

Aus der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Medizinischen  
Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin

Dissertation

**Auswirkung von nichtimmunologischen Spenderfak-  
toren auf das Transplantat- und Patientenüberleben  
bei der Nierentransplantation**

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

Stefan Engel

aus Fulda

Datum der Promotion: 09.12.2016

# Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....	IV
ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....	VII
TABELLENVERZEICHNIS .....	IX
ZUSAMMENFASSUNG .....	XI
SUMMARY .....	XIII
<b>1 EINLEITUNG .....</b>	<b>1</b>
1.1 GESCHICHTE DER ORGANTRANSPLANTATION .....	1
1.2 VOR- UND NACHTEILE DER NIERENTRANSPLANTATION .....	1
1.3 ORGANVERFÜGBARKEIT .....	2
1.4 GESETZLICHE REGELUNG DER TRANSPLANTATION .....	3
<b>1.4.1 Rechtliche Voraussetzung für die Organtransplantation .....</b>	<b>3</b>
1.5 ALLOKATION DER SPENDEORGANE .....	4
1.6 EVALUATION VON SPENDER UND EMPFÄNGER .....	5
<b>1.6.1 Evaluation des Empfängers .....</b>	<b>5</b>
<b>1.6.2 Evaluation des Spenders .....</b>	<b>6</b>
<b>1.6.2.1 Die Lebendspende .....</b>	<b>6</b>
<b>1.6.2.2 Die postmortale Spende .....</b>	<b>8</b>
1.7 IMMUNOLOGISCHE FAKTOREN .....	9
1.8 NICHTIMMUNOLOGISCHE FAKTOREN .....	10
<b>1.8.1 Explantation und Konservierung .....</b>	<b>10</b>
<b>1.8.2 Nichtimmunologische Spenderfaktoren .....</b>	<b>11</b>
<b>2 FRAGESTELLUNG .....</b>	<b>13</b>
<b>3 PARAMETER UND METHODEN .....</b>	<b>14</b>
3.1 BEOBACHTUNGSZEITRAUM UND UNTERSUCHUNGSMATERIAL .....	14
3.2 UNTERSUCHUNGSGEGENSTAND .....	15
3.3 SAMMLUNG UND VERARBEITUNG DER DATEN .....	16
<b>3.3.1 Aufbau der NTX-Datenbank .....</b>	<b>16</b>
<b>3.3.1.1 Hauptmenü .....</b>	<b>17</b>
<b>3.3.1.2 Eingabefeld „Spender“ (Beispiel eines Eingabefeldes) .....</b>	<b>17</b>
<b>3.3.1.3 Gliederung der Untermenüs .....</b>	<b>18</b>
<b>3.3.2 Überblick über erhobene Patientendaten .....</b>	<b>21</b>

3.3.2.1	<b>Grunderkrankungen</b>	21
3.3.2.2	<b>Immunsuppression</b>	22
3.3.2.2.1	Initiale Immunsuppression	22
3.3.2.2.2	Erhaltungstherapie	23
3.3.2.3	<b>Kalte Ischämiezeit (KIZ)</b>	23
3.3.2.4	<b>HLA-Typisierung</b>	23
3.4	SPENDERASSOZIIERTE EINFLUSSPARAMETER	23
3.4.1	<b>Alter</b>	24
3.4.2	<b>Biologisches Geschlecht und Geschlechterkombination</b>	24
3.4.3	<b>Body Mass Index - BMI</b>	24
3.4.4	<b>Spendetypus</b>	25
3.4.5	<b>Todesursache</b>	25
3.4.6	<b>Risikofaktoren</b>	25
3.4.7	<b>Infektion mit Hepatitis-B oder -C</b>	26
3.4.8	<b>Asystole Phasen</b>	26
3.5	OUTCOME-PARAMETER	26
3.5.1	<b>Patientenüberleben</b>	26
3.5.2	<b>Transplantatüberleben</b>	26
3.6	STATISTISCHE AUSWERTUNG	27
<b>4</b>	<b>ERGEBNISSE</b>	<b>29</b>
4.1	GRUNDGESAMTHEIT DER PATIENTEN	29
4.2	PATIENTEN- UND TRANSPLANTATÜBERLEBEN DES KOLLEKTIVS	29
4.3	SPENDERALTER	29
4.3.1	<b>Transplantatüberleben in Abhängigkeit vom Spenderalter</b>	30
4.3.2	<b>Patientenüberleben in Abhängigkeit vom Spenderalter</b>	31
4.4	SPENDERGESCHLECHT	32
4.4.1	<b>Transplantatüberleben in Abhängigkeit vom Spendergeschlecht</b>	32
4.4.2	<b>Patientenüberleben in Abhängigkeit vom Spendergeschlecht</b>	33
4.5	GESCHLECHTERKOMBINATION (GENDER MATCHING)	34
4.5.1	<b>Transplantatüberleben in Abhängigkeit von der Geschlechterkombination</b>	35
4.5.1.1	<b>Transplantatüberleben unter besonderer Beachtung der Kombination EmSm</b>	36
4.5.1.2	<b>Transplantatüberleben unter besonderer Beachtung der Kombination EwSw</b>	37
4.5.1.3	<b>Transplantatüberleben unter besonderer Beachtung der Geschlechtsgleichheit bzw. - unterschiedlichkeit zwischen Spender und Empfänger (EmSm + EwSw vs. EmSw + EwSm)</b>	38
4.5.2	<b>Patientenüberleben in Abhängigkeit von der Geschlechterkombination</b>	39
4.5.2.1	<b>Patientenüberleben unter besonderer Beachtung der Kombination EmSw</b>	41
4.5.2.2	<b>Patientenüberleben unter besonderer Beachtung der Kombination EwSm</b>	42
4.5.2.3	<b>Patientenüberleben unter besonderer Beachtung der Geschlechtsgleichheit bzw. Unterschiedlichkeit zwischen Spender und Empfänger (EmSm+EwSw vs. EmSw + EwSm)</b>	43
4.6	SPENDER-BMI	44

<b>4.6.1</b>	<b>Transplantatüberleben in Abhängigkeit vom Spender-BMI</b> .....	45
<b>4.6.2</b>	<b>Patientenüberleben in Abhängigkeit vom Spender-BMI</b> .....	46
<b>4.7</b>	<b>SPENDE Typus</b> .....	47
<b>4.7.1</b>	<b>Transplantatüberleben in Abhängigkeit vom Spendetypus</b> .....	47
<b>4.7.2</b>	<b>Patientenüberleben in Abhängigkeit vom Spendetypus</b> .....	49
<b>4.8</b>	<b>TODES URSACHE DER SPENDER</b> .....	50
<b>4.8.1</b>	<b>Transplantatüberleben in Abhängigkeit von der Todesursache der Spender</b> .....	50
<b>4.8.2</b>	<b>Patientenüberleben in Abhängigkeit von der Todesursache der Spender</b> .....	51
<b>4.8.2.1</b>	<b>Patientenüberleben unter besonderer Beachtung der Todesursache Anoxie</b> .....	53
<b>4.9</b>	<b>RISIKOFAKTOREN DER SPENDER UND HEPATITISINFEKTION</b> .....	54
<b>4.9.1</b>	<b>Transplantatüberleben in Abhängigkeit von Risikofaktoren der Spender und Hepatitisinfektion</b> .....	55
<b>4.9.2</b>	<b>Patientenüberleben in Abhängigkeit von Risikofaktoren der Spender und Hepatitisinfektion</b> .....	55
<b>4.10</b>	<b>ASYSTOLE PHASEN DER SPENDER</b> .....	56
<b>4.10.1</b>	<b>Transplantatüberleben in Abhängigkeit von asystolen Phasen der Spender</b> .....	56
<b>4.10.2</b>	<b>Patientenüberleben in Abhängigkeit von asystolen Phasen der Spender</b> .....	57
<b>4.11</b>	<b>TABELLARISCHE ÜBERSICHT</b> .....	59
<b>4.11.1</b>	<b>Transplantatüberleben</b> .....	59
<b>4.11.2</b>	<b>Patientenüberleben</b> .....	60
<b>5</b>	<b>DISKUSSION</b> .....	<b>61</b>
<b>5.1</b>	<b>SPENDERALTER</b> .....	62
<b>5.2</b>	<b>SPENDERGESCHLECHT UND GESCHLECHTERKOMBINATION (GENDER MATCHING)</b> .....	64
<b>5.3</b>	<b>SPENDER-BMI</b> .....	66
<b>5.4</b>	<b>SPENDE Typus</b> .....	67
<b>5.5</b>	<b>TODES URSACHE DER SPENDER</b> .....	70
<b>5.6</b>	<b>RISIKOFAKTOREN DER SPENDER UND HEPATITISINFEKTION</b> .....	72
<b>5.7</b>	<b>ASYSTOLE PHASEN DER SPENDER</b> .....	74
	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b> .....	<b>76</b>
	<b>WIDMUNG</b> .....	<b>88</b>
	<b>EIDESSTÄTTLICHE VERSICHERUNG</b> .....	<b>89</b>
	<b>CURRICULUM VITAE</b> .....	<b>90</b>

## Abkürzungsverzeichnis

### A

A	Anoxische Todesursache
A1/2/3	Adipositas Grad 1/2/3
Abb.	Abbildung
AR	Akute Rejektion
ATP	Adenosintriphosphat
ATG	Antithymozytenglobulin
AUC	Area under the curve
AZ	Allgemeinzustand

### B

BRD	Bundesrepublik Deutschland
BMI	Body Mass Index
BSA	Body Surface Area
Bzgl.	bezüglich
Bzw.	Beziehungsweise

### C

Ca.	Circa
CAPD	Continuous ambulatory peritoneal dialysis
CMV	Zytomegalievirus
CNI	Calcineurininhibitor
CV	Zerebrovaskuläre Todesursache

### D

Dr. med.	Doctor medicinae
DSO	Deutsche Stiftung Organtransplantation

### E

EBV	Epstein-Barr-Virus
ECD	Expanded Criteria Donors
ED	Erstdiagnose
EK	Erythrozytenkonzentrat
EKG	Elektrokardiogramm
Em/w	Empfänger männlich/weiblich
Et al.	Et alii/-aliae
Etc.	Et cetera
ETKAS	Eurotransplant Kidney Allocating System
Evtl.	Eventuell
EZ	Ernährungszustand

### F

FFP	Fresh Frozen Plasma
-----	---------------------

### G

GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
-----	-----------------------------

### H

HA	Humanalbuminlösung
HBsAb	Hepatitis B Surface Antibody
HBsAg	Hepatitis B Surface Antigen
HBV	Hepatitis-B-Virus

HCV	Hepatitis-C-Virus
HD	Hämodialyse
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HLA	Human Leukocyte Antigen
HR	Hazard Ratio
HTK-Lösung	Histidin-Tryptophan-Kaliumhydrogen-2-Ketoglutarat-Lösung
<b>I</b>	
ICB	Intrakranielle Blutung
ID	Identifikationsnummer
IP	Ischemic Preconditioning
IQR	Interquartile Range
ITS	Intensivstation
<b>J</b>	
(5-)JÜW	5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit
<b>K</b>	
KI	Konfidenzintervall
KHK	Koronare Herzkrankheit
KIZ	Kalte Ischämiezeit
<b>LM</b>	
M	Männlich
MDRD-Formel	Modification of Diet in Renal Disease-Formel
MMF	Mycophenolat Mofetil
MW	Mittelwert
<b>N</b>	
N	Normalgewicht
NTX	Nierentransplantation
<b>O</b>	
ÖGD	Ösophago-Gastro-Duodenoskopie
OP	Operation
OR	Odds Ratio
<b>P</b>	
PA	Präadipositas/Übergewicht
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
<b>QR</b>	
ROC	Receiver Operating Characteristic
<b>S</b>	
S	Siehe
SAB	Subarachnoidalblutung
SCD	Standard Criteria Donors
SD	Standardabweichung
SDD	Selektive Darmdekontamination
SHT	Schädel-Hirn-Trauma
Sm/w	Spender männlich/weiblich
SO	Sonstige Todesursache
<b>T</b>	
T	Traumatische Todesursache
Tab.	Tabelle
TBC	Tuberkulose

TPG	Transplantationsgesetz
TK	Thrombozyten-Konzentrat
<b>U</b>	
U	Untergewicht
u.a.	Unter anderem
uDDCA	Uncontrolled Deceased Donor after Cardiac Arrest
ÜW	Überlebenswahrscheinlichkeit
UNOS	United Network for Organ Sharing
USA	United States of Amerika
UW-Lösung	University of Wisconsin-Lösung
<b>V</b>	
V.a.	Vor allem
Vs.	Versus
VZV	Varizella Zoster Virus
<b>WXYZ</b>	
W	Weiblich
Z.B.	Zum Beispiel

## Abbildungsverzeichnis

**Abbildung 1:** Aktive Warteliste und Nierentransplantationen in der BRD 2004 bis 2013 (Quelle [www.dso.de](http://www.dso.de) – Bundesweite Grafiken 2013 [11])

**Abbildung 2:** Hauptmenü der NTX-Datenbank

**Abbildung 3:** Eingabefeld „Spender“ – Ausschnitt aus tabellarischem Datensatz

**Abbildung 4:** Histogramm der Altersverteilung der Spender

**Abbildung 5:** Kastengraphik und Grenzwertoptimierungskurve zur Abhängigkeit des Transplantatüberlebens vom Spenderalter

**Abbildung 6:** Kastengraphik und Grenzwertoptimierungskurve zur Abhängigkeit des Patientenüberlebens vom Spenderalter

**Abbildung 7:** Kaplan-Meier-Kurve zur Abhängigkeit des Transplantatüberlebens vom Spendergeschlecht

**Abbildung 8:** Kaplan-Meier-Kurve zur Abhängigkeit des Patientenüberlebens vom Spendergeschlecht

**Abbildung 9:** Kaplan-Meier-Kurve zur Abhängigkeit des Transplantatüberlebens von der Geschlechterkombination

**Abbildung 10:** Kaplan-Meier-Kurve zum Vergleich der Transplantatüberlebenswahrscheinlichkeiten der Geschlechterkombination EmSm mit den anderen möglichen Kombinationen

**Abbildung 11:** Kaplan-Meier-Kurve zum Vergleich der Transplantatüberlebenswahrscheinlichkeiten der Geschlechterkombination EwSw mit den anderen möglichen Kombinationen

**Abbildung 12:** Kaplan-Meier-Kurve zur Abhängigkeit des Transplantatüberlebens von der Geschlechterkombination (Übereinstimmung ja/nein)

**Abbildung 13:** Kaplan-Meier-Kurve zur Abhängigkeit des Patientenüberlebens von der Geschlechterkombination

**Abbildung 14:** Balkendiagramm zum Vergleich des Patientenüberlebens der Geschlechterkombination EmSw mit den anderen möglichen Kombinationen

**Abbildung 15:** Kaplan-Meier-Kurve zum Vergleich der Überlebenswahrscheinlichkeiten der Geschlechterkombination EmSw mit den anderen möglichen Kombinationen

**Abbildung 16:** Kaplan-Meier-Kurve zum Vergleich der Überlebenswahrscheinlichkeiten der Geschlechterkombination EwSm mit den anderen möglichen Kombinationen

**Abbildung 17:** Kaplan-Meier-Kurve zur Abhängigkeit des Patientenüberlebens von der Geschlechterkombination (Übereinstimmung ja/nein)

**Abbildung 18:** Histogramm des Spender-BMI

**Abbildung 19:** Kastengraphik und Grenzwertoptimierungskurve zur Abhängigkeit des Transplantatüberlebens vom BMI der Spender

**Abbildung 20:** Kastengraphik und Grenzwertoptimierungskurve zur Abhängigkeit des Patientenüberlebens vom BMI der Spender

**Abbildung 21:** Balkendiagramm zum Transplantatüberleben in Abhängigkeit vom Spendetypus

**Abbildung 22:** Kaplan-Meier-Kurve zur Abhängigkeit des Transplantatüberlebens vom Spendetypus (Lebendspende ja/nein)

**Abbildung 23:** Kaplan-Meier-Kurve zur Abhängigkeit des Patientenüberlebens vom Spendetypus (Lebendspende ja/nein)

**Abbildung 24:** Kreisdiagramm zu Todesursachen der Spender

**Abbildung 25:** Kaplan-Meier-Kurve zum Transplantatüberleben in Abhängigkeit von der Todesursache der Spender

**Abbildung 26:** Balkendiagramm zum Vergleich des Patientenüberlebens in Abhängigkeit von den Todesursachen Anoxie, zerebrovaskuläre Todesursache, Trauma und sonstigen Todesursachen der Spender

**Abbildung 27:** Kaplan-Meier-Kurve zum Patientenüberleben in Abhängigkeit von der Todesursache der Spender

**Abbildung 28:** Kaplan-Meier-Kurve zum Patientenüberleben in Abhängigkeit von der Todesursache Anoxie (Gruppe A)

**Abbildung 29:** Kaplan-Meier-Kurve zur Abhängigkeit des Patientenüberlebens von HCV-Infektion der Spender

**Abbildung 30:** Kaplan-Meier-Kurve zur Abhängigkeit des Transplantatüberlebens von Spenderasystolie

**Abbildung 31:** Kaplan-Meier-Kurve zur Abhängigkeit des Patientenüberlebens von Spenderasystolie

## Tabellenverzeichnis

**Tabelle 1:** Absolute und relative Kontraindikationen der Lebendnierenspende (modifiziert nach: Kher, A. and Mandelbrot, D. A., The living kidney donor evaluation: Focus on renal issues. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2012; **7 (2)**: Seiten 366-371 [21].)

**Tabelle 2:** Empfänger-Einschlusskriterien (modifiziert nach Kappel, I., „Auswirkungen von nicht immunologischen Empfängerfaktoren auf Transplantat- und Patientenüberleben bei der Nierentransplantation“ [66])

**Tabelle 3:** Nichtimmunologische Spenderfaktoren

**Tabelle 4:** Gliederung der Untermenüs (modifiziert nach Kappel, I., „Auswirkung von nichtimmunologischen Empfängerfaktoren auf Transplantat- und Patientenüberleben bei der Nierentransplantation“ [66])

**Tabelle 5:** Absolute und relative Häufigkeit der Hauptdiagnosen (modifiziert nach Kappel, I., „Auswirkung von nichtimmunologischen Empfängerfaktoren auf Transplantat- und Patientenüberleben bei der Nierentransplantation“ [66])

**Tabelle 6:** Einteilung der Nierenfunktion nach Levey AS et al 2003 (modifiziert nach Levey, A.S., Coresh, J., Balk, E., *et al.*, National Kidney Foundation Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification. *Annals of Internal Medicine*, 2003; **139**: Seiten 137–147 [70])

**Tabelle 7:** Verteilung der Geschlechterkombinationen

**Tabelle 8:** Geschlechterkombination und Transplantatüberleben

**Tabelle 9:** Geschlechterkombination und Patientenüberleben

**Tabelle 10:** Einteilung der Spender nach BMI

**Tabelle 11:** Verteilung der Spender-Risikofaktoren (aus der Analyse des Patientenüberlebens)

**Tabelle 12:** Verteilung der Spender-Hepatitisinfektionen (aus der Analyse des Patientenüberlebens)

**Tabelle 13:** Ergebnisse der Cox-Regressions-Analysen zu Transplantatüberleben adjustiert um Empfängeralter und/oder Spender- und/oder Empfängergeschlecht

**Tabelle 14:** Ergebnisse der Cox-Regressions-Analysen zu Patientenüberleben adjustiert um Empfängeralter und/oder Spender- und/oder Empfängergeschlecht

## Zusammenfassung

### Einleitung

Die Nierentransplantation stellt heutzutage die Standardtherapie der terminalen Niereninsuffizienz dar. Verschiedene immunologische und nichtimmunologische Faktoren der Spender<sup>1</sup> haben hierbei Einfluss auf den Erfolg der Transplantation. In Anbetracht der Diskrepanz zwischen Organangebot und – nachfrage, werden zunehmend Spender mit substantiellen Risikofaktoren für eine Spende herangezogen. Aufgrund von Fortschritten in der Transplantationsmedizin zeigen manche nichtimmunologische Spenderfaktoren mittlerweile weniger gravierenden Einfluss auf den Erfolg einer Transplantation. Ziel dieser retrospektiven Arbeit ist es, einige der nichtimmunologischen Spenderfaktoren auf ihren Einfluss bezogen auf Transplantat- und Patientenüberleben zu analysieren.

### Parameter und Methoden

Es wurden 515 Nieren-Erst-Transplantationen zwischen dem 01.01.2001 und dem 31.12.2005 welche an der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Charité Universitätsmedizin Berlin Campus Virchow erfolgten, analysiert. Untersuchungsgegenstand waren nichtimmunologische Spenderfaktoren: Alter, Geschlecht und Geschlechterkombination, Body Mass Index (BMI), Spendetypus (Postmortal- vs. Lebendspende), Todesursache, Risikofaktoren (Nikotin, Alkohol, Arteriosklerose, arterieller Hypertonus, Herz-Kreislaufkrankungen), Infektion mit Hepatitis-B oder -C und A-systoliezeit (> 10 min). Als Software für die statistische Analyse wurde R, Version 2.15.1 verwandt. Dem Nachweis signifikanter Risikofaktoren dienten der Chi-Quadrat- und der Mann-Whitney-U-Test. Überlebenswahrscheinlichkeiten wurden nach Kaplan-Meier errechnet. Multivariate Analysen erfolgten mit der Cox-Regressionsanalyse.

### Ergebnisse

Unter den untersuchten nichtimmunologischen Spenderfaktoren zeigte die Geschlechterkombination männlicher Empfänger weibliche Spenderin (EmSw) einen signifikant negativen Einfluss auf das Patientenüberleben ( $p = 0,02$ ). Anoxie als Spendertodesur-

---

<sup>1</sup> In der vorliegenden Arbeit wird im Interesse der Lesbarkeit überwiegend die männliche Form verwendet. Gemeint sind aber in jedem Fall die Vertreter beider Geschlechter.

sache zeigte diesbezüglich ebenfalls einen signifikant negativen Einfluss ( $p = 0,01$ ). Das Spenderalter hatte signifikanten Einfluss auf das Organüberleben ( $p = 0,017$ ). Der Spendetypus (Lebend- vs. Postmortalpende) zeigte in der multivariaten Testung eine Tendenz zu signifikantem Einfluss für das Transplantatüberleben ( $p = 0,096$ ), bei signifikantem Ergebnis im Chi-Quadrat-Test ( $p = 0,05$ ). Für die HCV-Infektion der Spender konnte in der multivariaten Cox-Regressionsanalyse ein Trend zu früherem Patiententod festgestellt werden ( $p = 0,058$ ).

## **Diskussion**

In der vorliegenden Arbeit zeigten die Geschlechterkombination EmSw, Anoxie als Todesursache der Spender und das Spenderalter einen signifikanten Einfluss auf Patienten- oder Transplantatüberleben. Die weiteren getesteten Faktoren zeigten multivariat allenfalls eine Tendenz zu signifikantem Einfluss (Spendetypus, HCV-Infektion). Es scheint sinnvoll den Faktor Spendergeschlecht und insbesondere die Geschlechterkombination in die Vergabe der Organe mit einzubeziehen. Differenzierendere und detailliertere Untersuchungen zu den Themen Spendergeschlecht, -alter und -todesursache unter Fokussierung auf die Todesursache Anoxie sind notwendig.

