney Transplantation.
Lippincott Williams & Wilkins. 2001, 1.

[3] Wolfe R.A., Ashby V.B., Milford E.L., Ojo A.O., et al.
Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant
NEJM. 1999, 314:1725-1730.

[4]

Andrews P.A.,
Recent developments, Renal transplantations.
BMJ. 2002, 324: 530-4.

[5]

Kasiske B.L., Synder J.J., Matas A.J., et al.
Preemptive kidney transplantation: the advantage and the advantaged.
J Am Soc Nephrol. 2002, 13: 1358-64.

[6]

De Fijter J.W.
The impact of age on rejection in kidney transplantation.
Drugs Aging. 2005, 22(5):433-49.

[7]

Nyengnard J.R., Bendtsen T.F.
Glomerular number and size in relation to age, kidney weight, and body surface in normal man.
Anat Rec. 1992; 232:194-201.

[8]

Kappel B., Olsen S.
Cortical interstitial tissue and sclerosed glomeruli in the normal human kidney, related to age and sex: a quantitative study.
Virchows Arch A Pathol Anat Histol. 1980; 387:271-7.

[9]

Curschellas E., Landmann J., Durig M., et al.
Morphologie findings in 'zero- hour' biopsies of renal transplants.
Clin Nephrol. 1991; 36: 215-22.

[10]

Lindeman R.D., Tobin J.
Longitudinal study on the rate of decline in renal function with age
JAM Geriatr. Soc. 1985;33: 278-85.

[11]

Dodane V., Chevalier J., Barita J, et al.
Longitudinal study of solute excretion and glomerular ultrastructure in an
experimental model of aging rats free of kidney disease.
Lab vest. 1991; 64: 377-91.

[12]

Moreso F., Seron D., Gil- Vernet S., et al.
Donor age and delayed graft function as predictors of renal allograft survival in
rejection-free patients.
Nephrol Dial. Transplant. 1999, 14: 930-5.

[13]

Fritsche L., Hörstrup J., Budde K.
Old - for - old kidney allocation allows successful expansion of the donor and
recipient pool.
Am J Transplant. 2003; 3(11): 1434-9.

[14]

Zeher M., Döhler B., Opelz G.,
Ritz E. The effect of donor gender on graft survival. J Am Soc Nephrol. 2002,
13: 2570() 2576.

[15]

Taal M.W., Tilney N.L., Brenner B.M., MacKenzie .S.
Renal mass: an important determinant of late allograft outcome.
Transplant Rev. 12. 1998, 74-84.

[16]

Kasiske B.L., Umen J.A.
The influence of age, sex, race and body habitus on kidney weight in humans.
Ach. Pathol. Lab. Med. 1986, 110: 55-60.

[17]

Zou Y., Steurer W., Klima G.

Estradiol enhances murine cardiac allograft rejection under cyclosporin and can be antaonized by the antiestrogen tamoxifen.

Transplantation. 2002; 74 (3): 354-7.

[18]

Pratschke J., Volk H. D.

Brain death- associated ischemia and reperfusion injury.

Curr Opin. Organ. Transplant. 2004. 9: 153-158.

[19]

O'Connor K.J., Delmonico F.L.

Increasing the suppl of kidneys for transplantation.

Seminars in Dialysis. 2005, 18:460-462.

[20]

Daly P.J.A., Power R.E., Healy D.A., Hickey D.P., Fitzpatrick J.M., Watson R.W.

Delayed graft function: a dilemma in renal transplantation.

BJU International. 2005, 96:498-501.

[21]

Peeters P., Terryn W., Vanholder R., Lameire N.

Delayed graft function in renal transplantation.

Curr Opin Crit Care. 2004, 10: 489-498.

[22]

Van Biesen W., Vanderholder R., Van Loo., et al.

Peritoneal dialysis favourably influences early graft function after renal transplantation compared to hemodialysis.

Transplantations. 2000, 69:508-514.

[23]

Opelz G., Wujciak T.

Comparative Analysis of Kidney Preservations Methods.

Transplant Proc. 1996; 28:87-90.

[24]

Vincentelli J., Luccioni A., Devictor B., et al.

Comparative study on two kidney graft rinsing and preservation solutions in terms of the post-transplantation risk of delayed graft function and cost.

J Clin Pharm. Ther.2003, 28: 273-277.

[25]

Wight J.P., Chilcott J.B., Holmes M.W., et al.

Pulsatile machine perfusion vs. cold storage of kidneys for transplantation: a rapid and systemic review.

Clin Transplant. 2003, 17: 293-307.

[26]

Breyer F., Engelhard M.

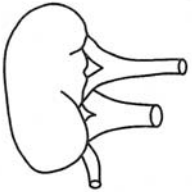
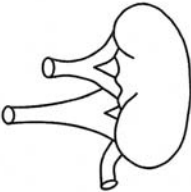
Anreize zur Organspende

Europäische Akademie zur Erforschung von Folgen wissenschaftlich-technischer Entwicklungen

Graue Reihe 2006; 39: 7-59.