## **Schlagwörter:**

Nierentransplantation; Spenderfaktoren; Transplantatüberleben; Patientenüberleben

## Summary

### Introduction

Kidney transplantation has become standard in the therapy of terminal renal failure. Different immunological and non-immunological factors of the donor influence the success of the transplantation. Considering the discrepancy between organ supply and demand, more and more donors with substantial risk factors are used for organ donation. Because of progress in transplantation medicine some non-immunological donor factors show less serious influence on the outcome of transplantations. The aim of this retrospective study is to analyse the influence of some non-immunological donor factors on graft and patient survival.

### Parameter and Methods

In the present study 515 first time kidney transplantations that took place between January 01, 2001 and December 31, 2005 at the Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow, were analyzed. The objects of investigation were non-immunological donor factors: age, gender (sex) and gender-match, Body Mass Index (BMI), type of donation (living vs. deceased), cause of death, risk factors (nicotine, alcohol, arteriosclerosis, hypertension and cardiovascular disease), infection with hepatitis-B or -C and asystole time ( $> 10$  min). The software R, Version 2.15.1 was used for the statistical analysis. Pearson's Chi-Square-Test and Mann-Whitney-U-Test were used to prove significant correlations of graft and patient survival and specific donor factors. Probabilities of patient and graft survival were determined using the Kaplan-Meier-Method. Multivariate analyses were performed by Cox regression analysis.

### Results

Among the examined non-immunological donor factors the gender mismatch of male recipient and female donor (EmSw) showed a significant negative influence on patient survival ( $p = 0.02$ ). Anoxia as cause of donor death showed to be a significant negative influencing factor on patient survival ( $p = 0.01$ ). The donor age turned out to be a significant influencing factor for graft survival ( $p = 0.017$ ). The type of donation showed a tendency to significant influence for graft survival in the multivariate analysis ( $p = 0.096$ ) while being significant in Pearson's Chi-Square-Test ( $p = 0.05$ ). Donor's HCV infection showed a tendency to statistical significance in the multivariate Cox regression analysis

concerning patient survival ( $p = 0,058$ ).

## **Discussion**

The present study shows a significant influence on patient or graft survival for the gender mismatch EmSw, anoxia as donor cause of death and the donor age. All additionally tested factors indicated at best a tendency to significant results in the multivariate analysis (type of donation, infection with HCV). It seems to be meaningful to include the factor donor gender and especially the gender matching into the organ allocation. More differentiating and detailed investigations concerning the topics donor gender, age and death focusing on anoxia as cause of death are necessary.

## **Keywords:**

Kidney transplantation; Donor factors; Graft survival; Patient survival

# 1 Einleitung

## 1.1 Geschichte der Organtransplantation

Eine der größten Herausforderungen der modernen Medizin ist das Ersetzen funktionsuntüchtiger Organe. Trotzdem hat sich die Nierentransplantation in den letzten 50 Jahren zu einer etablierten Therapieoption bei Erkrankungen entwickelt, die zur irreversiblen Funktionslosigkeit der Niere führen. Experimentelle, nur vorübergehend erfolgreiche Nierentransplantationen wurden bereits 1902 an Hunden durchgeführt. Erste Hauttransplantationen datieren sogar noch früher [1]. 1947 führte David M. Hume die erste Nierentransplantation an einem Menschen durch, welche aufgrund der zu dieser Zeit noch ungelösten immunologischen Probleme zwischen Empfänger und Spender nicht erfolgreich war [1]. Dieses Problem umging Joseph Murray 1954 durch die Wahl eineiiger Zwillinge als Patient und Spender [2]. Ihm wurde dafür 1990 der Nobelpreis verliehen. Aufgrund ihrer Forschung zu Rejektion und Rejektionsprävention konnten Medawar und Burnet zeigen, dass Abstoßungsprozesse v.a. immunologisch begründet sind. Auch sie erhielten dafür 1960 den Nobelpreis für Medizin [3]. U.a. aufgrund dieser Erkenntnisse konnte 1962 die erste Transplantation der Spenderniere eines Verstorbenen erfolgen. Der Langzeiterfolg wurde durch den Einsatz von Azathioprin als Immunsuppressivum sichergestellt [4]. Brosig und Nagel begannen in den 1960er Jahren mit den ersten Nierentransplantationen in Deutschland [5]. Von da an erfolgte die Etablierung zu einem klinisch relevanten Verfahren. Die Einführung weiterer Immunsuppressiva wie z.B. Antithymozytenglobulin (ATG) und v.a. Cyclosporin A zu Beginn der 1980er Jahre trug zu dieser verbesserten Anwendbarkeit bei [4]. Zur Standardtherapie der terminalen Niereninsuffizienz wurde die Nierentransplantation v.a. durch ein zunehmendes Verständnis der verschiedenen Abstoßungsmechanismen und durch die verbesserte immunsuppressive Therapie. Aber auch verbesserte chirurgische Verfahren, die Einführung der Human Leukocyte Antigen (HLA) - Typisierung und das sich mit zunehmender Erfahrung vergrößernde Wissen um die Behandlung von Komplikationen helfen den hohen therapeutischen Standard der Nierentransplantation zu gewährleisten.

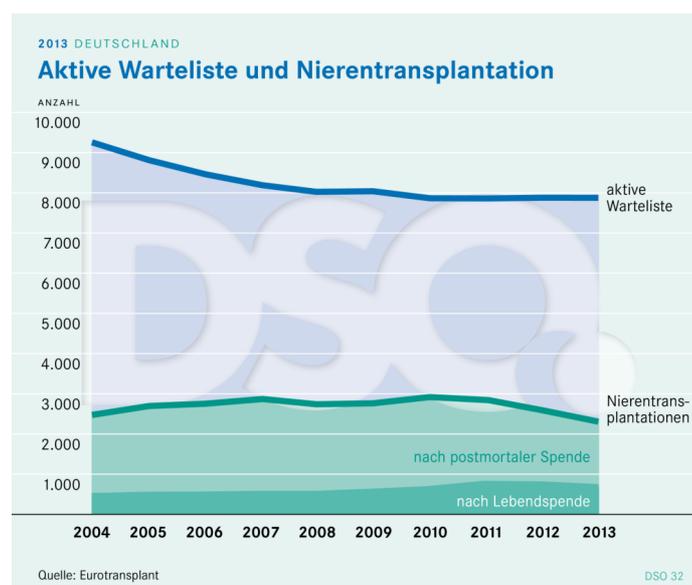
## 1.2 Vor- und Nachteile der Nierentransplantation

Die Nierentransplantation senkt die Mortalität der Patienten gegenüber jenen, welche bei gleicher Indikation weiter auf ein Organ warten und auf Dialyse angewiesen sind [6].

V.a. die Langzeit-Mortalität transplantierter Patienten scheint im Vergleich niedriger zu sein, auch wenn in den ersten Wochen posttransplantationem ein Überlebensvorteil bei dialysierten Patienten besteht [6]. Trotz der nicht unter zu bewertenden Risiken des chirurgischen Eingriffs und der immunsuppressiven Therapie ermöglicht die Transplantation gegenüber einem Leben das auf Dialyse angewiesen ist ein hohes Maß an Lebensqualität [7]. Zudem ist sie im Vergleich zu lebenslanger Dialysetherapie auch aus ökonomischer Sicht überlegen [8]. Die Nierentransplantation bei irreversiblen Nierenversagen ist somit zur Therapie der Ersten Wahl geworden.

### 1.3 Organverfügbarkeit

Im Jahr 2013 standen nach Angaben von Eurotransplant 7908 Patienten auf der aktiven Warteliste für eine Niere. Demgegenüber wurden lediglich 1547 Transplantationen nach postmortaler und 725 Transplantationen nach Lebendspende durchgeführt. Die Zahl der Wartenden ist damit fast dreimal so hoch wie die der pro Jahr übertragenen Organe [9]. Es zeigt sich hier das größte Problem der modernen (Nieren-) Transplantation, lange Wartelisten die zudem zu immer längeren Wartezeiten führen. In der Bundesrepublik Deutschland (BRD) betrug im Jahr 2013 die Wartezeit auf ein Transplantat im Mittel 5 bis 6 Jahre [10]. Noch 2010 wurden in der BRD 2.937 Nieren transplantiert. Seither sind die Zahlen sowohl für Transplantationen nach postmortaler als auch für Transplantationen nach Lebendspende rückläufig (s. Abb. 1).



**Abbildung 1:** Aktive Warteliste und Nierentransplantationen in der BRD 2004 bis 2013 (Quelle [www.dso.de](http://www.dso.de) – Bundesweite Grafiken 2013 [11])

Unter Berücksichtigung des demographischen Wandels ist damit zu rechnen, dass sich dieser Abstand weiter verbreitern wird. Betrug in der BRD 1995 die Prävalenz der terminalen Niereninsuffizienz 54.656, so stieg sie auf 87.151 im Jahr 2005. Im gleichen Zeitraum stieg auch die Inzidenz von 11.731 auf 16.766 an [12]. Nimmt das mittlere Alter der Bevölkerung weiter zu, so kann von einer weiter steigenden Zahl an Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz bei einer gleichzeitig zurückgehenden Bevölkerungszahl ausgegangen werden.

## **1.4 Gesetzliche Regelung der Transplantation**

In der BRD werden Transplantationen bzw. Organspenden seit 1997 nach dem Transplantationsgesetz (TPG) geregelt. Danach galt bislang die so genannte „Zustimmungsregelung“. Sie besagt, dass zur Durchführung einer Organentnahme der Spenderwille meist in Form eines Organspendeausweises vorliegen muss. Ist dies nicht der Fall, so gilt der Wille der nächsten Angehörigen. Seit dem „Gesetz zur Änderung des Transplantationsgesetzes“ (verkündet im Bundesgesetzblatt am 21.07.2012) ist die regelmäßige schriftliche Befragung aller Bundesbürger ab dem 16. Lebensjahr z.B. durch die versorgenden Krankenkassen geplant. Es soll so über Organspenden informiert oder gar entschieden werden. Ein Zwang zur Entscheidung besteht weiterhin nicht. Ob diese Regelung letztendlich zu einer Steigerung der Spenderzahlen führen wird bleibt fragwürdig. Demgegenüber steht die z.B. in Österreich praktizierte „Widerspruchsregelung“. Danach kann jeder Organspender werden, der sich nicht schriftlich ausdrücklich dagegen ausgesprochen hat. Der Vergleich der deutschen mit den österreichischen Zahlen zeigt, dass in Österreich bei im Verhältnis zur Einwohnerzahl nahezu gleichgroßen Wartelisten, prozentual deutlich mehr Organe transplantiert werden [13]. Die Widerspruchsregelung führt also im Vergleich zu höheren Transplantationsraten, eine Diskrepanz zwischen Angebot und Nachfrage besteht jedoch weiterhin.

### **1.4.1 Rechtliche Voraussetzung für die Organtransplantation**

Die Nierentransplantation hat im Vergleich mit anderen Organtransplantationen den Vorteil, dass der Mensch zwei Nieren besitzt und zum Überleben lediglich eine benötigt. Es können daher lebende Personen Organe spenden. Um der Gefahr des Organhandels vorzubeugen dürfen nur Verwandte ersten Grades, Ehepartner, eingetragene Lebenspartner, Verlobte und Personen die den Empfängern sehr nahe stehen für eine

Spende herangezogen werden. Für Lebendspenden ist die Organentnahme In Abschnitt 3, § 8 des Transplantationsgesetzes geregelt. Demnach sind Voraussetzungen für die Spende Volljährigkeit und Einwilligungsfähigkeit, erfolgte Aufklärung und Einwilligung so wie die Eignung zu dem entsprechenden Eingriff. Es obliegt der ärztlichen Beurteilung, ob bei den Spendern keine über das Operationsrisiko hinausgehende Gefährdung, bzw. über die unmittelbaren Folgen der Entnahme gehende gesundheitliche Beeinträchtigung zu erwarten ist. Für postmortale Spenden muss die Einwilligung der Spender vorliegen und der Tod des Spenders nach Regeln, die „dem Stand der Erkenntnisse der medizinischen Wissenschaft entsprechen“ festgestellt worden sein.

### **1.5 Allokation der Spendeorgane**

Die Meldung der Spender und der Transplantattransport werden in der BRD über die Deutsche Stiftung Organtransplantation (DSO) koordiniert. Die neben der BRD auch in Belgien, den Niederlanden, Österreich, Kroatien, Luxemburg und Slowenien tätige Stiftung Eurotransplant ist demgegenüber für die Vermittlungsentscheidung zuständig. Dabei wird dem Eurotransplant Kidney Allocating System (ETKAS) folgend nach Dringlichkeit, HLA-Kompatibilität, Mismatch-Wahrscheinlichkeit, Wartezeit, Distanz zum Empfänger und einem Ländergleichgewicht entschieden, welche Patienten die entsprechenden Organe erhalten [14]. Zur Meldung möglicher Spender sind Krankenhäuser in der BRD nach § 11 des Transplantationsgesetzes verpflichtet. Die Einschätzung darüber ob Patienten mögliche Spender sein könnten, oblag bislang dem Personal der Intensivstationen. Seit der Einführung des „Gesetzes zur Änderung des Transplantationsgesetzes“ sollen Transplantationsbeauftragte in jedem Entnahmekrankenhaus eingeführt werden. Sowohl die Einschätzung zur Eignung eines potentiellen Spenders als auch die organprotektive Intensivtherapie erfordern ein Hochmaß an Erfahrung. Für zahlreiche v.a. kleinere Häuser ist dies eine kaum zu meisternde Aufgabe, was neben den fehlenden Sanktionen bei Nichtnachkommen der Meldepflicht zusätzlich zu niedrigen Spendezahlen führt. In vielen Krankenhäusern fehlte es bislang an einer zentralen Spendererkennung, welche Patienten systematisch für ihre Eignung zur Organspende prüft. In Spanien werden seit Ende der 1980er Jahre in jedem relevanten Krankenhaus Organspendebeauftragte bestellt, welche mit den Bereichen Spendeerkennung und -behandlung, Gesprächsführung mit den Angehörigen und der Organisation aller Abläufe

betrachtet sind. Spanien kam so 2011 auf eine Rate von 35,3 Spenden pro Million Einwohner. In der BRD lag die Zahl bei 14,7 Spenden [15].

## **1.6 Evaluation von Spender und Empfänger**

Zahlreiche Faktoren seien sie immunologischer oder nichtimmunologischer Natur beeinflussen das Patienten- und das Transplantatüberleben. Sie haben daher Einfluss auf die jeweilige Evaluation geeigneter Spender und Empfänger. Diese Kriterien unterliegen aufgrund von Fortschritten in der Transplantationsmedizin einem ständigen Wandel.

### **1.6.1 Evaluation des Empfängers**

Prinzipiell ist die Nierentransplantation bei jedem Patienten mit chronischem Nierenversagen zu erwägen. Die Aufnahme auf eine Warteliste sollte bei terminalem Nierenversagen frühzeitig erfolgen, spätestens dann, wenn eine Ersatztherapie in ca. 2-6 Monaten notwendig sein wird, eine fortschreitende bzw. irreversible Niereninsuffizienz besteht und vor Eintreten von Urämiesymptomen [16]. Viele mögliche Patienten sind medizinisch höchst komplex, so dass vor Transplantation viele Untersuchungen notwendig werden, welche bis zu zwölf Monate in Anspruch nehmen können. In den Vereinigten Staaten (USA) können Patienten dem United Network for Organ Sharing (UNOS) folgend ab einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) von  $< 20$  ml/min auf die Warteliste aufgenommen werden. In anderen Ländern und entsprechenden Organisationen hat sich diesbezüglich eine GFR von  $< 15$  ml/min etabliert. Diese Patienten müssen bereits im Stadium vier des chronischen Nierenversagens (entsprechend einer GFR von  $< 30$  ml/min) der Evaluation zugeführt werden [17]. Diese Voraussetzungen gelten natürlich nicht für eine präemptive Transplantation, welche mittels Lebendspende erfolgt (s. 1.6.2.1.). Galt es noch Anfang des Jahrtausends vor Transplantation eine große Anzahl absoluter Kontraindikationen abzuklären, so haben sich davon heute nur noch wenige halten können. Weiterhin für eine Transplantation nicht geeignet werden potentielle Empfänger erachtet, welche an Erkrankungen leiden deren Lebenserwartung unter zwei Jahren [18] (bzw. einem Jahr [17]) liegt, welche an malignen Grunderkrankungen mit kurzer Lebenserwartung leiden oder bei welchen eine aktive Infektion besteht [17, 18]. Zum Teil werden auch schlecht eingestellte Psychosen, aktiver Drogenmissbrauch und mangelnde Compliance als absolute Kontraindikationen erachtet [16]. Weitere vermeintlich das Ergebnis einer Nierentransplantation beeinflussende Empfängerfaktoren wer-

den kontrovers diskutiert und häufig als relative Kontraindikation bezeichnet. In verschiedenen Richtlinien finden sich z.B. die koronare Herzkrankheit (KHK), zerebrovaskuläre Erkrankungen, die pAVK (periphere arterielle Verschlusskrankheit), gastrointestinale Ulkus-Erkrankungen, die Infektion mit dem Humanen Immundefizienz Virus (HIV) und ein Body-Mass-Index (BMI) der Empfänger  $> 35$ , während das Alter der Empfänger heute nicht mehr dazu gezählt wird [19, 20]. Dementsprechend werden die Patienten einer Reihe von Tests und Untersuchungen unterzogen. Neben einem allgemeinen körperlichen Status zählen dazu: Röntgenuntersuchung des Thorax, Sonographie des Abdomens, Ausschluss infektiöser Foki durch Hals-Nase-Ohren- und Zahnärzte, Zervixzytologie (Pap-Test) und Mammographie, Laboruntersuchungen (Serumchemie, Blutbild, Gerinnung) und Virusserologie (HIV, Zytomegalievirus - CMV, Epstein-Barr-Virus – EBV, Varizella Zoster Virus - VZV, Hepatitis-A, -B, -C), Elektrokardiogramm (EKG) und Belastungs-EKG, Pulsstatus und Röntgen Beckenübersicht so wie bei Männern die Prostatabeurteilung. Besonders bei Risikopatienten (z.B. Patienten mit Diabetes Mellitus, hohen Alters) kann es in der Folge notwendig werden optionale Untersuchungen zur genaueren Evaluation dieser Risiken durchzuführen. Hierbei seien insbesondere Herzkatheter, Stressechokardiographie, Dopplersonographie der Karotiden und Iliakalgefäße sowie endoskopische Untersuchungen genannt [17–19]. Je nach Ergebnis können diese Untersuchungen auch zur Nichtaufnahme auf die Warteliste führen, sofern die dadurch evaluierten Risiken nicht zu beheben oder zu reduzieren sind.

## **1.6.2 Evaluation des Spenders**

Bei der Allokation der Spenderorgane muss zwischen der Allokation von postmortalen und Lebendnierenspenden unterschieden werden. In Anbetracht des beschriebenen Organmangels werden die Kriterien die als absolute oder relative Kontraindikationen für eine Organspende gelten immer wieder neu diskutiert und untersucht.

### **1.6.2.1 Die Lebendspende**

Für die Evaluation einer potentiellen Lebendspende ist anders als bei der postmortalen Spende immer auch das Wohl der Spender mit zu berücksichtigen. Entsprechend unterscheiden sich relative und absolute Kontraindikationen von denen der postmortalen Spende. (s. Tab. 1 [21])

Absolute Kontraindikationen	Relative Kontraindikationen
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Alter jünger 18 Jahre</li> <li>- Unfähigkeit eine aufgeklärte Entscheidung zu treffen</li> <li>- Diabetes Mellitus</li> <li>- BMI &gt; 35 kg/m<sup>2</sup></li> <li>- Unbehandelte psychiatrische Erkrankungen</li> <li>- Unbehandelter art. Hypertonus oder art. Hypertonus mit Endorganschäden</li> <li>- Nephrolithiasis mit hoher Rezidivwahrscheinlichkeit</li> <li>- Aktive oder nicht ausgeheilte Krebserkrankung</li> <li>- Persistierende Infektion</li> <li>- Anhalt für Nötigung durch den Empfänger</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Alter 18-21 Jahre</li> <li>- Kreatinin-Clearance von 2 SD unter dem Altersdurchschnitt</li> <li>- Art. Hypertonus bei nicht weiß-ethnischem Hintergrund</li> <li>- Art. Hypertonus bei jungen Spender</li> <li>- Prädiabetes bei jungen Spender</li> <li>- BMI &gt; 30 kg/m<sup>2</sup></li> <li>- Blutgerinnungsstörung</li> <li>- Thrombose oder Embolie in der Krankengeschichte</li> <li>- Nephrolithiasis</li> <li>- Krebserkrankung in der Krankengeschichte (insbesondere bei Metastasierung)</li> <li>- Signifik. kardivask. Erkrankungen</li> </ul>

**Tabelle 1:** Absolute und relative Kontraindikationen der Lebendnierenspende (modifiziert nach: Kher, A. and Mandelbrot, D. A., The living kidney donor evaluation: Focus on renal issues. Clin J Am Soc Nephrol, 2012; **7** (2): Seiten 366-371 [21].)

Den in Tabelle 1 genannten Kontraindikationen fügen andere Autoren noch Hepatitis-(B und/oder C)-positive Organe für Hepatitis negative Empfänger, multiple Nierenzysten oder autosomal dominante polyzystische Nierenerkrankung und Proteinurie > 300 mg/Tag hinzu [19, 22]. Für das Problem der Blutgruppeninkompatibilität zwischen Paaren gibt es u.a. in den USA und den Niederlanden so genannte „Kidney Paired Donation“-Programme oder Organtauschringe / Nierenspendenketten („Nonsimultaneous Extended Altruistic Donor Chains“), in welchen unter inkompatiblen Paaren kompatible Paarungen gesucht und ausgetauscht bzw. weitergetauscht werden. In der BRD ist dies bislang verboten. Die meisten Autoren gehen davon aus, dass Lebendspenden v.a. bezüglich des Transplantatüberlebens signifikante Vorteile zeigen [23, 24]. Die Ursachen dafür liegen in der geringeren Wartezeit der Empfänger, der besseren Planbarkeit und der relativ kurzen kalte Ischämiezeit (KIZ). Die Bereitschaft zu spenden steigt mit der zunehmenden Erfahrung in der laparoskopischen Explantation und der damit einherge-

henden niedrigen Komplikationsrate und Morbidität auch in der Langzeitbeobachtung [25, 26]. Der Eingriff scheint im Bezug auf Komplikationen mit Append- oder Cholecystektomien vergleichbar [26]. Trotz der positiven Voraussetzungen und Ergebnisse der Lebendspende, ist nach dem Gesetz eine postmortale Spende einer Lebendspende immer vorzuziehen (§ 8 TPG). Dies bedeutet, dass auch wenn die Zahl der Lebendspenden in den letzten Jahren stetig zugenommen hat, von dieser Seite keine endgültige Lösung für das Problem der zu geringen Organverfügbarkeit zu erwarten ist.

### **1.6.2.2 Die postmortale Spende**

Als absolute Kontraindikationen für eine postmortale Spende werden nicht ausgeheilte maligne Tumore, akute Hepatitis, aktive Tuberkulose, unbehandelte Sepsis oder schwere Virusinfektionen und Verdacht auf HIV-Infektion betrachtet [18]. Zahlreiche weitere „relative Kontraindikationen“ sind teils heftig umstritten (siehe hierzu 1.10 – Spenderfaktoren). Als „ideale Spender“ werden junge Menschen betrachtet, welche an einer auf den Kopf isolierten traumatischen Verletzung verstorben sind und eine unverändert intakte abdominelle Organfunktion aufweisen [27]. In Anbetracht des demographischen Wandels und des großen Organbedarfs kann dieser „Spendertypus“ jedoch nicht den Großteil der Organspenden ausmachen. Um beispielsweise den Pool älterer Spender „vertretbar“ nutzen zu können wurde in Europa das Eurotransplant-Senior-Program auch „old for old“ genannt ins Leben gerufen. Hierbei werden regional Organe älterer Spender an ältere Empfänger verteilt. Die HLA-Übereinstimmung findet hierbei keine Berücksichtigung. Durch dieses Vorgehen werden Wartezeiten und KIZ verkürzt, was bislang zu akzeptablen Ergebnissen geführt hat [28–30]. Eine weitere Möglichkeit den Spenderpool zu vergrößern bleibt die Erweiterung der Spendekriterien v.a. für postmortale Spenden. Man spricht hierbei von Spendern mit erweiterten Kriterien (Expanded Criteria Donors (ECD)) die im Vergleich zu „normalen“ Spendern (Standard Criteria Donors (SCD)) rechnerisch ein um 1,7-fach erhöhtes Risiko für Transplantatversagen haben. Auch hier wird das Alter der Spender mit einbezogen. Zu dieser Gruppe zählen z.B. alle Spender ab dem sechzigsten Lebensjahr oder alle Spender zwischen 50 und 59 Jahren mit zwei der folgenden Kriterien:

- Bluthochdruck in der Spendergeschichte
- Letztes Kreatinin > 1,5 g/dl
- Zerebrovaskuläre Todesursache

Im weiteren Kreis dieser Einflussfaktoren werden auch der BMI und Diabetes Mellitus der Spender gesehen [31, 32]. Insgesamt zeigen Empfänger von ECD Organen laut den meisten Studien akzeptable oder gar mit den SCD-Transplantationen vergleichbare Ergebnisse [33–35]. V.a. Patienten über 65 Jahren oder Patienten über 40 Jahren mit Diabetes Mellitus und langer Wartezeit auf ein Transplantat haben einen Überlebensvorteil verglichen mit der Entscheidung auf ein SCD-Organ zu warten [36]. Auch aus ökonomischer Sicht sind ECD-Transplantationen im Vergleich zu weiterer Hämodialyse trotz vermeintlich erhöhter Komplikationsraten von Vorteil [8, 37]. Es ist festzuhalten, dass bezüglich Lebensqualität und -erwartung die Transplantation eines ECD - Organs dem Empfänger einen im Vergleich zu lebenslanger Dialyse großen Vorteil bringt [36]. Wie allerdings anhand der Definition für ECD deutlich wird, gehen solche Programme mit einem nicht zu vernachlässigendem erhöhten Risiko für die Patienten einher. Es ist daher angebracht, auch die einzelnen Spenderfaktoren genauer auf ihre Auswirkungen zu untersuchen, um deren eigentlichen Einfluss besser bewerten zu können.

## **1.7 Immunologische Faktoren**

Ätiologischen Grundsätzen folgend werden immunologische von nichtimmunologischen Risikofaktoren unterschieden (alloantigen-abhängig versus alloantigen-unabhängig). Für die Initiierung des Abstoßungsprozesses werden dabei eher immunologische, für die Aufrechterhaltung nichtimmunologische Faktoren verantwortlich gemacht [38]. Durch Verbesserung chirurgischer Techniken insbesondere der Anastomosen verbleibt die Abstoßung/Rejektion als größte Gefahr für den Erfolg der Transplantation eines (nicht verwandten) Organs. Erst Fortschritte in Transplantationsimmunologie und Entwicklung entsprechender Immunsuppressiva machen die heutige Transplantationspraxis möglich [4]. Als wichtigste Antigene der B- und T-Lymphozyten-vermittelten Rejektion haben sich die HL- und die Blutgruppenantigene (AB0-Blutgruppen) herauskristallisiert. Für den größten Teil der weltweit durchgeführten Transplantationen gilt die AB0-Kompatibilität als Voraussetzung für die Allokation von Organspenden. Aufgrund des bestehenden Organmangels wird die AB0-inkompatible Transplantation jedoch zunehmend interessanter. Um die dabei auftretenden akuten- und hyperakuten Abstoßungen zu verhindern, wird v.a. im Bereich der Lebendspende auf Plasmapherese und Immunadsorption vor Transplantation zurückgegriffen. Dem Empfänger werden hierbei präformierte Antikörper (anti-A und/oder anti-B) entzogen. Die Nachproduktion

dieser Antikörper wird durch den Einsatz eines B-Lymphozyten-Antikörpers (anti-CD-20 – Rituximab) stark reduziert, so dass die Abstoßungsraten vertretbar gering bleiben [39]. Insgesamt scheint die AB0-inkompatible Transplantation ein viel versprechendes Verfahren zu sein [40]. Die HL-Antigene haben für die immunologische Abwehr eine zentrale Bedeutung [41]. In der gängigen Praxis der Nierentransplantation haben sich die HLA-Klassen/-Loci A, B und DR als die wichtigsten herauskristallisiert [42]. Um das Risiko von immunologischen Abstoßungen zu verringern werden Empfänger und Spender nach diesen drei Loci verglichen („gematched“). Die Sensibilisierung gegen HLA-Eigenschaften wird meist durch Transfusionen, Schwangerschaften oder vorausgegangene Transplantationen ausgelöst. Das Serum von Patienten wird daher vor Transplantation in regelmäßigen Abständen gegen zufällig ausgewählte präformierte Antikörper (Panel) getestet. Direkt vor Transplantation erfolgt dann ein Test auf präformierte Antikörper gegen B- und T-Lymphozyten der konkreten Spender (Crossmatch) [18]. Im Allgemeinen wird davon ausgegangen, dass eine Übereinstimmung zwischen den HLA-Loci von Empfänger und Spender zu besseren Voraussetzungen für Transplantat- und Patientenüberleben führt [43, 44], auch wenn dies einige Autoren bezweifeln [45]. Ähnlich der AB0-Inkompatibilität gibt es zudem die Möglichkeiten der Eliminierung der Antikörper (Immunoabsorption, Splenektomie, Plasmapherese etc.), mit guten Erfolgen [46].

## **1.8 Nichtimmunologische Faktoren**

In Abgrenzung zu den immunologischen Faktoren sind zahlreiche nichtimmunologische Faktoren bekannt, welche Einfluss auf Patienten- und Transplantatüberleben haben. Viele dieser Einflussgrößen wurden in der Evaluation von Empfänger und Spender bereits erwähnt. Das Ziel der Forschung ist diesbezüglich in Anbetracht der sich zunehmend verbessernden Immunsuppression diejenigen Faktoren herauszufiltern, welche an klinischer Relevanz verloren haben und somit potentiell in der Allokation und Evaluation vernachlässigt werden können. In der Folge werden einige dieser Faktoren näher beleuchtet mit besonderem Augenmerk auf die nichtimmunologischen Spenderfaktoren.

### **1.8.1 Explantation und Konservierung**

Der postmortalen Nierenentnahme, welche teils en bloc (inklusive Vena cava, Aorta, Harnleiter und Nierenarterie/-vene) bei zu diesem Zeitpunkt nicht mehr schlagendem Herzen vorgenommen wird, folgt die teils aufwendige Transplantatkonservierung. Die

Zeit in der die Blutzufuhr unterbrochen ist und das Organ noch Körpertemperatur hat wird als warme Ischämiezeit bezeichnet. In der BRD erfolgt die Entnahme meist separat linker von rechter Niere. Die Konservierung kann in der Folge durch eine kontinuierliche (pulsierende) maschinelle Perfusion oder durch Aufbewahrung in einer kalten Konservierungslösung erfolgen. Die maschinelle Perfusion kommt aufgrund der geringeren Lagerungs- und Reperfusionsschäden v.a. bei Perfusionszeiten größer 48 Stunden zum Einsatz [47]. Die hypotherme Lagerung in hyperosmolarer Lösung ist demgegenüber weniger aufwendig und gut praktikabel [48]. Die noch in situ mit HTK- (Histidin-Tryptophan-Kaliumhydrogen-2-Ketoglutarat) oder UW (University of Wisconsin) - Lösung gespülten Transplantate werden bei 4-10°C steril verpackt und versandt. Die gekühlten Perfusionslösungen haben über verschiedene Bestandteile u.a. die Aufgabe freie Radikale zu minimieren oder den physiologischen PH-Wert zu erhalten. Die Aufbewahrung in kalten Konservierungslösungen hat sich in der Praxis weitgehend durchgesetzt [49]. Aktuelle u.a. große Multicenterstudien belegen jedoch den Vorteil der (pulsatilen) maschinellen Perfusion gegenüber statischen Verfahren [50, 51]. Sie zeigen, dass ebenso wie bei der Dauer der KIZ definiert als Zeitspanne zwischen kalter Organperfusion der Spender und Reperfusion bei den Empfängern u.a. ein positiver Effekt auf das Organüberleben besteht [48, 52].

### **1.8.2 Nichtimmunologische Spenderfaktoren**

Die oben beschriebene Evaluation möglicher Spender ist eng mit zahlreichen Spenderfaktoren verbunden. Neben den bereits beschriebenen absoluten Kontraindikationen sind zahlreiche das Ergebnis einer Nierentransplantation beeinflussende spenderimmanente alloantigen-unabhängige Faktoren bekannt. Diese häufig als „relative Kontraindikationen“ bezeichneten Faktoren sind in ihrem Einflussgrad teils sehr umstritten. Es zählen dazu neben einer schlechten Nierenfunktion, das Alter der Spender > 70 Jahre, ausgeprägte Hypertonie mit konsekutiven Gefäßveränderungen, langjähriger Diabetes mellitus und histologische Veränderungen des Organs nach Entnahme [18]. Des Weiteren werden u.a. das Geschlecht, der BMI der Spender, die Todesursache bei postmortaler Spende, allgemeine Risikofaktoren wie Nikotin und Alkoholabusus so wie Asystolien der Spender vor Organentnahme als mögliche Einflussfaktoren betrachtet. Das Alter der Spender wurde in zahlreichen Studien als signifikant negativer Einflussfaktor auf das Organ- und/oder Patientenüberleben identifiziert [53, 54]. Bezüglich des Spen-

dergeschlechtes zeigen sich in der aktuellen Forschung kontroversere Ergebnisse. Einige Studien zeigen, dass männliche Empfänger weiblicher Organe schlechtere (Organ-) Überlebensraten aufweisen als die anderen möglichen Paarungen [55]. Andere Studien postulieren das genaue Gegenteil [56]. Bezüglich der Einflussfaktoren arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus und BMI der Spender kommen Studien zu teils unterschiedlichen Ergebnissen bei Betrachtung der Auswirkungen auf das Patienten- und das Transplantatüberleben [57–60]. Auch die Todesursache (meist unterschieden in traumatische und zerebrovaskuläre Todesursache) der Spender ist in ihrer Einflussgröße insgesamt umstritten [61, 62]. Die Asystolie der Spender scheint demgegenüber ebenso wie der überraschend selten untersuchte Tabakkonsum keinen eindeutigen Einfluss auf das Ergebnis von Nierentransplantationen zu haben [63, 64]. Auch die Verwendung von Organen HBV- oder HCV-positiver Spender für Empfänger mit übereinstimmender Hepatitisserologie scheint bislang überwiegend positive Ergebnisse zu liefern [65]. Letztlich scheint es nicht ausreichend geklärt zu sein, welche Kriterien welchen Einfluss haben, unter welchen Umständen sie sich negativ auswirken und welchen Wechselwirkungen sie unterliegen. Es muss also weiter untersucht werden, welche Kriterien tatsächlich Einfluss auf Empfänger- und Transplantatüberleben haben und wie dieser Einfluss aussieht, unter welchen Umständen dieser Einfluss besonders stark in Erscheinung tritt, welche Synergismen existieren und wie man diesem Einfluss entgegenwirken kann. Es ist zu beachten, dass bei zunehmender Erfahrung mit der Transplantationsnachsorge Allokationskriterien evtl. weiter ausgeweitet werden könnten um ehemals unbeachtete Spendergruppen für Transplantationen heran zu ziehen.

## 2 Fragestellung

Die optimale Nutzung potentiell zur Verfügung stehender Organe kann helfen die prekäre Organversorgungslage in Deutschland zu verbessern. Es muss daher festgestellt werden, ob und wie man die entsprechenden Allokationskriterien für Nierenspenden erweitern kann, ob dadurch eine relevante Erhöhung der Anzahl an gespendeten Nieren zu erzielen ist und v.a., welchen Einfluss dies auf die Patienten hat. Ziel dieser retrospektiven Arbeit ist es daher, einen Beitrag dazu zu leisten, relevante Einflussgrößen aus den nichtimmunologischen Spenderfaktoren auf das Patienten- und Transplantatüberleben zu untersuchen. Es sollen in der vorliegenden Arbeit anhand der Patienten- und Spenderdaten der im Beobachtungszeitraum nierentransplantierten Patienten der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie des Virchow-Klinikums Berlin folgende Parameter genauer beschrieben und besonders in Bezug auf den Einfluss von nichtimmunologischen spenderassoziierten Einflussparametern untersucht werden:

- Spenderpopulation bzgl. Alter, Geschlecht, BMI, Risikofaktoren, Todesursache und Spendentyp (postmortal vs. Lebendspende)
- Patientenüberleben unter besonderer Berücksichtigung der nichtimmunologischen spenderassoziierten Einflussparameter und
- Transplantatüberleben unter besonderer Berücksichtigung der nichtimmunologischen spenderassoziierten Einflussparameter

### **3 Parameter und Methoden**

Die vorliegende Arbeit entstand im Rahmen einer Gruppe von vier Doktoranden welche am gleichen Patientenkollektiv zur gleichen Zeit und gleichem Beobachtungszeitraum unterschiedliche Untersuchungen durchführten. Aufgrund der unterschiedlichen Lebensläufe werden die entsprechenden Arbeiten zu unterschiedlichen Zeitpunkten veröffentlicht. Die Doktoranden benutzten für die Eingabe der unterschiedlichen Datensätze die gleiche Datenbank. Des Weiteren sind in der statistischen Analyse der vier Arbeiten die Outcomeparameter gleich gewählt. Es ist daher unter Parameter und Methoden von gewissen Überschneidungen auszugehen. Eine Dissertation mit dem Thema „Auswirkungen von nichtimmunologischen Empfängerfaktoren auf das Transplantat- und Patientenüberleben bei der Nierentransplantation“ von Dr. med. Ingmar Kappel [66], so wie eine Dissertation mit dem Titel „Der Einfluss von Faktoren der Organspendeprozedur auf Transplantat- und Patientenüberleben bei der Nierentransplantation unter besonderer Berücksichtigung immunologischer Aspekte“ von Dr. med. Henrik Oliver Berdel [67] sind bereits veröffentlicht.

#### **3.1 Beobachtungszeitraum und Untersuchungsmaterial**

In dieser retrospektiven Studie wurden Daten von 515 Nieren-Erst-Transplantationen, den zugehörigen Spendern und Empfängern der Jahre 2001 bis 2005 konsekutiv eingeschlossen. Es wurden sowohl postmortale ( $n = 415$ ) als auch Lebendniere Spenden ( $n = 100$ ) einbezogen. Die mittlere Follow-up-Zeit betrug bis zum Stichtag (01.01.2007) für die Überlebenden ( $n = 458$ ) 3,26 Jahre. Die Kriterien zum Einschluss in die Studie sind in Tabelle 2 gelistet.

Überblick Einschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ersttransplantation</li> <li>- Transplantation zwischen 01.01.2001 und 31.12.2005</li> <li>- Nachsorge bis 31.12.2006</li> <li>- perioperative Datenerfassung vollständig</li> <li>- rechtliche Voraussetzungen zur Datenerhebung gegeben</li> </ul>

**Tabelle 2:** Empfänger-Einschlusskriterien (modifiziert nach Kappel, I., „Auswirkungen von nichtimmunologischen Empfängerfaktoren auf Transplantat- und Patientenüberleben bei der Nierentransplantation“ [66])

### 3.2 Untersuchungsgegenstand

Die in Tabelle 3 aufgeführten nichtimmunologischen Spenderfaktoren wurden bei den 515 eingeschlossenen Patienten im vorgegebenen Zeitraum untersucht.

Nichtimmunologische Spenderfaktoren
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Spenderalter</li> <li>- Spendergeschlecht (und Geschlechterkombination)</li> <li>- Spender-BMI</li> <li>- Spendetypus (Postmortal- vs. Lebendspende)</li> <li>- Todesursache der Spender</li> <li>- Risikofaktoren der Spender (Nikotin, Alkohol, Arteriosklerose, arterieller Hypertonus, Herz-Kreislaufkrankungen)</li> <li>- Infektion mit Hepatitis-B oder -C</li> <li>- Asystoliezeit (&gt; 10min)</li> </ul>

**Tabelle 3:** Nichtimmunologische Spenderfaktoren

### **3.3 Sammlung und Verarbeitung der Daten**

Die erforderlichen Informationen über Spender, Empfänger und deren Nachsorge stammten aus den entsprechenden Patientenakten, den OP-Protokollen sowie dem elektronischen Patientenakten-System TBase des Virchow-Klinikums Berlin. Die prä- und perioperative Evaluation, die Anamnese und sämtliche klinische Untersuchungen wurden am Virchow-Klinikum Berlin durchgeführt. Um den Fokus besonders auf den Einfluss der spenderassoziierten Faktoren richten zu können, flossen zusätzlich Daten aus Spenderakten des Transplantationsbüros in die Datenerfassung ein. Die relevanten Patienten- und Spenderdaten wurden mittels einer eigens dafür erstellten Microsoft Access 97® - Datenbank (Fa. Microsoft, Berlin, Deutschland) erfasst, welche im Folgenden als NTX (Nierentransplantation)-Datenbank bezeichnet wird. Alle Patienten waren über die Tatsache der Datensammlung und -Verarbeitung bereits vor der Transplantation aufgeklärt und gaben hierzu bereits bei Aufnahme auf die Transplantationswarteliste ihr schriftliches Einverständnis (nach § 16 der allgemeinen Vertragsbedingungen der Charité – Universitätsmedizin Berlin). Alle Patienten wurden nach der Transplantation zu regelmäßigen Nachsorgeterminen in die Klinik einbestellt, so dass fortwährend aktuelle Untersuchungsbefunde der Empfänger eruiert werden konnten. Zusätzlich wurden nachbetreuende Nephrologen, in Einzelfällen auch Hausärzte, dazu angehalten regelmäßig Informationen über aktuelle Laborwerte, unerwünschte Ereignisse (v.a. Infektionen, Malignome, Funktionsverlust des Transplantates und Tod) und die aktuelle immunsuppressive Therapie zu übersenden.

#### **3.3.1 Aufbau der NTX-Datenbank**

Die erstellte Datenbank ermöglicht es patienten- und spenderbezogene Daten in strukturierter Form zu erfassen und zu speichern. Die jeweiligen Einzelparameter werden automatisiert zu größeren Datensätzen zusammengefasst, welche letztendlich (in tabellarischer Form) die eigentliche Datenbank bilden. Es bietet sich so die Möglichkeit Informationen nach unterschiedlichen Kriterien zu filtern und in der Folge nach verschiedenen Kriterien auszuwerten.

### 3.3.1.1 Hauptmenü

Ausgehend vom Hauptmenü können die verschiedene Untermenüs/Eingabebereiche gewählt werden. Es bietet zudem die Möglichkeit auf ganz bestimmte Patienten, Transplantatnummern oder krankenhausinterne (Patienten-)Identifizierungsnummern (ID) zuzugreifen (s. Abb. 2).

Abbildung 2: Hauptmenü der NTX-Datenbank

### 3.3.1.2 Eingabefeld „Spender“ (Beispiel eines Eingabefeldes)

In den unterschiedlichen Eingabefeldern wurden nun aus einer vorprogrammierten Vorauswahl zutreffende Antworten oder Zahlenwerte erfasst oder Befunde manuell eingegeben. Im hier gewählten Eingabefeld – Spender – konnten beispielsweise Informatio-

nen über Geschlecht, Todesursache etc. bezogen auf den jeweiligen Empfänger eingepflegt werden. Abbildung 3 zeigt beispielhaft einen Ausschnitt des daraus resultierenden Datensatzes in tabellarischer Darstellung.

ID Patient	S-Alter	S-Größe	S-Gewicht	S-Geschlecht	S-Blutgruppe	S-Todesursache	S-ITS Tage
57	69	160	90	2	7	SHT	12
58	69	160	65	2	7	SAB	3
59	76	180	85	1	2	SAB	1
60	76	180	85	1	2	SAB	1
61	63	185	130	1	7	SAB	9
62	37	180	80	1	1	Hypoxie	5
63	45	175	70	1	2	SHT	4
64	41	169	72	1	7	SAB	5
65	53	180	75	1	1	SAB	3
66	43	175	85	1	7	SAB	6
67	41	180	70	1	3	SAB	2
68	63	175	80	1	3	SHT	1
69	69	164	70	2	3	Gefäßverschluss	4
70	69	164	70	2	3	Apoplex	4
71	54	185	80	1	7	SAB	1
72	41	175	75	1	1	SHT	13
73	37	180	85	1	3	SHT	2
74	44	165	60	2	1	SAB	2
75	36	190	90	1	7	SHT	3
76	36	190	120	1	7	SHT	3
77	40	170	65	2	2	SAB	1
78	63	160	65	2	1	IKB	1

Abbildung 3: Eingabefeld „Spender“ – Ausschnitt aus tabellarischem Datensatz

### 3.3.1.3 Gliederung der Untermenüs

In der folgenden Tabelle 4 werden die für die unterschiedlichen Untersuchungen relevanten, in den unterschiedlichen Untermenüs erhobenen Daten aufgelistet.