7. Anhang

7.1. Nekrokidney Report

EUROTRANSPLANT KIDNEY REPORT					
CENTER:		CONTACT TO:			
DATE:	DONOR Nr:	PHONE #:	FAX #:		
DONOR IDENTITY:		Hospital:			
Date of birth: / /	Age:yrs	Admission on: / / at.....hrs			
Sex: M / F	Height: (cm)	Date of death: / / at.....hrs			
	Body weight:..... (kg)	Cause of death:			
ABO type:	Rhesus: Pos / Neg				
HLA-Type:					
HBs Ag: Pos / Neg	(HBc Ab: Pos / Neg)	HCV Ab: Pos / Neg	HIV Ab: Pos / Neg	CMV IgG: Pos / Neg	(Lues Ab:Pos / Neg)
CLINICAL PARAMETERS (at time of procurement)			DRUGS dosage		
Body Temperature:°C	Diuresis :ml last 24 hrs	Antibiotics:			
	Last hour:.....ml	Diuretics:			
		Anti-diuretics:			
Blood pressure:/.....mm Hg	Date /Time	Vasopressors: Dopamine µg/kg BW/min			
		Dobutamine µg/kg BW/min			
Hypotensive period: Yes / No	(Duration:min)	Epinephrine µg/kg BW/min			
Cardiac arrest: Yes / No	(Duration:min)	Norepinephrine µg/kg BW/min			
		Blood transfusions:			
		Plasma expanders:			
		Other drugs:			
BIOCHEMISTRY (most recent data)					
Urine sediment:	Urea:	AST:	Bilirubin:	Hemoglobin:	HbA _{1c} :
Urine glucose:	Creatinine:	ALT:	Amylase:	Leucocytes:	Sputum culture: Pos / Neg
Urine protein:	Na ⁺ :	LDH:	Lipase:	CK:	Blood culture: Pos / Neg
Urine culture: Pos / Neg	K ⁺ :	γGT:	Glucose:	CK MB:	
PRESERVATION					
Heparin: IU at hrs		Cross clamp time :hrs			
Cold perfusion Aorta started at hrs		Cold perfusion Portal Vein or SMV started at hrs			
Kind and volume of perfusate: HTK / UW / Other:					
ANATOMY / EXPLANTATION			LEFT KIDNEY		
RIGHT KIDNEY			LEFT KIDNEY		
Nr. of arteries Patch : Y / N			Nr. of arteries Patch : Y / N		
Nr. of veins Patch : Y / N			Nr. of veins Patch : Y / N		
Ureter Long / Short			Ureter Long / Short		
Remarks:			Remarks:		
Morfological variations : Y / N			Morfological variations : Y / N		
If yes, specify:			If yes, specify:		
QUALITY			LEFT KIDNEY		
RIGHT KIDNEY			LEFT KIDNEY		
Perfusion: Good / Acceptable / Poor			Perfusion: Good / Acceptable / Poor		
Nephrectomy at:hrs			Nephrectomy at: hrs		
Reason why kidney not used:			Reason why kidney not used:		
Quality of right kidney Good / Acceptable / Poor			Quality of left kidney Good / Acceptable / Poor		
PROCUREMENT CENTER:			PROCUREMENT CENTER:		
SURGEON'S NAME			SURGEON'S NAME		
SIGNATURE			SIGNATURE		
Right Kidney transplanted: Y / N			Left Kidney transplanted: Y / N		
Recipient Center:			Recipient Center:		
ET Nr:			ET Nr:		

7.2. Kidney Quality Form

KIDNEY QUALITY FORM

to be completed by the surgeon immediately at the time of transplantation

Date of Transplant:	- -	Transplant center:	K I
Donor Center:	T P	Donor number:	
Procurement Center:	T P	Recipient number:	

Kidney: right left en bloc

Quality of packaging: good acceptable poor

Arterial Problems:

Venous Problems:

Ureteral Problems:

State of Perfusion: normal marbled

Organ report completed: yes no

Quality of Parenchyma:
(hematoma, injuries)

Duration: Cold ischemia: hrs min Anastomosis: min

Reperfusion flow:
(if done prior to surgery) normal reduced none

Initial function: good moderate bad

Color after reperfusion: homogeneous marbled dark blue

Consistency: normal indured tense

Additional remarks/
Reason not used:

Name of transplant surgeon: _____ Signature: _____

Please fax to: Please fax to:

MEDICAL STAFF **PROF. DR:** _____

EUROTRANSPLANT FOUNDATION **HEAD OF PROCUREMENT - CENTER**

FAX: (+31) 71 5790057 **FAX:** _____

Danksagung

Danken möchte ich in besonderem Maße Herrn Priv.-doz. Dr. Wolfgang Steurer für die nette und unkomplizierte Betreuung der Dissertation und Herrn Dr. Martin Schenk für seine zahlreichen Hilfestellungen bei der Durchführung der Arbeit.

Von Herzen danken möchte meinen Eltern, besonders meinem Vater für seine unermüdliche Geduld und Unterstützung, sowie Frau Dr. Maike Reimer für Ihre große Hilfe.

Lebenslauf

Persönliche Daten

geboren am 25. Juli 1973 in Spaichingen
Staatsangehörigkeit: Deutsch

Schulbildung

1990/91 Austauschjahr USA
1994 Abitur

Ausbildung

07/1994-07/1995 Freiwilliges Soziales Jahr an der Klinik Öschelbronn
10/1995 Beginn des Studiums der Humanmedizin, Freie Universität Berlin
04/1998 Studium der Zahnmedizin, Eberhard-Karls-Universität Tübingen
08/2002 Famulatur an der Uniklinik Pretoria, Südafrika
17.06.2003 zahnmedizinisches Staatsexamen; Note: gut
09/2003 Beginn der zahnärztlichen Assistenzzeit