Untermenü	Erhobene Daten
Stammdaten neu	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Personenbezogene Empfängerdaten</li> <li>- ID-Zuweisung</li> <li>- Hauptdiagnose</li> </ul>

Untermenü	Erhobene Daten
Hausarzt	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Adresse</li> <li>- Kontaktinformationen (Telefonnummer)</li> </ul>
Evaluation (Empfänger)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Anamnese (Familienanamnese, Allergien, Nikotin, Alkohol)</li> <li>- Klinischer Befund (AZ, EZ, Größe, Gewicht, Neurologie, Gefäßstatus)</li> <li>- Vorerkrankungen (Diabetes mellitus, Polyneuropathie, Hypertonus, Fettstoffwechselstörungen, Arteriosklerose, Herz-Kreislaufkrankungen, sek. Hyperparathyreoidismus, Pankreatitis, Gerinnungsstörung)</li> <li>- Terminale Niereninsuffizienz (ED, HD, Dialysedauer und Frequenz/Woche, CAPD)</li> <li>- Infektionserkrankungen (HIV, Hepatitis-B oder -C, Lues, TBC)</li> <li>- Diagnostik (Sonographie, Koloskopie, ÖGD)</li> </ul>
Stammdaten (zusätzlich zu „Stammdaten neu“)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nierenfunktion zum 01.01.2007</li> <li>- Transplantatektomie (Ursache, Datum)</li> <li>- Tod (Ursache, Datum)</li> </ul>
Spender	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Stammdaten (Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht, Blutgruppe, Dauer ITS-Aufenthalt, Todesursache)</li> <li>- Klinische Parameter (Blutdruck, Asystolie, Diurese, Körpertemperatur, Hypotension)</li> <li>- Transfusionen (EK, FFP, TK)</li> <li>- Plasmaexpander</li> <li>- Medikamente (Katecholamine, Antibiotika, Antibiotika etc.)</li> <li>- Laborparameter</li> <li>- Preservation (UW, HTK, sonstige)</li> <li>- Transplantatqualität (Perfusion, Parenchym, Hämatom, Dekapsulierung, SDD)</li> <li>- Anatomie (Arterien, Venen, Ureteren)</li> </ul>
Operative Details	<ul style="list-style-type: none"> <li>- OP-Datum, Operateur, OP-Zeit, KIZ, Blutverlust etc.</li> <li>- Lebendspende (ja/nein)</li> <li>- Antibiotikaprophylaxe intraoperativ</li> </ul>

Untermenü	Erhobene Daten
Operative Details	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Transfusion (EK, FFP, TK, HA 5 %)</li> <li>- OP-Technik</li> <li>- Harnableitung</li> <li>- (intraoperative) Komplikationen</li> <li>- postoperatives Funktionsmonitoring (Urinproduktion intraoperativ, Tage 1-7)</li> </ul>
Rejektion	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Datum</li> <li>- Kreatininanstieg, Biopsie</li> <li>- Symptome</li> <li>- Therapie</li> </ul>
Immunstatus (jeweils Empfänger u. Spender)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Blutgruppe</li> <li>- CMV-Status</li> <li>- HLA-Typisierung</li> </ul>
Postoperativer Verlauf	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Komplikationen</li> <li>- Perioperative Letalität</li> <li>- Reoperation</li> <li>- Klinikaufenthalt (insgesamt, ITS-Tage)</li> <li>- Kostenaufbau</li> <li>- Beatmung</li> <li>- Nierenfunktion (Dialyse postoperativ Ja/Nein)</li> </ul>
Infektion	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Datum, Lokalisation, Symptome, Erreger, Therapie</li> <li>- CMV (Prophylaxe, Symptome, Diagnostik, Therapie)</li> </ul>
Labor	<ul style="list-style-type: none"> <li>- laborchemische Parameter (Wert, Datum, Uhrzeit)</li> </ul>
Malignom	<ul style="list-style-type: none"> <li>- (Erst-) Diagnose, Therapie, Progress, Regression</li> </ul>
Immunsuppressive Therapie	<ul style="list-style-type: none"> <li>- primäre Medikation</li> <li>- Umstellung (Datum)</li> </ul>

**Tabelle 4:** Gliederung der Untermenüs (modifiziert nach Kappel, I., „Auswirkung von nichtimmunologischen Empfängerfaktoren auf Transplantat- und Patientenüberleben bei der Nierentransplantation“ [66])

### **3.3.2 Überblick über erhobene Patientendaten**

In den Menüpunkten Stammdaten und Stammdaten neu wurden empfängerbezogene Basisdaten wie Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht und Grunderkrankung eingepflegt, so wie die entscheidenden Outcomeparameter Nierenfunktion, Transplantatektomie und Exitus mit Ursache und Datum. Zur genaueren Betrachtung der Daten, insbesondere der Einflussgrößen Empfängeralter und Empfängergeschlecht sei auf die Arbeit „Auswirkung von nichtimmunologischen Empfängerfaktoren auf Transplantat- und Patientenüberleben bei der Nierentransplantation“ [66] hingewiesen. Im Untermenü Spender wurden neben den klassischen Stammdaten (Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht, Todesursache) weitere Parameter wie beispielsweise die Preservationsmethode oder die Anatomie der entnommenen Organe vermerkt. In weiteren Untermenüs wie z.B. operative Details, Immunstatus, postoperativer Verlauf, Infektion etc. wurden Parameter v.a. des weiteren klinischen Verlaufs nach Transplantation erhoben.

#### **3.3.2.1 Grunderkrankungen**

Die letztendlich zur Transplantation führenden Grunderkrankungen wurden nach Art und Häufigkeit quantitativ ausgewertet. Es konnten 11 Gruppen definiert werden. Für 7 Patienten des Kollektivs konnten diese Angaben nicht erhoben werden (1,36 %). Die entsprechenden Erkrankungen, deren relative und absolute Häufigkeit im Kollektiv zeigt Tabelle 5. Zur genaueren Betrachtung dieser Daten sei auf die Arbeit „Auswirkung von nichtimmunologischen Empfängerfaktoren auf Transplantat- und Patientenüberleben bei der Nierentransplantation“ [66] hingewiesen.

Hauptdiagnose	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit in Prozent
Glomerulonephritiden	164	32,28
Zystische Grunderkrankung	87	17,13
Interstitiell-toxische Nierenerkrankung	48	9,45
Andere	37	7,28
Pyelonephritiden	32	6,3
Nephrosklerose	30	5,91
Niereninsuffizienz unklarer Genese	26	5,12
Diabetische Nephropathie	25	4,92
Andere Systemerkrankung außer Diabetes Mellitus mit Nierenbeteiligung	25	4,92
Schrumpfnieren	19	3,74
Refluxnephropathie	15	2,95
Gesamt	508	100

**Tabelle 5:** Absolute und relative Häufigkeit der Hauptdiagnosen (modifiziert nach Kappel, I., „Auswirkung von nichtimmunologischen Empfängerfaktoren auf Transplantat- und Patientenüberleben bei der Nierentransplantation“ [66])

### **3.3.2.2 Immunsuppression**

Die Immunsuppression nach Organtransplantation wird in eine perioperative Initialtherapie (Induktionstherapie) und eine lebenslang erforderliche Erhaltungstherapie unterteilt. Unter dem Menüpunkt IS (Immunsuppression)-Primär wurde diese Induktionstherapie für alle Patienten festgehalten. Die Erhaltungstherapie wurde in der Folge unter dem Punkt IS-Umstellung mit Datum notiert. Gleiches erfolgte bei jeder weiten Umstellung der immunsuppressiven Therapie.

#### **3.3.2.2.1 Initiale Immunsuppression**

Die Grundlage der initialen Immunsuppression bildet die sogenannte Tripeltherapie mit einem Calcineurininhibitor (CNI - Ciclosporin oder Tacrolimus) in Kombination mit Ste-

roiden in fallender Dosierung so wie einem Antimetaboliten (meist Mycophenolat Mofetil = MMF). Bei zusätzlich eingesetzter Induktionstherapie (perioperative Verabreichung von Antikörpern) spricht man von einer Quadrupeltherapie.

#### **3.3.2.2 Erhaltungstherapie**

Die Erhaltungstherapie besteht bei unkompliziertem Verlauf aus der Kombination CNI und Steroid oder CNI und MMF.

#### **3.3.2.3 Kalte Ischämiezeit (KIZ)**

Die KIZ definiert als Zeitspanne zwischen kalter Organperfusion der Spender und Reperfusion bei den Empfängern wird in Stunden angegeben. Sie wurde im Untermenü Operative Details festgehalten. Sie kann bei planbaren Eingriffen (z.B. Lebendspenden) sehr kurz gehalten werden, während sie sich bei postmortalen Spenden aufgrund des Transportweges oder der logistischen Schwierigkeit passende Empfänger zu finden meist deutlich verlängert. Zur genaueren Betrachtung dieser Daten sei auf die Arbeit „Der Einfluss von Faktoren der Organspendeprozedur auf Transplantat- und Patientenüberleben bei der Nierentransplantation unter besonderer Berücksichtigung immunologischer Aspekte“ [67] hingewiesen.

#### **3.3.2.4 HLA-Typisierung**

Empfänger und Spender wurden vor Transplantation bzw. Organentnahme nach den HLA-Loci A, B und DR typisiert. Dabei beträgt die Anzahl der möglichen Mismatches minimal 0 (HLA-Typ identisch) und maximal 6. Daten hierzu wurden im Untermenü Immunstatus vermerkt. Zur genaueren Betrachtung dieser Daten sei auf die Arbeit „Der Einfluss von Faktoren der Organspendeprozedur auf Transplantat- und Patientenüberleben bei der Nierentransplantation unter besonderer Berücksichtigung immunologischer Aspekte“ [67] hingewiesen.

### **3.4 Spenderassoziierte Einflussparameter**

Als Einflussfaktoren der Spender auf die verschiedenen Outcome-Parameter wurden für diese Arbeit Angaben zu Alter, Geschlecht/Geschlechterkombination, Spendertypus, Todesursache des Spenders, BMI, asystole Phase, Risikofaktoren (arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus, Nikotinabusus, Alkoholkonsum, Arteriosklerose, kardiale Vorerkrankungen) und Hepatitisinfektion (HBV und HCV) der Spender ausgewählt und aus

den oben genannten Quellen gesammelt. Letztlich wurden sämtliche analysierten Einflussparameter in den Menüpunkt „Spender“ eingepflegt.

### **3.4.1 Alter**

Das Spenderalter bei Transplantation wurde in Jahren angegeben.

### **3.4.2 Biologisches Geschlecht und Geschlechterkombination**

Das Geschlecht der Spender konnte unter dem Menüpunkt „Spender“ erfasst werden. Die Nieren stammten etwa zur Hälfte von Frauen und zur anderen Hälfte von Männern. Da zudem festgehalten wurde, in welcher Geschlechterkombination Organe transplantiert wurden, ergaben sich vier mögliche Kombinationen: Empfänger männlich + Spenderin weiblich (EmSw), Empfänger männlich + Spender männlich (EmSm), Empfängerin weiblich + Spender männlich (EwSm) und Empfängerin weiblich + Spenderin weiblich (EwSw). Es konnten somit auch geschlechtsgleiche (EmSm + EwSw) und – ungleiche (EmSw + EwSm) Geschlechterkombinationen unterschieden werden.

### **3.4.3 Body Mass Index - BMI**

Die zur Errechnung des Bodie-Mass-Index (BMI) notwendigen Größen Körpergröße in Metern (l) und Körpermasse in Kilogramm (m) fanden sich im Menüpunkt Spender. Die entsprechende Formel lautet wie folgt [68]:

$$\text{BMI} = m/l^2$$

Nach dem errechneten BMI wurden die Spender den Leitlinien der Deutschen Adipositas Gesellschaft folgend in fünf Gruppen eingeteilt: Spender mit einem BMI von  $\leq 18,5$  gehören zur Gruppe der Untergewichtigen (U), ein BMI von 18,5 bis 24,9 führte zur Einteilung in die Gruppe der Normalgewichtigen (N), als präadipös (PA) wurden Spender mit einem BMI von 25 - 29,9 bezeichnet und als adipös wurden Spender mit einem BMI von 30 - 34,9 (A1) bzw. 35 - 39,9 (A2) und größer 40 (A3) klassifiziert. Der BMI korreliert zu einem gewissen Grad mit der Ausprägung der Adipositas und in höherem Maße mit der Nierengröße des Menschen [69].

### **3.4.4 Spendetypus**

Der Spendetypus gibt darüber Auskunft, ob ein gespendetes Organ von einer Lebendspende oder aus einer postmortalen Spende stammt.

### **3.4.5 Todesursache**

Die Todesursachen der postmortalen Spender wurden in vier Gruppen unterteilt; in die Gruppe der traumatischen Todesursachen (Gruppe T = Schädel-Hirn-Trauma (SHT), traumatische intrakranielle (ICB) und Subarachnoidalblutung (SAB)), die Gruppe der zerebrovaskulären Todesursachen (Gruppe CV = Hirninfarkt, atraumatische SAB und atraumatische ICB) die Gruppe der anoxischen Todesursachen (Gruppe A = Anoxie in Folge eines Suizides, eines Status asthmaticus oder epilepticus) und die Gruppe der sonstigen Todesursachen (Gruppe SO = zerebrale Tumorerkrankung, Hydrocephalus, Meningitis).

### **3.4.6 Risikofaktoren**

Risikofaktoren sind definiert als Eigenschaften (eines Spenders, einer Spenderin) bzw. Exposition gegenüber Umwelteinflüssen die potentiell zu Erkrankungen führen können. Die Datenbank enthält Informationen über die Risikofaktoren arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus, Nikotinabusus, Alkoholmissbrauch, Arteriosklerose und kardiale Vorerkrankungen der Spender. Arterieller Hypertonus wurde definiert als dauerhaft über 140 mmHg erhöhter systolischer Blutdruck oder ein diastolischer Blutdruck größer als 90 mmHg. Diabetes mellitus schloss die Typen I und II mit ein. Unter Nikotinabusus subsumierten sich sämtliche Spender, die regelmäßig inhalative Tabakprodukte konsumierten. Alkoholmissbrauch wurde für weibliche Spender als Konsum von  $\geq 12$  g und für männliche Spender als Konsum von  $\geq 24$  g reinen Alkohols pro Tag definiert. Fand sich in der Spendergeschichte der ärztliche Hinweis auf arteriosklerotisch veränderte Gefäße oder konnte dies bei Explantation festgestellt werden, so wurde dies ebenso in der Datenbank festgehalten. Ebenso wurde eine bekannte Diagnose vorbestehender kardialer Erkrankungen erfasst. Sämtliche Informationen über Risikofaktoren wurden nur für die postmortalen Spender erhoben.

### **3.4.7 Infektion mit Hepatitis-B oder -C**

Postmortale Spender, von welchen bekannt war, dass sie unter einer chronischen Hepatitis-B oder -C-Infektion litten, wurden als solche in der Datenbank erfasst.

### **3.4.8 Asystole Phasen**

Eine asystole Phase der postmortalen Spender, definiert als Stillstand der elektrischen und mechanischen Herzaktion, wurde ab einer Länge > 10 Minuten in der Access-Datenbank erfasst.

## **3.5 Outcome-Parameter**

Um den Einfluss der oben genannten spender- und empfängerassoziierten Faktoren beurteilen zu können, mussten verschiedene Posttransplantationsparameter der Organempfänger definiert werden, an welchen abgelesen werden kann, ob ein Einfluss des entsprechenden Parameters bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes (01.01.2007) besteht oder nicht. Es wurden dazu die (Langzeit-)Parameter Patienten- und Transplantatüberleben gewählt. Weitere mögliche Outcomeparameter wie z.B. Rejektionen, Infektionen oder Malignomkrankungen wurden zwar in der vorliegenden Datenbank festgehalten, aber bislang nicht ausgewertet.

### **3.5.1 Patientenüberleben**

Sämtliche Einflussfaktoren wurden auf ihren Einfluss auf die Überlebenszeit (mit oder ohne funktionierendem Organ) der Patienten im Beobachtungszeitraum getestet.

### **3.5.2 Transplantatüberleben**

Das Transplantatversagen wurde in der vorliegenden Arbeit gemäß der Stadieneinteilung der Niereninsuffizienz über eine GFR von 15 oder weniger definiert. Des Weiteren fielen sämtliche verstorbenen Patienten (ohne Berücksichtigung der Todesursache) so wie Patienten deren Organe z.B. infolge massiver Abstoßungsreaktionen oder Infektionen entfernt werden mussten (Ektomie) oder welche wieder dauerhafter Dialyse bedurften unter den Begriff Transplantatversagen. Die Nierenfunktion zum Ende des Nachbeobachtungszeitraumes wurde standardgemäß anhand des Serum-Kreatinin-Wertes (Normwert 0,6-1,2 mg/dl) und der nach vereinfachter MDRD-Formel (Modification of Diet in Renal Diseases Study Group) berechneten GFR erhoben [70]. Die GFR welche

in ml/min/1,73m<sup>2</sup> Körperoberfläche angegeben wird errechnet sich nach folgender Formel:

$$\text{GFR} = 186 \times \text{Serumkreatinin}^{-1,154} \times \text{Alter}^{-0,203} \times (0,742 \text{ falls weiblich}) \times (1,210 \text{ falls schwarze Hautfarbe})$$

Stadium	Nierenfunktion	GFR (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )
1	Normal	≥ 90
2	Milde Einschränkung	60-89
3	Moderate Einschränkung	30-59
4	Schwere Einschränkung	15-29
5	Nierenversagen	< 15 oder Dialyse

**Tabelle 6:** Einteilung der Nierenfunktion nach Levey AS et al 2003 (modifiziert nach Levey, A.S., Coresh, J., Balk, E., *et al.*, National Kidney Foundation Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification. *Annals of Internal Medicine*, 2003; **139**: Seiten 137–147 [70])

### 3.6 Statistische Auswertung

Als Software für die statistische Auswertung wurde R, Version 2.15.1 (R Foundation for Statistical Computing, [www.R-project.org](http://www.R-project.org)) verwendet. Metrische Größen wurden mittels Histogrammen sowie des Kolmogorov-Smirnov-Testes auf Normalverteilung geprüft. War diese gegeben, so wurde jeweils der Mittelwert (MW) und dessen Standardabweichung (SD) angegeben. Im Falle des Abweichens von der Normalverteilung wurde der Median mit interquartiler Range (IQR) beschrieben. Zum Vergleich kategorischer Variablen bezüglich ihrer Häufigkeitsunterschiede wurde der Chi-Quadrat-Test nach Pearson gewählt bzw. bei Zellengröße < 5 mittels Fisher Exact Test verglichen. Zwei unabhängige Stichproben wurden mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests verglichen. Die Trennschärfe der Faktoren Spenderalter und -BMI bezüglich Patienten- und Transplantatüberleben wurde mit Hilfe von „Receiver Operating Characteristic“-Kurven (ROC) analysiert. Der Einfluss der Parameter auf die Überlebenswahrscheinlichkeiten wurde mit Hilfe von Kaplan-Meier-Kurven abgeschätzt und mittels Log-Rank-Tests verifiziert.

Die Ergebnisse dieser univariaten Tests wurden zudem multivariat durch Cox-Regressions-Analysen gegenüber anderen Einflussfaktoren adjustiert. Zur Darstellung des Einflusses von kategorischen Variablen auf das Überleben wurden Hazard Ratios (HR) und die zugehörigen 95 %-Konfidenzintervalle (KI) benutzt. Die Anwendung dieser verschiedenen Analysearten erfolgte um signifikante Zusammenhänge zwischen den nichtimmunologischen spenderassoziierten Einflussfaktoren und dem Resultat der Nierentransplantation zu ermitteln. Als statistisch signifikant galten Ergebnisse der allesamt zweiseitigen Tests, deren zufällige Eintrittswahrscheinlichkeit einen Wert  $< 5\%$  (Irrtumswahrscheinlichkeit  $p < 0,05$ ) erreichte.

## **4 Ergebnisse**

### **4.1 Grundgesamtheit der Patienten**

In den Punkten 4.1 und 4.2 werden hier bereits teilweise in den Arbeiten von Dr. Kappel und Dr. Berdel veröffentlichte Daten aufgeführt um für ein besseres Verständnis der vorliegenden Arbeit zu sorgen [66, 67].

Im Zeitraum vom 01.01.2001 bis zum 31.12.2005 wurde am Universitätsklinikum Charité, Campus Virchow 515 Patienten (Empfänger) eine Niere transplantiert. Die Beobachtung der Nachsorge endete am 31.12.2006. Die mittlere Follow-Up-Zeit nach Transplantation betrug 3,35 Jahre (SD = 1,43 Jahre) mit einem Minimum von 1,01 Jahren und einem Maximum von 5,98 Jahren. 415 (80,58 %) Patienten erhielten eine postmortale Organspende, 100 (19,42 %) Patienten wurde eine Lebendspende transplantiert. Die durchschnittliche Dialysezeit vor Transplantation betrug 5,7 Jahre. Zum 01.01.2007 wiesen 405 (79,1 %) der diesbezüglich analysierten Patienten eine positive Nierenfunktion auf, 97 (18,95 %) zeigten eine negative Funktion, wobei Todesfälle mit funktionierendem Organ als Transplantatversagen gewertet wurden. Insgesamt verstarben 44 Patienten (8,59 %). Bei 10 (1,95 %) Patienten konnte eine Bewertung der Nierenfunktion nicht erfolgen.

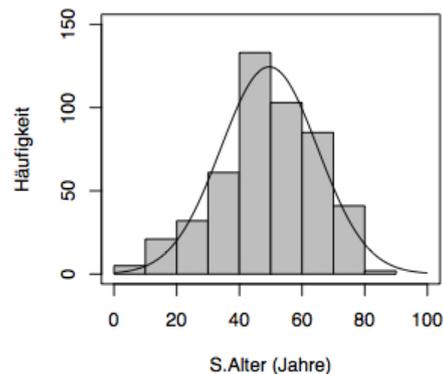
### **4.2 Patienten- und Transplantatüberleben des Kollektivs**

Zum Stichtag (01.01.2007) konnten von den initial beobachteten 515 Patienten zu 502 Personen Angaben zu Patienten- und Transplantatüberleben erhoben werden. Von diesen 502 Personen waren 458 (91,24 %) am Leben. Zum gleichen Stichtag hatten 89 (17,73 %) Patienten entweder ihr Organ durch eine Ektomie verloren (32 = 6,38 %), bedurften wieder dauerhafter Dialyse (13 = 2,59 %) oder waren im Beobachtungszeitraum verstorben (44 = 8,76 %). 404 Transplantate (80,48 %) waren noch funktionstüchtig. Über 9 Patienten war diese Information nicht zu erheben (1,79 %).

### **4.3 Spenderalter**

Alle untersuchten Spender der eingeschlossenen Empfänger zusammen genommen hatten bei Organentnahme ein mittleres Alter von  $49,55 \pm 15,47$  (MW  $\pm$  SD), Median 50 Jahre mit einer IQR von 20,5 (41,0-61,5 Jahre). Der jüngste Spender war hierbei 3 Jah-

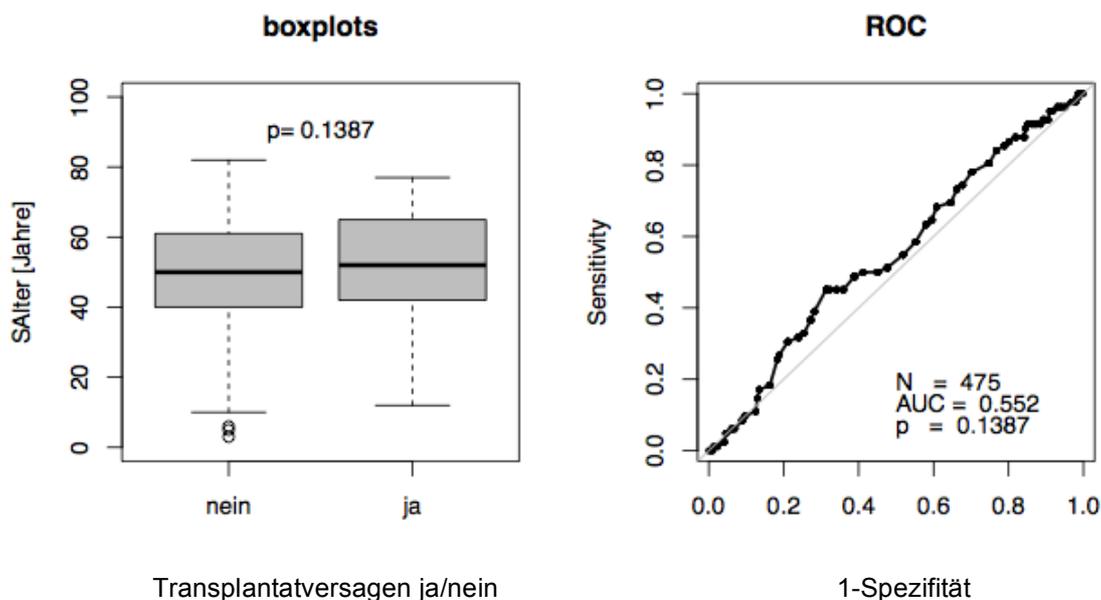
re der älteste 82 Jahre alt. In Abbildung 4 ist die Verteilung des Spenderalters in 5-Jahres-Schritten angegeben. Nach Kolmogorov-Smirnov-Test liegt keine Normalverteilung vor.



**Abbildung 4:** Histogramm der Altersverteilung der Spender

#### 4.3.1 Transplantatüberleben in Abhängigkeit vom Spenderalter

Von den 502 in die Analyse eingeschlossenen Empfängern konnten bezüglich des Spenderalters 475 ausgewertet werden. Das Spenderalter der Empfänger mit Transplantatversagen war bei Organentnahme mit durchschnittlich  $52,0 \pm 14,7$  Jahren (Median 52, IQR 22,6 (42,2-64,8) Jahre) höher als das Spenderalter der Empfänger mit funktionierendem Organ ( $49,2 \pm 15,6$  Jahre, Median 50, IQR 21 (40,0-61,0) Jahre). Die zugehörige ROC-Kurve (Abb. 5) zeigt mit einer „Area under the curve“ (AUC) von 0,552 keinen statistisch signifikanten Unterschied von der Zufallsverteilung. In der Boxplot-Darstellung ist die sehr ähnliche Altersverteilung der beiden Gruppen zu erkennen. (s. Abb. 5) Die beste Trennschärfe (best cut-off) ergab sich bei einem Alter von 58 Jahren. Das Ergebnis zeigte sich im Mann-Whitney-U-Test als statistisch nicht signifikant ( $p = 0,14$ ).

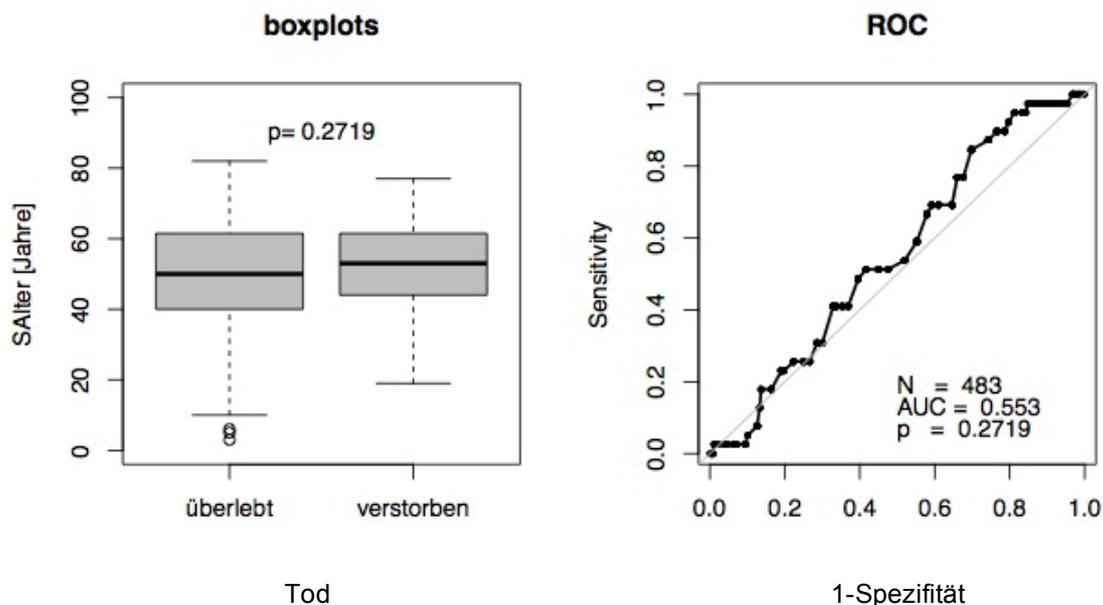


**Abbildung 5:** Kastengraphik und Grenzwertoptimierungskurve zur Abhängigkeit des Transplantatüberlebens vom Spenderalter

In der multivariaten Cox-Regression erweist sich das Spenderalter unter Einbeziehung des (weiblichen) Spendergeschlechtes (HR = 0,9; KI: 0,58-1,38;  $p = 0,62$ ) jedoch als signifikanter Einflussfaktor mit einem um ca. 2 % erhöhten Risiko für Transplantatversagen pro zusätzlichem Spenderlebensjahr (HR = 1,018; KI: 1,003-1,032;  $p = 0,017$ ).

#### 4.3.2 Patientenüberleben in Abhängigkeit vom Spenderalter

Bezüglich des Analysepunktes Spenderalter konnten 483 Empfänger in der Auswertung berücksichtigt werden. Das Spenderalter der nicht verstorbenen Empfänger war bei Organentnahme mit durchschnittlich  $49,5 \pm 15,7$  Jahren (Median 50, IQR 21,2 (40,0-61,2) Jahre) niedriger als jenes der verstorbenen mit  $52,6 \pm 12,2$  Jahren (Median 53, IQR 17,5 (44,0-61,5) Jahre). In der ROC-Analyse ist mit einer AUC von 0,553 kein signifikantes Abweichen von einer Zufallsverteilung zu erkennen. Die beste Trennschärfe ergab sich bei einem Alter von 53 Jahren. Die zugehörigen Boxplots zeigen lediglich geringe Unterschiede in der Altersverteilung der beiden Gruppen (Mann-Whitney-U-Test  $p = 0,27$ ) (s. Abb. 6).



**Abbildung 6:** Kastengraphik und Grenzwertoptimierungskurve zur Abhängigkeit des Patientenüberlebens vom Spenderalter

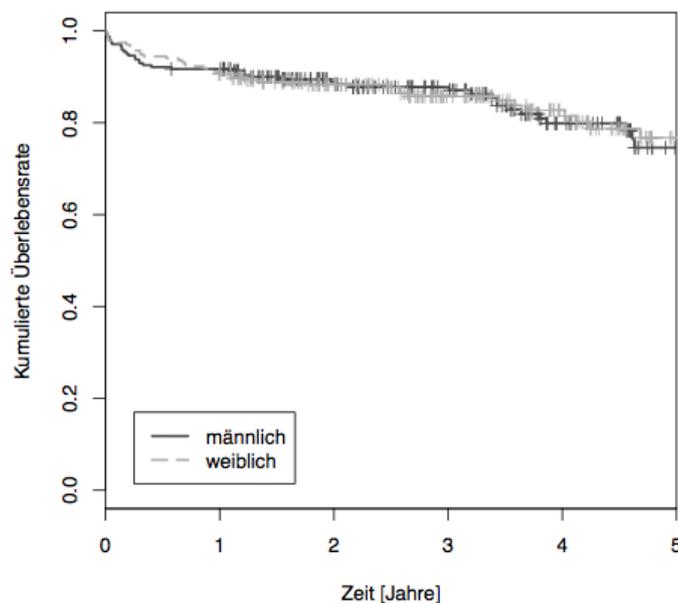
In der multivariaten Cox-Regression verbessert sich das Signifikanzniveau für den Einflussfaktor Spenderalter unter Einbeziehung des (weiblichen) Spendergeschlechtes (HR = 1,47; KI: 0,78-2,8;  $p = 0,24$ ) auf  $p = 0,1$  bei einer HR von 1,02 (KI: 1,0-1,04). Das Spenderalter zeigte somit keinen signifikanten Einfluss auf das Patientenüberleben.

#### 4.4 Spendergeschlecht

Von den 502 eingeschlossenen Empfängern konnten bezüglich des Spendergeschlechtes 483 (Patientenüberleben) bzw. 475 (Transplantatüberleben) analysiert werden. Es stammten insgesamt 247 (51,14 %) bzw. 241 (50,84 %) der gespendeten Nieren von männlichen, 236 (48,86 %) bzw. 233 (49,16 %) von weiblichen Spendern.

##### 4.4.1 Transplantatüberleben in Abhängigkeit vom Spendergeschlecht

Unter den Empfängern mit Transplantatversagen fanden sich 43 (52,44 %) Organe männlicher Spender, 39 (47,56 %) Empfänger erhielten das Organ einer Spenderin (Chi-Quadrat-Test nach Pearson - OR = 0,92;  $p = 0,83$ ). Die 5-Jahresüberlebenschance (5-JÜW) betrug 75 % für Organe männlicher und 77 % für Organe weiblicher Spender (Log-Rank-Test -  $p = 0,8$ ) (s. Abb. 7).

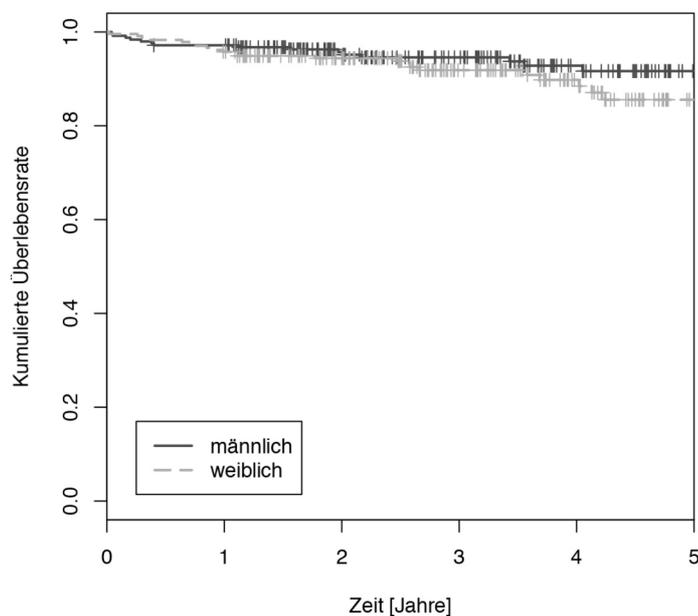


**Abbildung 7:** Kaplan-Meier-Kurve zur Abhängigkeit des Transplantatüberlebens vom Spendergeschlecht

In der multivariaten Cox-Regression zeigte sich das Spendergeschlecht nicht als signifikanter Einflussfaktor, lediglich das Empfängeralter erwies sich als unabhängiger Einflussfaktor auf das Transplantatüberleben (HR = 1,02; KI: 1,001-1,036;  $p = 0,035$ ). Unter Berücksichtigung des Spenderalters (HR = 1,01; KI: 1,0-1,029;  $p = 0,1$ ) verschlechterte sich jedoch das Signifikanzniveau für diesen Einflussfaktor auf  $p = 0,24$ .

#### 4.4.2 Patientenüberleben in Abhängigkeit vom Spendergeschlecht

Unter den verstorbenen Empfängern erhielten 23 (58,97 %) ein Organ einer Spenderin, während 16 (41,03 %) Empfänger das Organ eines Mannes erhalten hatten (OR = 1,56; Chi-Quadrat-Test nach Pearson -  $p = 0,25$ ). Die 5-JÜW war für Empfänger männlicher Organe mit 91,7 % höher als die Überlebenswahrscheinlichkeit von Empfängern eines weiblichen Organs mit 85,6 %. In Abbildung 8 ist zu erkennen, dass innerhalb der ersten 2,5 Jahre die Überlebenswahrscheinlichkeit der Empfänger nicht vom Geschlecht der Spender abhängt. Danach sinkt die Überlebenswahrscheinlichkeit der Empfänger mit Nieren weiblicher Spender stärker als jene mit Nieren männlicher Spender. Die Überlebenswahrscheinlichkeit der Empfänger von weiblichen Spendernieren nimmt ab diesem Zeitpunkt um durchschnittlich 3,3 %, die Überlebenswahrscheinlichkeit (ÜW) der Gruppe mit männlichen Nieren um 1,2 % pro Jahr ab. Das Ergebnis erreicht jedoch im Log-Rank-Test keine statistische Signifikanz ( $p = 0,17$ ).



**Abbildung 8:** Kaplan-Meier-Kurve zur Abhängigkeit des Patientenüberlebens vom Spendergeschlecht

In der multivariaten Cox-Regression ist auch nach Adjustierung um Empfängeralter (HR = 1,04; KI: 1,01-1,07;  $p = 0,013$ ) und Spenderalter (HR = 1,005; KI: 0,98-1,03;  $p = 0,72$ ) kein signifikanter Einfluss für das Spendergeschlecht auf das Patientenüberleben zu erkennen (HR = 1,52; KI: 0,80-2,89;  $p = 0,2$ ).

#### 4.5 Geschlechterkombination (Gender Matching)

Die möglichen Geschlechterkombinationen zwischen Spender und Empfänger verteilen sich unter den diesbezüglich ausgewerteten 483 (Patientenüberleben) bzw. 475 (Transplantatüberleben) Transplantationen wie in Tabelle 7 dargestellt (hier bezogen auf die Auswertung bzgl. des Patientenüberlebens).

Empfängergeschlecht	Spendergeschlecht	Abkürzung	Absoluter Wert	Prozent. Ant. (%)
Empfänger männlich	Spender männlich	EmSm	138	28,57
Empfänger männlich	Spender weiblich	EmSw	130	26,92
Empfänger weiblich	Spender männlich	EwSm	109	22,57
Empfänger weiblich	Spender weiblich	EwSw	106	21,95

**Tabelle 7:** Verteilung der Geschlechterkombinationen

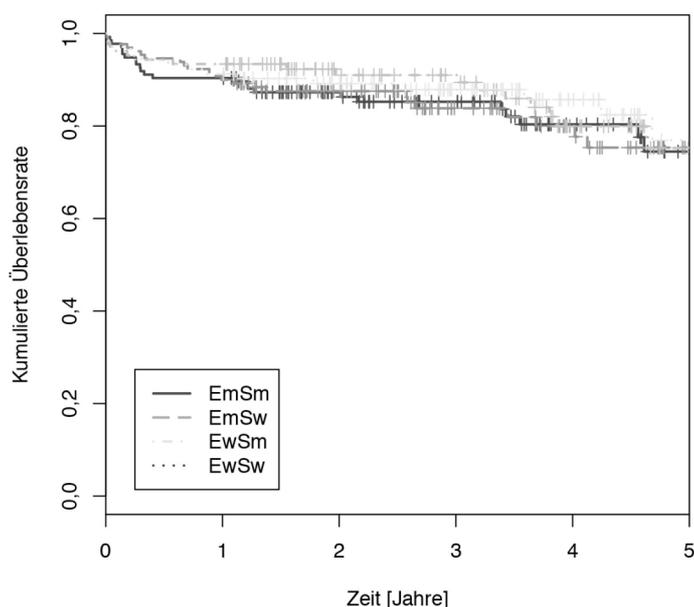
#### 4.5.1 Transplantatüberleben in Abhängigkeit von der Geschlechterkombination

Bei der Untersuchung ob die Geschlechterkombination generell einen Einfluss auf das Transplantatüberleben zeigt, konnten folgende Ergebnisse erhoben werden: In der Gruppe EmSm kam es bei 20 % (n = 27) der Empfänger zu einem Transplantatversagen, in der Gruppe EmSw bei 18,5 % (n = 24), in der Gruppe EwSm bei 15,1 % (n = 16) und in der Gruppe EwSw war ein Transplantatversagen in 14,6 % (n = 15) der Fälle zu verzeichnen (Chi-Quadrat-Test nach Pearson – p = 0,62). Die 5-JÜW betrug für EmSm, EmSw und EwSm jeweils 75 % und für EwSw 77 % (s. Tab. 8).

	Fallzahl	Transplantatüberleben (%)	Transplantatversagen (%)	5-JÜW in Prozent
EmSm	135	108 (80,0)	27 (20,0)	75
EmSw	130	106 (81,5)	24 (18,5)	75
EwSm	106	90 (84,9)	16 (15,1)	75
EwSw	104	88 (85,4)	15 (14,4)	77
Gesamt	475	392 (82,7)	82 (17,3)	

**Tabelle 8:** Geschlechterkombination und Transplantatüberleben

In der zugehörigen Kaplan-Meier-Kurve ist zu erkennen, dass nach der Hälfte des Beobachtungszeitraumes Unterschiede in den Überlebenswahrscheinlichkeiten der Gruppen bestehen. So besteht für die Gruppe EmSm nach 2,5 Jahren eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 85 % vs. 91 % für die Gruppe EwSm. Bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes gleichen sich die Überlebenswahrscheinlichkeiten zunehmend an. Diese Beobachtungen erreichen keine statistische Signifikanz (Log-Rank-Test -  $p = 0,56$ ) (s. Abb. 9).



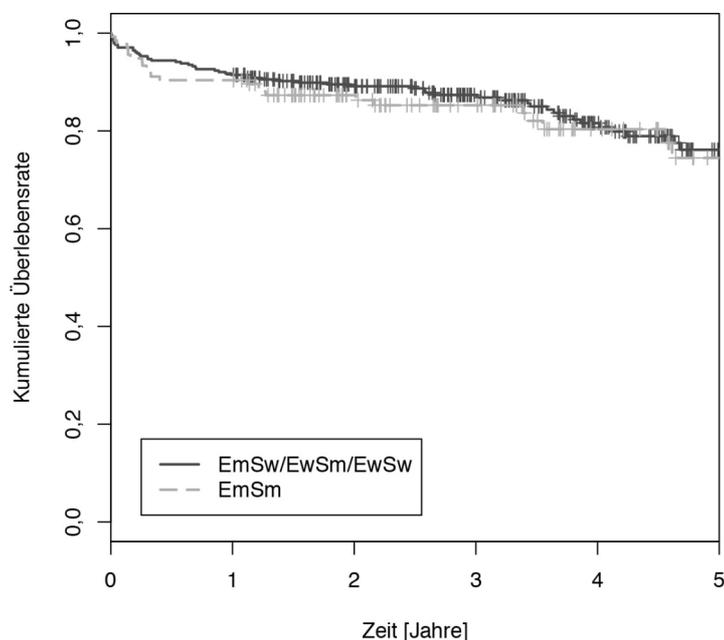
**Abbildung 9:** Kaplan-Meier-Kurve zur Abhängigkeit des Transplantatüberlebens von der Geschlechterkombination

Auch bei multivariater Testung zeigten sich die Geschlechterkombinationen nicht als signifikante Einflussfaktoren auf das Transplantatüberleben. Lediglich das Empfängeralter erwies sich als unabhängiger Einflussfaktor (HR = 1,018; KI: 1,0-1,04  $p = 0,04$ ).

#### **4.5.1.1 Transplantatüberleben unter besonderer Beachtung der Kombination EmSm**

Bezogen auf das Transplantatversagen zeigte sich die Geschlechterkombination EmSm als die ungünstigste. 27 (32,9 %) der Empfänger mit Transplantatversagen gehörten dieser Gruppe an (Chi-Quadrat-Test nach Pearson - OR = 1,29;  $p = 0,39$ ). Die 5-JÜW der Organe von Empfängern dieser Gruppe betrug 75 % und war damit nicht signifikant geringer als die der anderen Gruppen (76 %). Die zugehörige Kaplan-Meier-Schätzung

zeigt keine wesentlichen Unterschiede in den Überlebenswahrscheinlichkeiten (Log-Rank-Test –  $p = 0,29$ ) (s. Abb. 10).



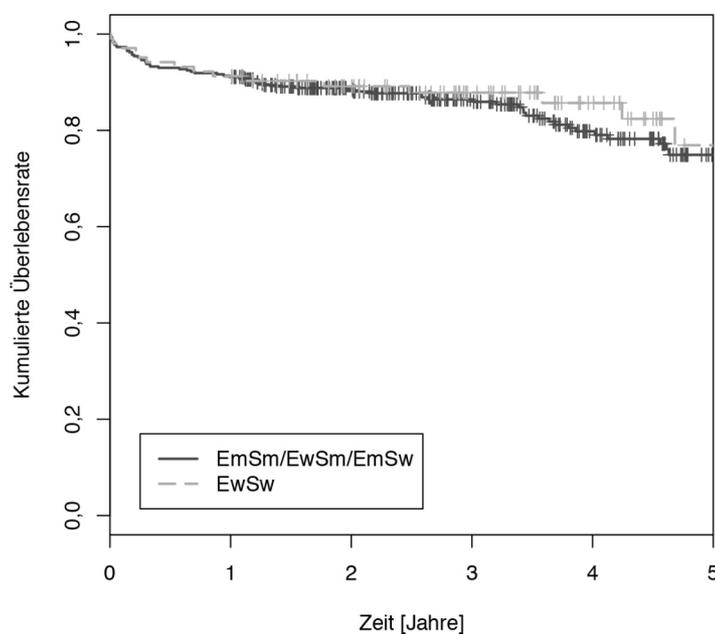
**Abbildung 10:** Kaplan-Meier-Kurve zum Vergleich der Transplantatüberlebenswahrscheinlichkeiten der Geschlechterkombination EmSm mit den anderen möglichen Kombinationen

In der multivariaten Cox-Regression zeigte sich die Geschlechterkombination EmSm nicht als unabhängiger Einflussfaktor auf das Transplantatüberleben (HR = 1,23; KI: 0,78-1,96;  $p = 0,37$ ). Das Empfängeralter (> 56 Jahre) erweist sich diesbezüglich hingegen als statistisch signifikant (HR = 1,94; KI: 1,26-2,99;  $p = 0,003$ ). Unter Einbeziehung des Spenderalters (HR = 1,01; KI: 1,0-1,03;  $p = 0,19$ ) verschlechtert sich das Signifikanzniveau auf  $p = 0,025$ .

#### **4.5.1.2 Transplantatüberleben unter besonderer Beachtung der Kombination EwSw**

Im Gegensatz zur Kombination EmSm erwies sich die Geschlechterkombination EwSw mit 18,3 % ( $n = 15$ ) Anteil an der Zahl der Empfänger mit Transplantatversagen als die günstigste (Chi-Quadrat-Test nach Pearson - OR = 0,77;  $p = 0,5$ ). Die 5-JÜW betrug in dieser Gruppe 77 % vs. 75 % in allen anderen Gruppen. Die zugehörige Kaplan-Meier-Schätzung zeigt nahezu gleiche Überlebenswahrscheinlichkeiten der beiden Gruppen

mit vorübergehendem Auseinanderweichen zwischen dem dritten und vierten Jahr des Beobachtungszeitraumes (Log-Rank-Test –  $p = 0,41$ ) (s. Abb. 11).



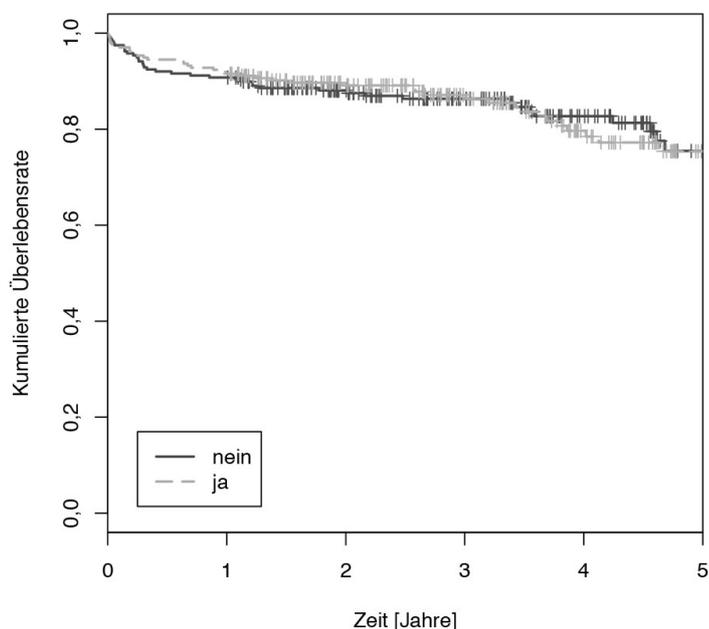
**Abbildung 11:** Kaplan-Meier-Kurve zum Vergleich der Transplantatüberlebenswahrscheinlichkeiten der Geschlechterkombination EwSw mit den anderen möglichen Kombinationen

In der multivariaten Cox-Regression zeigte sich die Geschlechterkombination EwSw nicht als unabhängiger Einflussfaktor auf das Transplantatüberleben (HR = 0,78; KI: 0,45-1,37;  $p = 0,38$ ). Das Empfängeralter (> 56 Jahre) erweist sich diesbezüglich hingegen als statistisch signifikant (HR = 1,97; KI: 1,28-3,04;  $p = 0,002$ ). Unter Einbeziehung des Spenderalters (HR = 1,01; KI: 1,0-1,03;  $p = 0,18$ ) verschlechtert sich jedoch dessen Signifikanzniveau auf  $p = 0,02$ .

#### **4.5.1.3 Transplantatüberleben unter besonderer Beachtung der Geschlechtergleichheit bzw. -unterschiedlichkeit zwischen Spender und Empfänger (EmSm + EwSw vs. EmSw + EwSm)**

Unter den 475 untersuchten Paarungen waren 239 (50,3 %) gleichen Geschlechts (EmSm + EwSw). Aus dieser Gruppe verzeichneten 42 Empfänger (51,2 %) ein Transplantatversagen. Andersherum erhielten 236 (49,8 %) der Empfänger ein geschlechtsungleiches Organ (EmSw + EwSm). In dieser Gruppe kam es bei 40 Personen (48,8 %) zu einem Transplantatversagen. Statistisch gesehen zeigte sich hierbei kein signifikan-

ter Unterschied (Chi-Quadrat-Test nach Pearson - OR = 0,96;  $p = 0,95$ ; Log-Rank-Test –  $p = 0,8$ ) (s. Abb. 12).



**Abbildung 12:** Kaplan-Meier-Kurve zur Abhängigkeit des Transplantatüberlebens von der Geschlechterkombination (Übereinstimmung ja/nein)

Auch multivariat unter Berücksichtigung von Empfängeralter ( $> 56$  Jahre) (HR = 1,74; KI: 1,08-2,79;  $p = 0,02$ ) und Spenderalter (HR = 1,01; KI: 1,0-1,03;  $p = 0,19$ ) zeigte sich keine statistische Signifikanz für den Einflussfaktor Geschlechtsgleichheit bzw. -unterschiedlichkeit zwischen Spender und Empfänger auf das Transplantatüberleben (HR = 0,99; KI: 0,64-1,52;  $p = 0,96$ ).

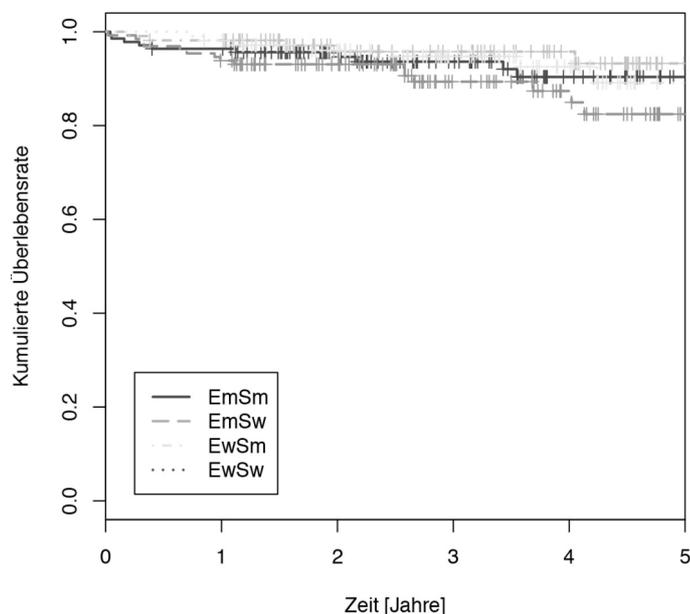
#### 4.5.2 Patientenüberleben in Abhängigkeit von der Geschlechterkombination

Es wurde getestet, ob die beschriebenen Geschlechterkombinationen generell einen Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit der Empfänger hatten. In der Gruppe EmSm verstarben 8,0 % ( $n = 11$ ), in der Gruppe EmSw 12,3 % ( $n = 16$ ), in der Gruppe EwSm 4,6 % ( $n = 5$ ) und in der Gruppe EwSw 6,6 % ( $n = 7$ ) der Empfänger. Im Chi-Quadrat-Test nach Pearson ergab sich mit einem Wert von  $p = 0,16$  hierfür keine statistische Signifikanz. Die 5-JÜW betrug für EmSm 90,4 %, für EmSw 82,4 %, für EwSm 93,2 % und für EwSw 89,1 % (s. Tab. 9).

	Fallzahl	Patientenüberleben (%)	Patientenversterben (%)	5-JÜW in Prozent
EmSm	138	127 (92,0)	11 (8,0)	90,4
EmSw	130	114 (87,7)	16 (12,3)	82,4
EwSm	109	104 (95,4)	5 (4,6)	93,2
EwSw	106	99 (93,4)	7 (6,6)	89,1
Gesamt	483	392 (82,7)	82 (17,3)	

**Tabelle 9:** Geschlechterkombination und Patientenüberleben

In der zugehörigen Kaplan-Meier-Kurve wird deutlich, dass die Gruppe EmSw zu allen Zeiten die schlechtesten und die Gruppe EwSm die besten Überlebenschancen aufweist. Es ergibt sich jedoch kein statistisch signifikantes Ergebnis (Log-Rank-Test –  $p = 0,12$ ) (s. Abb. 13).



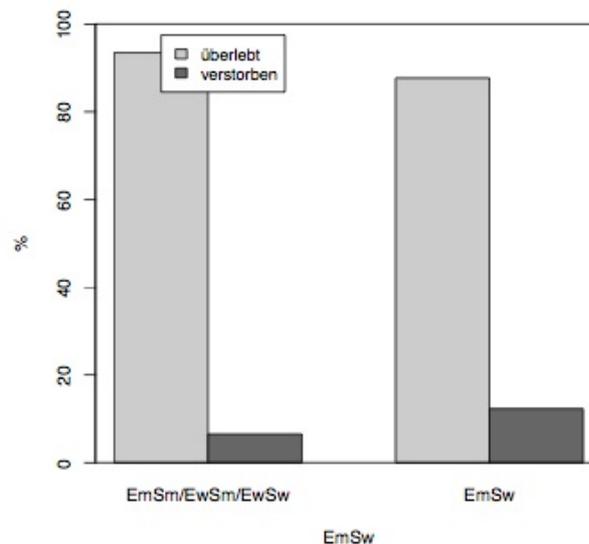
**Abbildung 13:** Kaplan-Meier-Kurve zur Abhängigkeit des Patientenüberlebens von der Geschlechterkombination

Unter Einbeziehung von Empfängeralter/-geschlecht und Spenderalter/-geschlecht hatten die Geschlechterkombinationen in der multivariaten Cox-Regression keinen signifi-

kanten Einfluss auf das Patientenüberleben. Lediglich das Empfängeralter zeigte sich als unabhängiger Einflussfaktor (HR = 1,04; KI: 1,01-1,07; p = 0,011).

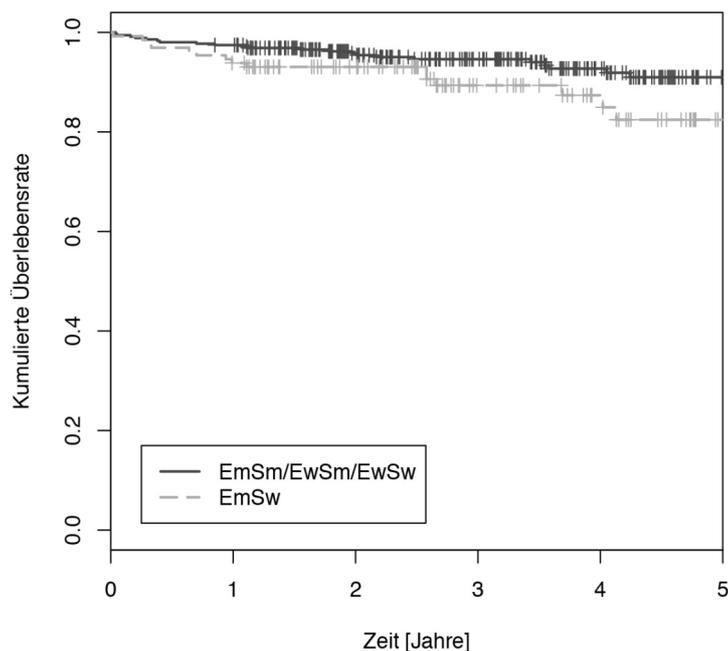
#### 4.5.2.1 *Patientenüberleben unter besonderer Beachtung der Kombination EmSw*

Verglichen mit allen anderen möglichen Kombinationen hatten männliche Empfänger von Spenderinnen (EmSw) das höchste Risiko im Beobachtungszeitraum zu versterben. 16 (41,03 %) Verstorbene gehörten zu dieser Gruppe. (Chi-Quadrat-Test nach Pearson - OR = 2,01; p = 0,06) (s. Abb. 14).



**Abbildung 14:** Balkendiagramm zum Vergleich des Patientenüberlebens der Geschlechterkombination EmSw mit den anderen möglichen Kombinationen

Die 5-JÜW war für diese Gruppe verglichen mit den anderen Gruppen signifikant schlechter (82,4 % vs. 91,0 %; Log-Rank-Test - p = 0,031). In der zugehörigen Kaplan-Meier-Schätzung zeigt sich für die Gruppe EmSw ein stärkerer Rückgang der Überlebenswahrscheinlichkeiten als für die Vergleichsgruppe. Nimmt die ÜW der Gruppe EmSm + EwSm + EwSw pro Jahr um durchschnittlich 1,8 % ab, so verringert sie sich in der EmSw-Gruppe um 3,5 % (s. Abb. 15).

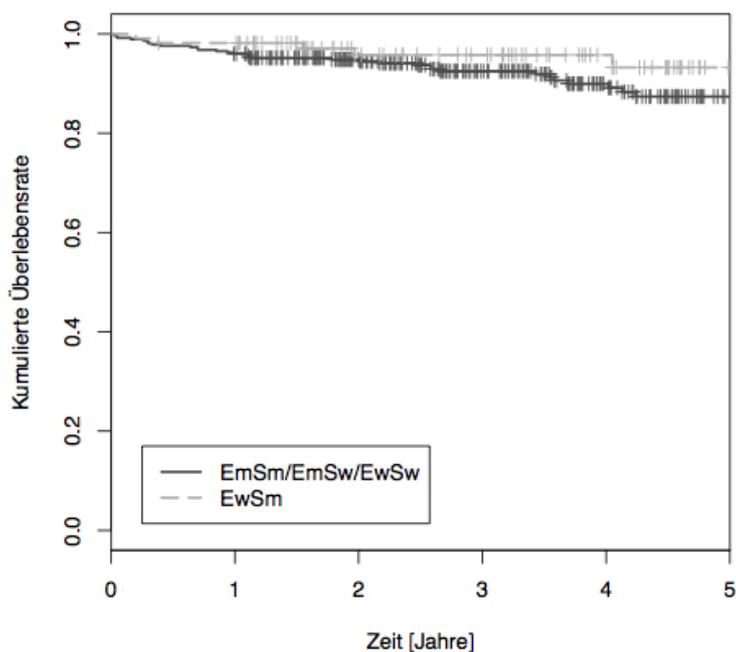


**Abbildung 15:** Kaplan-Meier-Kurve zum Vergleich der Überlebenswahrscheinlichkeiten der Geschlechterkombination EmSw mit den anderen möglichen Kombinationen

Der Effekt zeigte sich auch nach Adjustierung bzgl. Empfängeralter > 56 Jahre (HR = 3,93; KI: 1,95-7,92;  $p = 0,00013$ ) und Spenderalter (HR = 1,001; KI: 0,98-1,02;  $p = 0,89$ ) in der multivariaten Cox-Regression als statistisch signifikant. Es ergab sich im Vergleich mit den anderen Geschlechterkombinationen ein mehr als verdoppeltes Risiko im Beobachtungszeitraum zu versterben (HR = 2,14; KI: 1,13-4,08;  $p = 0,02$ ).

#### **4.5.2.2 Patientenüberleben unter besonderer Beachtung der Kombination EwSm**

Patienten aus der Gruppe EwSm zeigten im Beobachtungszeitraum das geringste Risiko zu versterben. Lediglich 5 (12,82 %) der Verstorbenen gehörten zu dieser Gruppe (Chi-Quadrat-Test nach Pearson - OR = 0,48;  $p = 0,19$ ). Auch die Überlebenswahrscheinlichkeiten waren verglichen mit allen anderen Gruppen zu allen Zeitpunkten die höchsten (5-JÜW 93,2 % vs. 87,4 %). Die Beobachtung erreichte jedoch im Log-Rank-Test mit  $p = 0,099$  nur ein tendenziell signifikantes Ergebnis (s. Abb. 16).

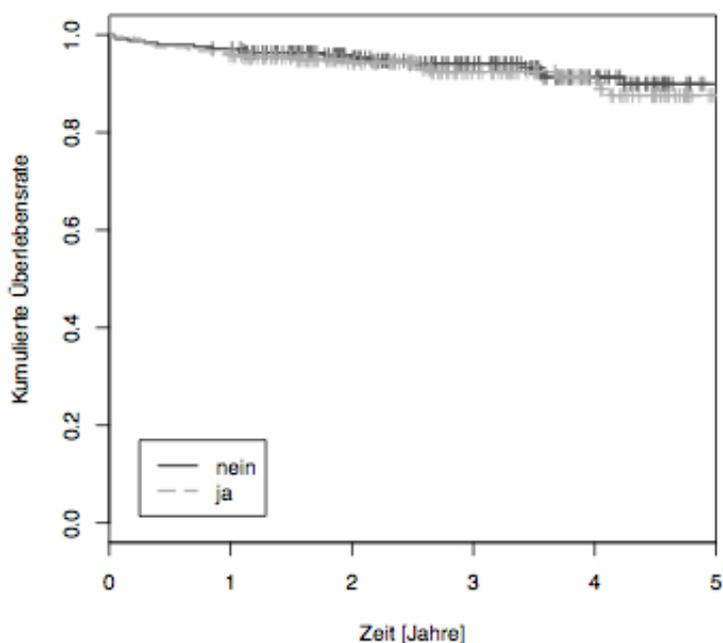


**Abbildung 16:** Kaplan-Meier-Kurve zum Vergleich der Überlebenswahrscheinlichkeiten der Geschlechterkombination EwSm mit den anderen möglichen Kombinationen

Auch nach Adjustierung um Empfängeralter  $> 56$  Jahre (HR = 3,71; KI 1,84-7,48;  $p = 0,0003$ ) und Spenderalter (HR = 1,002; KI: 0,98-1,02;  $p = 0,85$ ) in der multivariaten Cox-Regression zeigt sich dieser Effekt als nicht statistisch signifikant (HR = 0,47; KI: 0,19-1,23;  $p = 0,13$ ). Es zeigt sich somit kein signifikanter Einfluss der Geschlechterkombination EwSm auf das Patientenüberleben.

#### **4.5.2.3 Patientenüberleben unter besonderer Beachtung der Geschlechtergleichheit bzw. Unterschiedlichkeit zwischen Spender und Empfänger (EmSm+EwSw vs. EmSw + EwSm)**

Unter den 483 ausgewählten Transplantierten erhielten 244 (50,52 %) ein „gleichgeschlechtliches“ Organ (EmSm + EwSw). Aus dieser Gruppe verstarben 18 Empfänger (46,15 %). Andersherum erhielten 239 (49,48 %) der Empfänger ein geschlechtsungleiches Organ (EmSw + EwSm). Aus dieser Gruppe verstarben 21 Empfänger (53,85 %). Statistisch zeigte sich hierbei kein signifikanter Unterschied (Chi-Quadrat-Test nach Pearson - OR = 1,21;  $p = 0,69$ ; Log-Rank-Test -  $p = 0,62$ ) (s. Abb. 17).

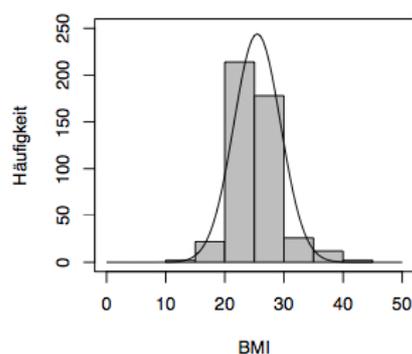


**Abbildung 17:** Kaplan-Meier-Kurve zur Abhängigkeit des Patientenüberlebens von der Geschlechterkombination (Übereinstimmung ja/nein)

Auch multivariat unter Berücksichtigung von (weiblichem) Empfängergeschlecht (HR = 0,53; KI: 0,27-1,07;  $p = 0,08$ ), (weiblichem) Spendergeschlecht (HR = 1,51; KI: 0,75-3,03;  $p = 0,25$ ), Spenderalter (HR = 1,0; KI: 0,98-1,03;  $p = 0,83$ ) und Empfängeralter (HR = 1,04; KI: 1,01-1,07;  $p = 0,01$ ) zeigte der Unterschied zwischen Übereinstimmung der Geschlechterkombination oder nicht keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das Patientenüberleben (HR = 1,1; KI: 0,54-2,16;  $p = 0,83$ ).

## 4.6 Spender-BMI

Der BMI der zu den 502 eingeschlossenen Empfängern gehörigen Spendern konnte für 456 Spenden errechnet werden. Der durchschnittliche BMI dieser Spender betrug 25,48 mit einer Standardabweichung von 3,95. Der Medianwert lag bei 24,93 mit einer IQR von 4,53 (23,1-27,7). Der Kolmogorov-Smirnov-Test ergab im Bezug auf die BMI-Verteilung keine Normalverteilung (s. Abb. 18).



**Abbildung 18:** Histogramm des Spender-BMI

Die absolute und relative Häufigkeit der BMI-Untergruppen ist in Tabelle 10 wiedergegeben.

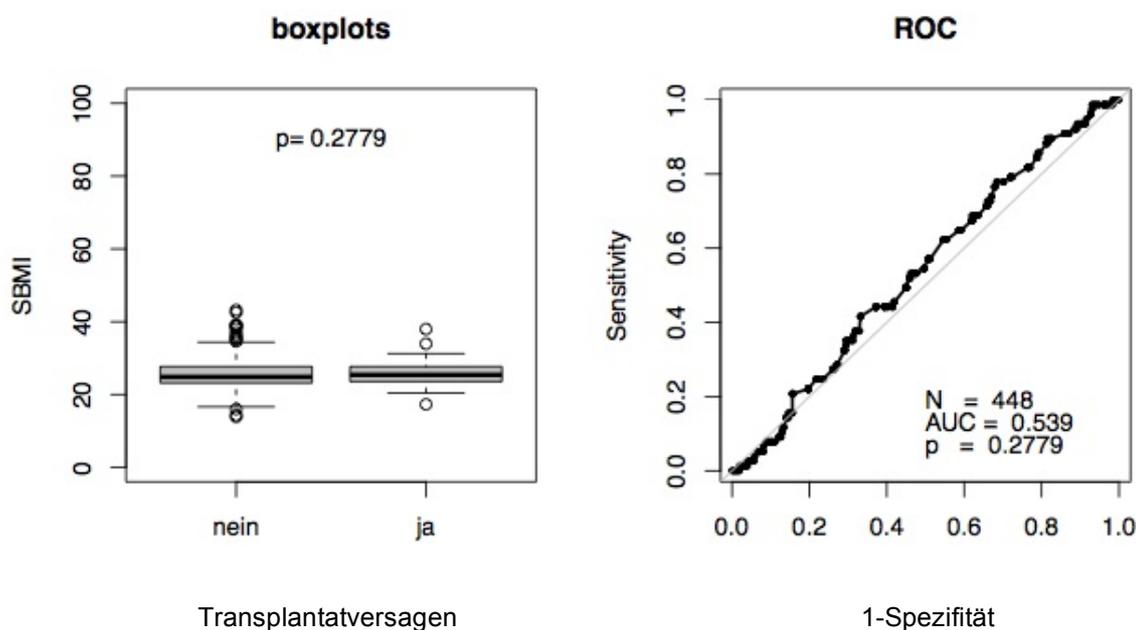
Einteilung	Abkürzung	BMI	Absolute Verteilung	Prozentuale Verteilung
Untergewicht	U	< 18,5	12	2,63 %
Normalgewicht	N	18,5 - 24,9	226	49,56 %
Präadipositas/Übergewicht	PA	25 - 29,9	178	39,04 %
Adipositas Grad 1	A1	30 - 34,9	26	5,70 %
Adipositas Grad 2	A2	35 - 39,9	12	2,63 %
Adipositas Grad 3	A3	> 40	2	0,44 %

**Tabelle 10:** Einteilung der Spender nach BMI

#### 4.6.1 Transplantatüberleben in Abhängigkeit vom Spender-BMI

Unter den 448 in die Analyse des Spender-BMI eingegangenen Empfängern verzeichneten 77 (17,19 %) ein Transplantatversagen. Der durchschnittliche BMI der Spender der Empfänger ohne Transplantatversagen war mit  $25,4 \pm 4,0$  (Median 24,8, IQR 4,6 (23,1-27,7)) kleiner als der BMI der Spender deren Empfänger ein Organversagen erlitten hatten ( $25,7 \pm 3,3$ ; Median 25,4, IQR 4,1 (23,6-27,7)). In der ROC-Analyse ist mit einer AUC von 0,54 kein signifikantes Abweichen von einer Zufallsverteilung zu erkennen. Die zugehörigen Boxplots zeigen keine signifikanten Unterschiede in der Verteilung.

lung der beiden Gruppen (Mann-Whitney-U-Test -  $p = 0,28$ ) (s. Abb. 20). Der beste cut-off ergibt sich bei einem BMI-Wert von 25,21.

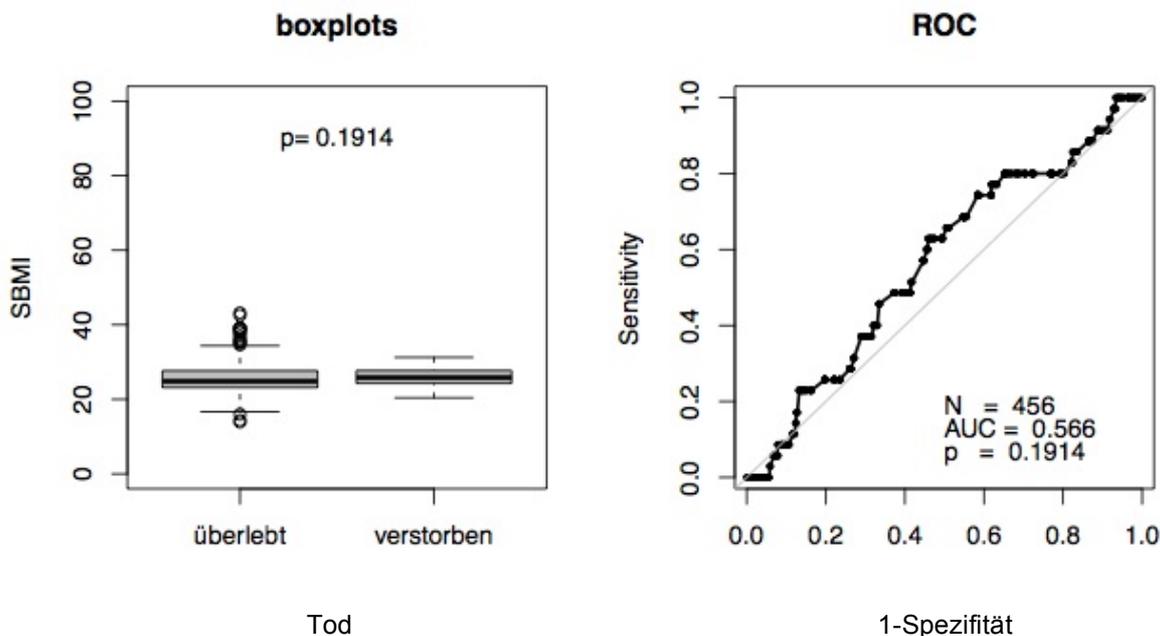


**Abbildung 19:** Kastengraphik und Grenzwertoptimierungskurve zur Abhängigkeit des Transplantatüberlebens vom BMI der Spender

Nach Adjustierung um das (weibliche) Empfängergeschlecht (HR = 0,91; KI 0,58-1,42;  $p = 0,66$ ) in der multivariaten Cox-Regression zeigt der BMI der Spender keinen signifikanten Einfluss auf das Transplantatüberleben (HR = 1,02; KI 0,97-1,08;  $p = 0,45$ )

#### 4.6.2 Patientenüberleben in Abhängigkeit vom Spender-BMI

Unter den 456 in diese Analyse eingegangenen Empfängern verstarben 35 (7,68 %). Der Durchschnittliche BMI der Spender bei den Überlebenden war mit  $25,4 \pm 4,0$  (Median 24,8, IQR 4,6 (23,1-27,7)) kleiner als der BMI der Spender der verstorbenen Empfänger ( $25,9 \pm 3,0$ ; Median 25,8, IQR 3,4 (24,3-27,7)). In der ROC-Analyse ist mit einer AUC von 0,566 kein signifikantes Abweichen von einer Zufallsverteilung zu erkennen. Die zugehörigen Boxplots zeigen keine signifikanten Unterschiede in der BMI-Verteilung der beiden Gruppen (Mann-Whitney-U-Test -  $p = 0,19$ ) (s. Abb. 20). Der schärfste Trennwert ergibt sich bei einem BMI-Wert von 25,21.



**Abbildung 20:** Kastengraphik und Grenzwertoptimierungskurve zur Abhängigkeit des Patientenüberlebens vom BMI der Spender

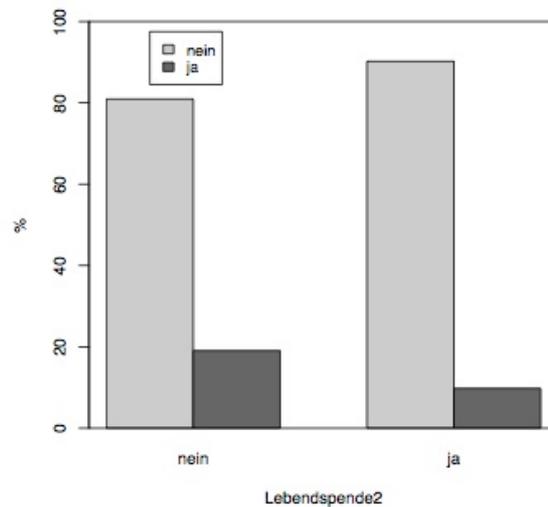
Auch nach Adjustierung um das (weibliche) Spendergeschlecht (HR = 1,5; KI 0,77-2,94;  $p = 0,23$ ) in der multivariaten Cox-Regression erweist sich der BMI der Spender nicht als signifikanter Einflussfaktor auf das Patientenüberleben (HR = 1,03; KI: 0,95-1,11;  $p = 0,44$ ).

## 4.7 Spendetypus

In die Auswertung bezüglich des Spendetypus wurden 483 (Patientenüberleben) bzw. 475 (Transplantatüberleben) Empfänger einbezogen. 390 (80,75 %) bzw. 383 (80,63 %) dieser Empfänger erhielten eine postmortale Organspende, 93 (19,26 %) bzw. 92 (19,37 %) Empfängern wurde eine Lebendspende transplantiert. Es wurden hierzu sowohl genetisch verwandte als auch nicht verwandte Spender herangezogen.

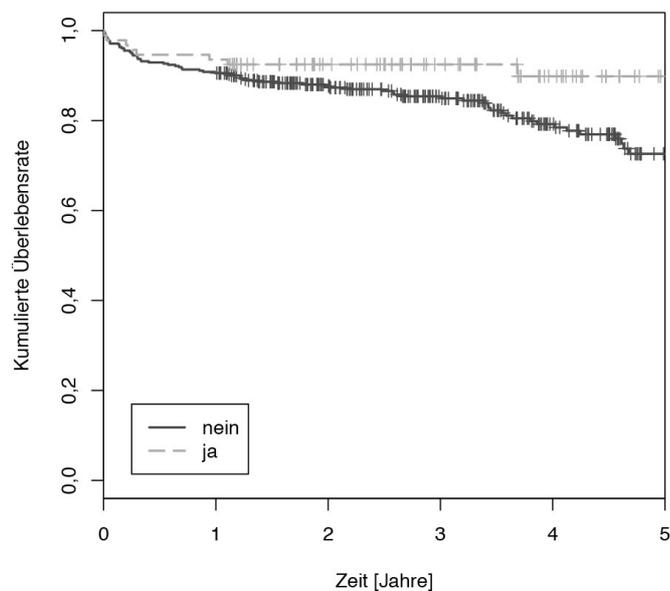
### 4.7.1 Transplantatüberleben in Abhängigkeit vom Spendetypus

Der Anteil von Empfängern mit Transplantatversagen betrug unter den Empfängern einer postmortalen Spende 73 (19,1 %). Unter den Empfängern einer Lebendspende war er mit 9 (9,8 %) geringer (Chi-Quadrat-Test nach Pearson - OR = 0,46;  $p = 0,049$ ).



**Abbildung 21:** Balkendiagramm zum Transplantatüberleben in Abhängigkeit vom Spendetypus

Die 5-JÜW der Lebenspende-Organen war mit 90 % höher als die der postmortalen Spenden (73 %). Die zugehörige Kaplan-Meier-Schätzung zeigt den steileren Verlauf der Kurve der postmortal gespendeten Organe im Sinne einer schneller abnehmenden Überlebenswahrscheinlichkeit der postmortal gespendeten Organe. Nimmt die ÜW dieser Organe um durchschnittlich 5,4 % pro Jahr ab, so steht demgegenüber eine Reduktion von 2 % bei den lebend gespendeten Organen (Log-Rank-Test –  $p = 0,06$ ) (s. Abb. 22).

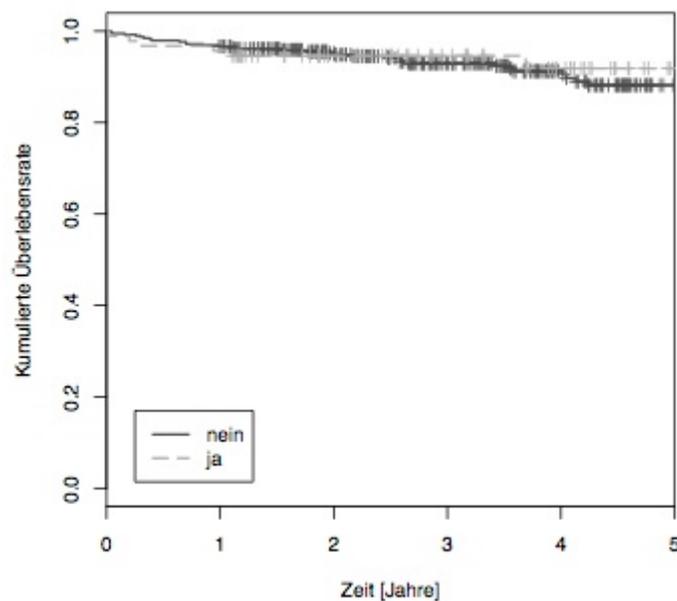


**Abbildung 22:** Kaplan-Meier-Kurve zur Abhängigkeit des Transplantatüberlebens vom Spendetypus (Lebenspende ja/nein)

Unter Berücksichtigung von (weiblichem) Empfängergeschlecht (HR = 0,72; KI: 0,46-1,13;  $p = 0,15$ ) und Empfängeralter (HR = 1,02; KI: 1,0-1,03;  $p = 0,084$ ) in der multivariaten Cox-Regression zeigt sich der Spendetypus als Faktor mit einer Tendenz zu signifikantem Einfluss bei nahezu halbiertem Risiko für Transplantatversagen innerhalb des Beobachtungszeitraumes (HR = 0,59; KI: 0,27-1,1;  $p = 0,096$ ).

#### 4.7.2 Patientenüberleben in Abhängigkeit vom Spendetypus

Der relative Anteil von verstorbenen Empfängern war unter den Empfängern einer Lebendspende mit 7 (7,53 %) etwa gleich groß dem Anteil unter den Empfängern einer postmortalen Spende (32 = 8,21 %). Es zeigte sich diesbezüglich weder im Chi-Quadrat-Test nach Pearson (OR = 0,91;  $p = 0,99$ ) noch für die Überlebenswahrscheinlichkeit (Log-Rank-Test –  $p = 0,88$ ) ein statistisch signifikanter Unterschied (s. Abb. 23).



**Abbildung 23:** Kaplan-Meier-Kurve zur Abhängigkeit des Patientenüberlebens vom Spendetypus (Lebendspende ja/nein)

Auch multivariat unter Berücksichtigung von (weiblichem) Empfängergeschlecht (HR = 0,53; KI: 0,27-1,06,  $p = 0,07$ ) und Empfängeralter (HR = 1,041; KI: 1,01-1,07;  $p = 0,004$ ) zeigte sich keine statistische Signifikanz (HR = 1,13; KI: 0,49-2,61;  $p = 0,77$ ). Der Spendetypus zeigte somit keinen signifikanten Einfluss auf das Patientenüberleben.

## 4.8 Todesursache der Spender

Von den 390 in diese Analyse eingegangenen postmortalen Spendern verstarben 28,97 % nach einem Trauma (Gruppe T - n = 113), 62,56 % der Spender verstarben aufgrund zerebrovaskulärer Ursachen (Gruppe CV - n = 244). 6,41 % der Organe (Gruppe A - n = 25) stammten von Spendern mit Anoxie als Todesursache und 2,05 % (Gruppe SO - n = 8) von Spendern mit sonstigen Todesursachen (s. Abb. 24).

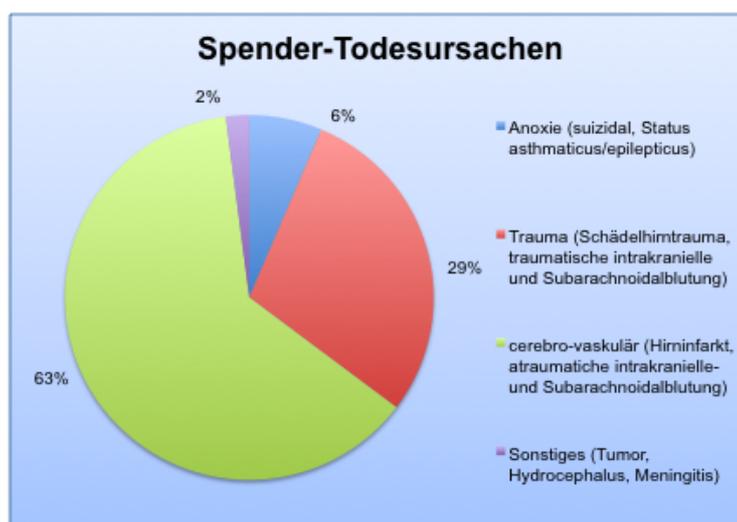
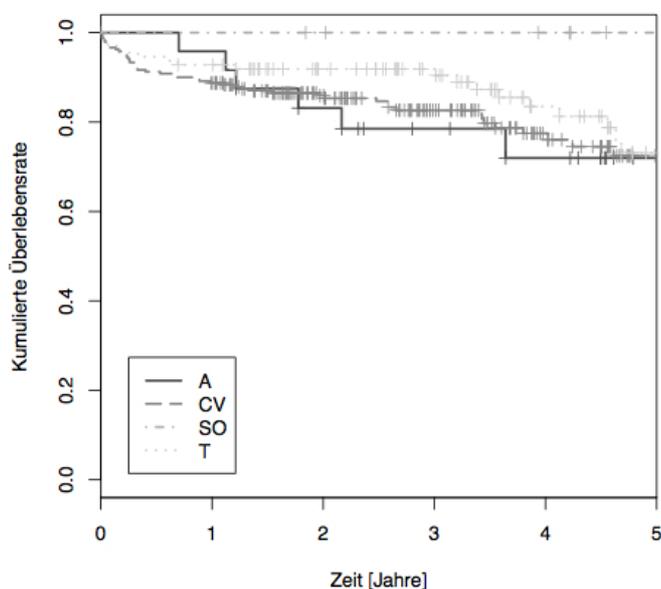


Abbildung 24: Kreisdiagramm zu Todesursachen der Spender

### 4.8.1 Transplantatüberleben in Abhängigkeit von der Todesursache der Spender

Es wurde analysiert, ob die oben genannten Todesursachen der Spender Einfluss auf das Organüberleben der Empfänger hatten. In Gruppe CV wiesen 19,17 % (n = 46), in Gruppe T 18,92 % (n = 21), in Gruppe A 25,0 % (n = 6) und in Gruppe SO 0 % der Empfänger ein Transplantatversagen auf (Chi-Quadrat-Test nach Pearson – OR 0,57; p = 0,49). Wie in der zugehörigen Kaplan-Meier-Kurve ersichtlich wird, zeigen die transplantierten Organe nach zwei Jahren deutliche Unterschiede in der Überlebenswahrscheinlichkeit (Gruppe CV 85,9 %, T 91,9 %, A 83,1 %). Zum Ende des Beobachtungszeitraumes gleichen sie sich jedoch zunehmend an. Die 5-JÜW betrug für Gruppe CV 72,4 %, für Gruppe T 73,1 % und für Gruppe A 72,0 % (s. Abb. 25). Der zugehörige Log-Rank-Test zeigt diesbezüglich keine statistische Signifikanz (p = 0,47).

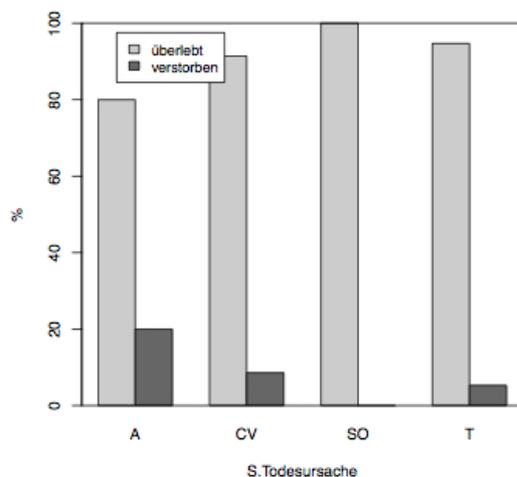


**Abbildung 25:** Kaplan-Meier-Kurve zum Transplantatüberleben in Abhängigkeit von der Todesursache der Spender

In den zugehörigen Subanalysen der Todesursachen der Spender erweisen sich diese weder uni- noch multivariat als statistisch signifikante Einflussfaktoren auf das Organüberleben. Unter Einbeziehung von Empfänger- und Spenderalter zeigt sich letzteres jedoch in den drei Analysen wiederholt als Faktor mit einer Tendenz zu signifikantem Einfluss ( $HR \approx 1,02$ ;  $p \approx 0,036 - 0,052$ ). (Bzgl. der Ergebnisse der multivariaten (Sub-) Analysen wird auf Tabelle 13 verwiesen).

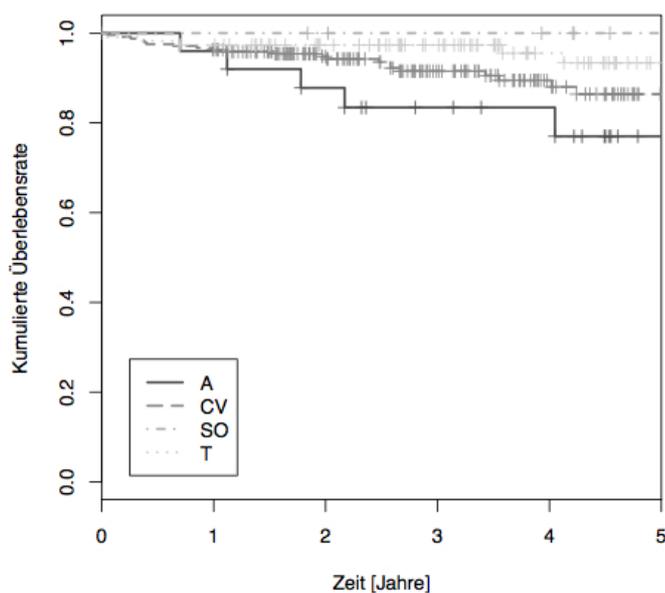
#### 4.8.2 Patientenüberleben in Abhängigkeit von der Todesursache der Spender

Es wurde getestet, ob die Spender-Todesursachen generell einen Einfluss auf das Überleben der Empfänger haben. In Gruppe CV verstarben 8,61 % ( $n = 21$ ), in Gruppe T 5,3 % ( $n = 6$ ), in Gruppe A 20,0 % ( $n = 5$ ) und in Gruppe SO 0 % der Empfänger. Im Chi-Quadrat-Test nach Pearson ergab sich mit einem Wert von  $p = 0,084$  hierfür keine eindeutige statistische Signifikanz (s. Abb. 26).



**Abbildung 26:** Balkendiagramm zum Vergleich des Patientenüberlebens in Abhängigkeit von den Todesursachen Anoxie, zerebrovaskuläre Todesursache, Trauma und sonstige Todesursachen der Spender

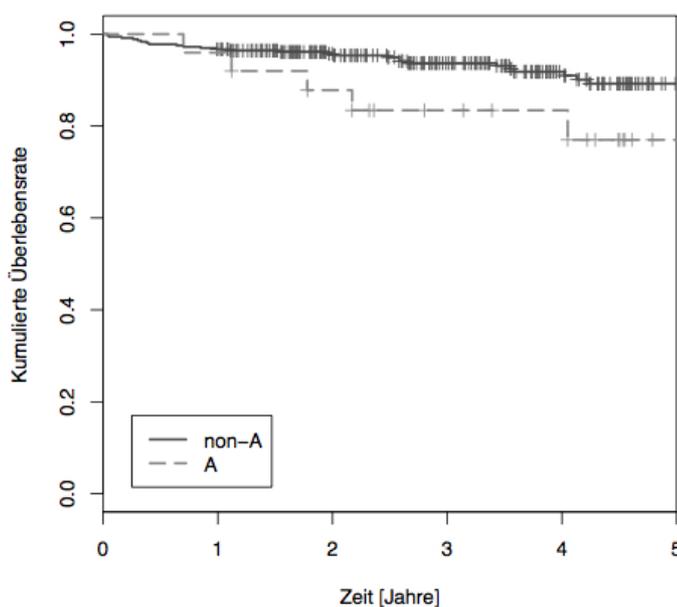
Die 5-JÜW betrug für Gruppe CV 86,4 %, für Gruppe T 93,4 % und für Gruppe A 77,0 %. In der zugehörigen Kaplan-Meier-Kurve sind diese Unterschiede bereits nach 2 Jahren gut zu erkennen und vergrößern sich bis zum Ende der Beobachtungszeit (s. Abb. 27). Der zugehörige Log-Rank-Test zeigt diesbezüglich keine statistische Signifikanz ( $p = 0,12$ ).



**Abbildung 27:** Kaplan-Meier-Kurve zum Patientenüberleben in Abhängigkeit von der Todesursache der Spender

#### 4.8.2.1 Patientenüberleben unter besonderer Beachtung der Todesursache Anoxie

In den Subanalysen der einzelnen Todesursache-Gruppen zeigt sich lediglich die Todesursache Anoxie (Gruppe A) als statistisch signifikanter Einflussfaktor auf das Patientenüberleben. In dieser Gruppe verstarben 20 % (n = 5), während in allen anderen Gruppen zusammengenommen 7,4 % (n = 27) der Empfänger verstarben. Die 5-JÜW betrug 77 % vs. 89 % (Chi-Quadrat-Test nach Pearson – OR = 3,12; p = 0,07, Log-Rank-Test – p = 0,07). In der zugehörigen Kaplan-Meier-Schätzung ist das zunehmende Auseinanderweichen der Überlebenswahrscheinlichkeiten der Gruppen deutlich zu erkennen (s. Abb. 28).



**Abbildung 28:** Kaplan-Meier-Kurve zum Patientenüberleben in Abhängigkeit von der Todesursache Anoxie (Gruppe A)

In der multivariaten Cox-Regressions-Analyse unter Einbeziehung von (weiblichem) Empfängergeschlecht (HR = 0,56; KI: 0,27-1,17; p = 0,12) und Empfängeralter (HR = 1,04; KI: 1,01-1,08; p = 0,01) zeigt sich diese Todesursache als unabhängig negativer Einflussfaktor mit einem mehr als 3-fach erhöhten Risiko für Tod des Patienten innerhalb des Beobachtungszeitraumes (HR = 3,57; CR: 1,32-9,67; p = 0,01). (Bzgl. der Ergebnisse der weiteren multivariaten (Sub-)Analysen wird auf Tabelle 14 verwiesen.)

#### 4.9 Risikofaktoren der Spender und Hepatitisinfektion

Für die 392 (Patientenüberleben) bzw. 385 (Transplantatüberleben) in die Analyse eingegangenen Empfänger postmortal gespendeter Organe wurde ermittelt, ob das jeweilige Organ von Spendern mit den folgenden Risikofaktoren stammte: Nikotin 16 = 4,1 % bzw. 4,2 %; Alkohol 25 = 6,4 % bzw. 6,5 %; Diabetes Mellitus 10 = 2,5 % bzw. 2,6 %; kardiale Vorerkrankungen 18 = 4,6 % bzw. 4,7 %; Arteriosklerose 28 bzw. 27 = 7,1 % bzw. 7,0 %; arterieller Hypertonus 46 bzw. 44 = 11,7 % bzw. 11,4 %. Für Lebendspenden wurden diese Risikofaktoren nicht erfasst (s. Tab. 11).

Risikofaktor (RF)	Gesamtzahl	RF ja (%)	RF nein (%)
Nikotin	392	16 (4,1)	376 (95,9)
Alkohol	392	25 (6,4)	367 (93,6)
Diabetes Mellitus	392	10 (2,5)	382 (97,5)
Kardiale Vorerkrankung	391	18 (4,6)	373 (95,4)
Arteriosklerose	392	28 (7,1)	364 (92,9)
Arterieller Hypertonus	392	46 (11,7)	346 (88,3)

**Tabelle 11:** Verteilung der Spender-Risikofaktoren (aus der Analyse des Patientenüberlebens)

Bei 386 Spendern bzw. 380 Organen wurde post mortem erfasst, ob eine Hepatitis-C-Infektion vorlag (HCV = 14 = 3,6 % bzw. 3,7 %). Für 381 bzw. 375 der Spenden wurde erfasst, ob eine Hepatitis-B-Infektion (HBV = 6 = 1,6 %) vorlag (s. Tab. 12).

Hepatitis	Gesamtzahl	Hepatitis ja (%)	Hepatitis nein (%)
HBV	381	6 (1,6)	375 (98,4)
HCV	386	14 (3,6)	372 (96,4)

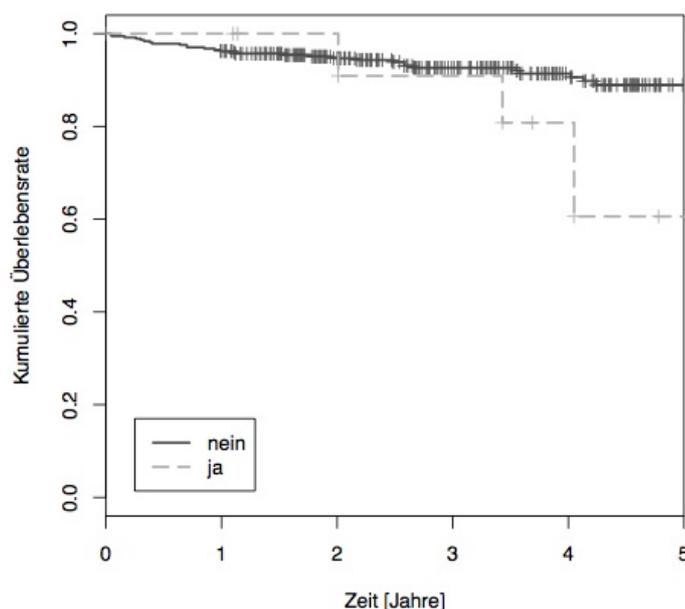
**Tabelle 12:** Verteilung der Spender-Hepatitisinfektionen (aus der Analyse des Patientenüberlebens)

#### **4.9.1 Transplantatüberleben in Abhängigkeit von Risikofaktoren der Spender und Hepatitisinfektion**

Die einzelnen erhobenen Risikofaktoren hatten weder univariat noch in der multivariaten Analyse signifikanten Einfluss auf das Transplantatüberleben. (s. Tab. 13) Auch der HCV-/HBV-Status erwies sich nicht als signifikanter Einflussfaktor auf das Transplantatüberleben (s. Tab. 13). Unter Einbeziehung des Empfänger- und Spenderalters in der multivariaten Cox-Regression zeigte sich jedoch in sämtlichen Untersuchungen das Spenderalter als unabhängiger Einflussfaktor ( $HR \approx 1,02$ ;  $p \approx 0,02 - 0,05$ ).

#### **4.9.2 Patientenüberleben in Abhängigkeit von Risikofaktoren der Spender und Hepatitisinfektion**

Die einzelnen erhobenen Risikofaktoren der Spender hatten weder uni- noch multivariat einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Überleben der Empfänger (s. Tab. 14). Das Empfängeralter zeigte sich aber in allen multivariaten Untersuchungen als unabhängiger Einflussfaktor auf das Patientenüberleben. Unter den Empfängern eines Organs einer HCV-infizierten Spende verstarben 21,43 % ( $n = 3$ ), während unter den restlichen Empfängern lediglich 8,07 % ( $n = 30$ ) verstarben ( $OR = 3,1$ ; Chi-Quadrat-Test nach Pearson –  $p = 0,21$ ). Die 5-JÜW betrug hierbei für Empfänger eines HCV-infizierten Organs 60,6 % vs. 88,9 % für Empfänger eines nicht infizierten Organs. Die Überlebenschancen der Gruppen zeigte sich im Log-Rank-Test mit  $p = 0,13$  als statistisch nicht signifikant unterschiedlich (s. Abb. 29).



**Abbildung 29:** Kaplan-Meier-Kurve zur Abhängigkeit des Patientenüberlebens von HCV-Infektion der Spender

Nach Adjustierung um Empfänger- (HR = 1,037; KI: 1,0-1,07;  $p = 0,036$ ) und Spenderalter (HR = 1,007; KI: 0,98-1,03;  $p = 0,53$ ) erwies sich die HCV-Infektion der Spender als ein Faktor mit der Tendenz zu statistisch signifikantem Einfluss auf das Patientenüberleben mit einem mehr als dreifach erhöhten Risiko innerhalb des Beobachtungszeitraumes zu versterben (HR = 3,25; KI: 0,96-10,94;  $p = 0,058$ ). Der Einflussfaktor Spender-HBV-Infektion hatte weder uni- noch multivariat signifikanten Einfluss auf das Patientenüberleben (s. Tab. 14).

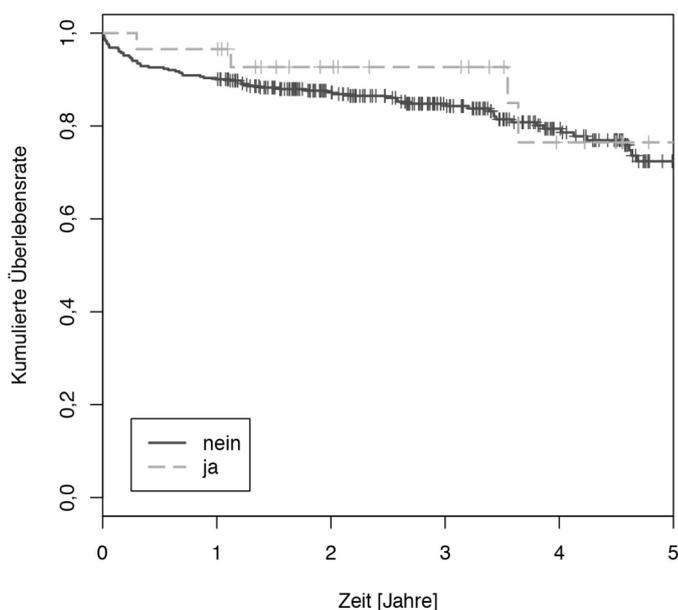
## 4.10 Asystole Phasen der Spender

Für 388 (Analyse des Patientenüberlebens) bzw. 381 (Analyse des Transplantatüberlebens) der postmortalen Spender wurde erfasst, ob sie vor Organentnahme eine Asystolie (> 10 min) durchgemacht hatten. Für 29 Spender in der Analyse zum Transplantatüberleben (7,61 %) bzw. 28 Spender in der Analyse zum Patientenüberleben (7,89 %) war dies der Fall.

### 4.10.1 Transplantatüberleben in Abhängigkeit von asystolen Phasen der Spender

Von den 29 Empfängern, die ein Organ erhalten hatten welches von postmortalen Spendern stammte die vor der Organentnahme eine Asystolie (> 10 min) erlitten hatten,

verzeichneten vier (13,8 %) ein Transplantatversagen. Von der Vergleichsgruppe ( $n = 352 - 92,39\%$ ) erlitten 70 (19,9 %) ein Transplantatversagen (Chi-Quadrat-Test nach Pearson - OR = 0,65;  $p = 0,58$ ). Die 5-JÜW der Organe der Asystoliegruppe war mit 77 % besser als die der Vergleichsgruppe mit 72 %, ohne jedoch im Log-Rank-Test ( $p = 0,56$ ) eine statistische Signifikanz erreichen (s. Abb. 30).

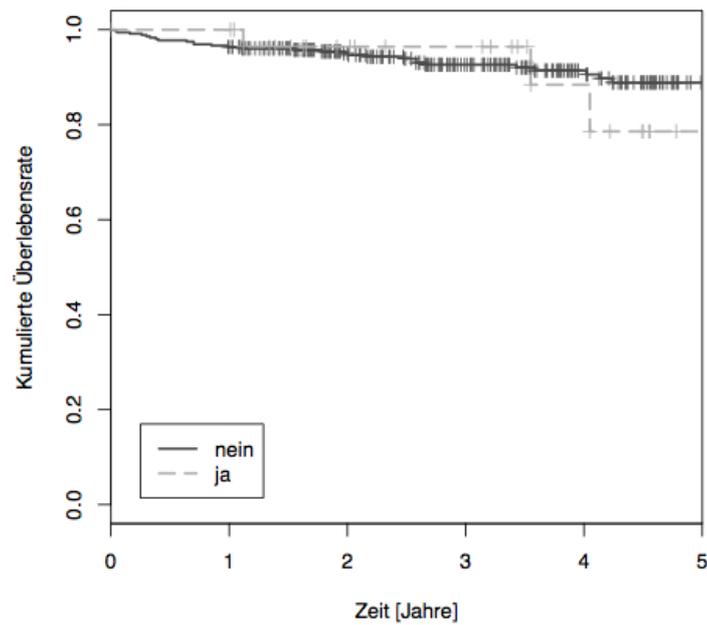


**Abbildung 30:** Kaplan-Meier-Kurve zur Abhängigkeit des Transplantatüberlebens von Spenderasystolie

Auch in der multivariaten Analyse nach Adjustierung um (weibliches) Empfänger-geschlecht (HR = 0,76; KI: 0,47-1,21;  $p = 0,25$ ) und -alter (HR 1,01; KI: 0,99-1,03;  $p = 0,23$ ) ergab sich diesbezüglich kein signifikantes Ergebnis (HR = 0,85; KI: 0,31-2,37;  $p = 0,76$ ). Asystole Phasen der Spender zeigen somit keinen signifikanten Einfluss auf das Transplantatüberleben.

#### 4.10.2 Patientenüberleben in Abhängigkeit von asystolen Phasen der Spender

Unter den 388 in die Analyse eingegangenen postmortal gespendeten Organen stammten 28 von Spendern, die vor ihrem Tod eine Asystolie (> 10 min) erlitten hatten. Unter den verstorbenen Empfängern eines postmortal gespendeten Organs erhielten 3 (9,68 %) ein solches Organ. Statistisch war diese Beobachtung nicht signifikant (Chi-Quadrat-Test nach Pearson – OR = 1,17;  $p = 1$ ; Log-Rank-Test –  $p = 0,67$ ) (s. Abb. 31).



**Abbildung 31:** Kaplan-Meier-Kurve zur Abhängigkeit des Patientenüberlebens von der Spenderasystolie

Nach multivariater Testung zeigte sich weder das (weibliche) Empfängergeschlecht (HR = 0,56; KI: 0,27-1,16;  $p = 0,12$ ) noch die Asystolie der Spender (HR = 1,96; KI: 0,58-6,65;  $p = 0,28$ ) als unabhängige Einflussgröße, während das Empfängeralter (HR = 1,039; KI: 1,01-1,07;  $p = 0,013$ ) ein statistisch signifikanter, unabhängiger Einflussfaktor auf das Patientenüberleben darstellt. Asystole Phasen der Spender zeigen somit keinen signifikanten Einfluss auf das Patientenüberleben.

## 4.11 Tabellarische Übersicht

### 4.11.1 Transplantatüberleben

<b>Einflussfaktoren</b>	<b>Hazard Ratio</b>	<b>p-Wert</b>
Spender-Alter	1,02	0,017
Spender-Geschlecht	0,94 (w), 1,06 (m)	0,79
Geschlechtergleichheit/-ungleichheit	1,02 (Gleichheit) 0,98 (Ungleichheit)	0,93
EmSw	1,14	0,60
EwSm	0,82	0,49
EwSw	0,78	0,38
EmSm	1,25	0,35
Spender-BMI	1,02	0,45
Spendetypus	0,55 (Lebendspende) 1,82 (postmortale Spende)	0,096
Todesursache Anoxie	1,38	0,46
Todesursache zerebrovaskulär	1,16	0,54
Todesursache traumatisch	0,86	0,58
Spender-Nikotinabusus	1,17	0,79
Spender-Alkoholkonsum	1,34	0,50
Spender-Diabetes	0,45	0,44
Spender-Kardiale Vorerkrankungen	0,55	0,41
Spender-Arteriosklerose	0,46	0,19
Spender-Hypertonus	0,56	0,22
Spender-HBV	2,52	0,20
Spender-HCV	1,51	0,43
Spender-Asystolie	0,85	0,76

**Tabelle 13:** Ergebnisse der Cox-Regressions-Analysen zu Transplantatüberleben adjustiert um Empfängeralter und/oder Spender- und/oder Empfängergeschlecht

#### 4.11.2 Patientenüberleben

Einflussfaktoren	Hazard Ratio	p-Wert
Spender-Alter	1,02	0,10
Spender-Geschlecht	1,54 (w), 0,65 (m)	0,19
Geschlechtergleichheit/-ungleichheit	0,79 (Gleichheit) 1,27 (Ungleichheit)	0,47
EmSw	2,15	0,02
EwSm	0,49	0,15
EwSw	0,74	0,47
EmSm	0,97	0,93
Spender-BMI	1,03	0,44
Spendetypus	1,13 (Lebendspende) 0,88 (postmortale Spende)	0,77
Todesursache Anoxie	3,57	0,01
Todesursache zerebrovaskulär	1,2	0,63
Todesursache traumatisch	0,51	0,14
Spender-Nikotinabusus	0,96	0,97
Spender-Alkoholkonsum	2,42	0,10
Spender-Diabetes	5,344e <sup>-08</sup>	0,99
Spender-Kardiale Vorerkrankungen	2,561e <sup>-08</sup>	0,99
Spender-Arteriosklerose	0,31	0,26
Spender-Hypertonus	0,47	0,30
Spender-HBV	2,77	0,32
Spender-HCV	3,17	0,062
Spender-Asystolie	1,97	0,28

**Tabelle 14:** Ergebnisse der Cox-Regressions-Analysen zu Patientenüberleben adjustiert um Empfängeralter und/oder Spender- und/oder Empfänger-geschlecht

## 5 Diskussion

In der vorliegenden retrospektiven Studie wurde untersucht, welchen Einfluss nichtimmunologische spenderassoziierte Faktoren auf den Erfolg von Nierentransplantationen haben. Grundlage der Überlegungen war, inwiefern und wie weit man in Anbetracht des herrschenden Spendermangels steigenden Transplantationszahlen mit zunehmenden Transplantationen von Spendernieren mit erweiterten Kriterien begegnen kann, was dies für die Patienten bedeutet, welche Einflussfaktoren dabei eine Rolle spielen und wie demzufolge das Transplantationsmanagement zu verbessern wäre. Es ist zu beachten, dass bereits zwei Dissertationen zum selben Patientenkollektiv und Beobachtungszeitraum veröffentlicht wurden. So existiert bereits eine Arbeit zur Analyse der nicht-immunologischen Empfängerfaktoren Alter, Geschlecht, BMI, Vorerkrankungen (Herz-Kreislauferkrankungen, Hypertonus, Fettstoffwechselstörungen), Grunderkrankung, periphere Neuropathie und sekundärer Hyperparathyreoidismus [66]. Eine weitere Arbeit beschreibt die Organspendeprozedur unter besonderer Berücksichtigung immunologischer Aspekte (Operationsvolumen, Konservierungslösung, BMI-Match, Altersmatch, Perfusionsqualität, kalte Ischämiezeit, CMV-Match, AB0-Blutgruppen-Kompatibilität, präformierte Antikörper und Histo-Kompatibilität) [67]. Es wurden hierbei zum einen signifikante Einflüsse auf entweder Transplantat- und/oder Patientenüberleben für Empfängeralter, -geschlecht, kardiale Vorerkrankungen, Arteriosklerose, Dialyседauer und Glomerulonephritis und zum anderen signifikante Einflüsse auf das Transplantatüberleben für die kalte Ischämiezeit, die Peak-PRA (präformierte Antikörper) und drei Mismatches in der HLA-DR Subanalyse gefunden. Aufgrund der Kollektivgröße und der Anzahl der eingetretenen Ereignisse (Patientenversterben oder Organversagen) konnte in der Analyse der vorliegenden Arbeit der Vorgehensweise der Cox-Regressions-Analyse entsprechend nicht um all diese Einflussgrößen adjustiert werden. Eine mögliche Beeinflussung der multivariat nicht mitbetrachteten Einflussgrößen kann demzufolge nicht ausgeschlossen werden. Weitere nicht berücksichtigte Faktoren sind Teil einer noch ausstehenden Dissertation zum Thema der perioperativen Faktoren wie Induktions- und Erhaltungsimmunosuppression, warme Ischämiezeit, Operationsdauer, Komplikationen der Ureter- und Gefäßanastomosen, Reperfluсionsfluss und C-reaktives Protein.

## 5.1 Spenderalter

Das Alter der Spender wird allgemein als wichtiger Einflussfaktor auf verschiedene Outcomeparameter eingeschätzt. In zahlreichen vergleichenden Studien zeigt sich eine langsamere Funktionsaufnahme [28, 71, 72] „älterer“ gespendeter Organe bei zudem schlechterer Funktion (z.B. gemessen an Serumkreatininwerten) [72, 73] und in der Folge dann auch schlechterem Organ- [28, 72, 74–76] und teils auch Patientenüberleben [28, 71, 72, 74]. Naumovic et al. zeigten in einer kleinen retrospektiven Analyse, dass dieser Effekt teils abhängig von akuten Rejektionen (AR) zu sein scheint. So erwies sich das Outcome von Organen welche keine AR durchgemacht hatten zwischen Organen „junger“ und „alter“ Spender als vergleichbar [72]. Fuggle et al. zeigten in einer großen retrospektiven Studie mit 3142 Erstlebenspenden erneut, dass das Alter der Spender ein unabhängiger Einflussfaktor für schlechteres Patienten- und Organüberleben zu sein scheint. Es zeigte sich hier, dass insbesondere Organe von Spendern > 59 Lebensjahren einen negativen Einfluss haben [74]. Dies deckt sich grob mit den Beobachtungen des vorliegenden Kollektivs mit einem wenn auch nicht statistisch signifikanten best cut-off in der ROC von 58 Jahren für das Organ- und von 53 Jahren für das Patientenüberleben. De Fijter et al. zeigten zudem, dass das Spenderalter ein unabhängiger negativer Einflussfaktor für AR ist, was wiederum das Organüberleben negativ beeinflusst [75]. Grund hierfür scheint u.a. eine Verstärkte Immunantwort der Empfänger zu sein, ausgelöst durch Organe älterer Spender. In experimentellen Studien mit Ratten wurde dies v.a. für die frühen Phasen posttransplantationem bewiesen [77]. Pratschke et al. zeigten auch in einer prospektiven Studie, dass an menschlichen Nierentransplantations-Patienten von einer initial betonten Immunantwort insbesondere bei älteren Empfängern älterer Organe ausgegangen werden muss [78]. Zur Lösung dieses Problems wurde insbesondere über eine verstärkte/veränderte initiale Immunsuppression nachgedacht. Häufig wird das „Matching“ nach Alter als Einflussgröße diskutiert. In einigen Studien scheinen ein hohes Alter von Spender und Empfänger einen synergistisch negativen Effekt auf das Organüberleben zu haben [76, 79]. Andere Autoren bezweifeln diese Synergismen [28]. In der vorliegenden Arbeit wurde das Matching nach Alter nicht berücksichtigt. Aus dem gleichen Patientenkollektiv zum gleichen Beobachtungszeitraum wurde dies jedoch in der Dissertation von Dr. Henrik Berdel bearbeitet; es zeigten sich hier keine signifikanten Unterschiede bzgl. des Patienten- oder Or-

ganüberlebens [67]. In einer großen Studie durch Gill et al. mit 7006 Lebendspenden wiesen Organe älterer Lebendspender zwar einerseits schlechtere Organüberlebensraten als Organe jüngerer Lebendspender auf, im Vergleich mit SCD und ECD waren sie jedoch allzeit überlegen [80]. Diese Studie bezieht allerdings den Vergleich zwischen Lebend- und Leichenspende mit ein. Ein Vergleich, welcher in der vorliegenden Arbeit nicht gezogen wurde. Weitere große Studien belegen wiederum, dass v.a. in älteren Empfängern ältere Spenderorgane im Vergleich zu SCD und jüngeren Spenderorganen keine signifikanten Unterschiede bezogen auf das Transplantatüberleben zeigen [81, 82]. In der vorliegenden Arbeit konnte in der univariaten Testung für das Spenderalter kein signifikanter Einfluss auf das Patientenüberleben oder das Organüberleben festgestellt werden ( $p = 0,27$  bzw.  $p = 0,13$ ). Allerdings veränderte sich dies im Bezug auf das Organüberleben unter Einbeziehung des (weiblichen) Spendergeschlechtes in der multivariaten Testung ( $p = 0,017$ ). Bei einer HR von 1,02 jedoch mit relativ geringem Risikozuwachs. In der vorliegenden Arbeit wurde keine Unterscheidung der Altersgruppen vorgenommen, auch eine Testung bezüglich des „best cut-off“ wurde nicht durchgeführt. Letztlich wurde getestet, ob in der Gruppe der verstorbenen Empfänger bzw. in der Gruppe mit Transplantatversagen eine signifikant unterschiedliche Altersverteilung vorlag. Statistisch ausgleichende Effekte sind demnach hier nicht auszuschließen und könnten somit den negativen Effekt durch Organe älterer Spender verschleiern. Im Vergleich mit weiterer Dialyse wird die Transplantation „älterer“ Organe insgesamt v.a. unter Berücksichtigung strenger Auswahlkriterien und einer kurzen kalten Ischämiezeit ( $< 16$  Stunden), wie es z.B. im Sinne des „Eurotransplant-Senioren-Programmes“ praktiziert wird, als gute Möglichkeit angesehen den Spenderpool sinnvoll zu erweitern [80, 83]. Insgesamt stellt dies jedoch alle an einer Transplantation beteiligten Personen auch immer vor ein ethisches Problem, auch nach Betrachtung der positiven Aspekte. Überspitzt und vereinfacht gesagt ist die Vergabe vermeintlich „schlechterer“ Organe an Personen mit vermeintlich inhärent kürzerer Lebenserwartung ein ethisches Dilemma welches neben allen medizinisch-klinischen Aspekten weiter zu diskutieren ist.

## 5.2 Spendergeschlecht und Geschlechterkombination (Gender Matching)

Als wichtiger Einflussparameter v.a. auf das Patientenüberleben zeigte sich das Spendergeschlecht so wie die Geschlechterkombination zwischen Empfänger und Spender. Empfänger von Organen weiblicher Spender hatten, wenn auch nicht signifikant, so doch durchweg schlechtere Patientenüberlebenschancen als Empfänger männlicher Organe ( $p = 0,19$ ). Für das Transplantatüberleben konnte kein vergleichbares Ergebnis erhoben werden ( $p = 0,79$ ). Dieser Effekt wurde bezüglich des Patientenüberlebens besonders relevant unter Berücksichtigung des Empfängergeschlechtes. Männliche Empfänger weiblicher Organe hatten im Vergleich zu allen anderen möglichen Kombinationen eine signifikant schlechtere Patientenüberlebenschance, welche sich auch nach multivariater Adjustierung um Empfänger- und Spenderalter deutlich zeigte ( $p = 0,02$ ). Mit einer HR von 2,14 war das Risiko im Beobachtungszeitraum zu versterben verdoppelt. Für das Transplantatüberleben konnte für keine der möglichen Geschlechterkombinationen ein signifikantes Ergebnis erhoben werden. Den negativsten Einfluss scheint hier, wenn auch nicht signifikant, die Geschlechterkombination männlicher Empfänger männlicher Spender zu haben ( $p = 0,35$ ). Die Beobachtung eines schlechteren Outcome für die Geschlechterpaarung EmSw deckt sich mit vergleichbaren Studien (Patientenüberleben [84], Nierenfunktion [85]) als auch mit Untersuchungen von sehr großen Patientenkollektiven wie z.B. der Studie von Zeier, Döhler und Opelz aus dem Jahr 2002, welche auf einer retrospektiven Untersuchung von 464 Transplantationszentren in 49 Ländern basiert [55]. Auch systematische Reviews und Meta-Analysen kommen zu dem Ergebnis schlechterer Resultate für männliche Empfänger weiblicher Nieren [86]. Hier zeigte sich jedoch der Effekt v.a. beim Organüberleben. Das biologische Geschlecht wird allgemein als ein biologischer Faktor verstanden, welcher Unterschiede in Körperbau, Hormonhaushalt, der Immunabwehr und nicht zu vergessen den nach wie vor häufig unterschiedlichen sozialen Lebensbedingungen mit sich bringt. Als Erklärung für die beschriebenen Überlebensunterschiede bzgl. der Geschlechterkombinationen kann die häufig postulierte geringere Anzahl an Nephronen weiblicher Nieren herangezogen werden. Man verwendet hierfür den Begriff „Nephron underdosing“ [87, 88]. Diese These ist jedoch sehr umstritten. U.a. wurde die Annahme, dass Männer im Durchschnitt größere und schwerere Nieren besitzen letztendlich wi-

derlegt, wenn man sie in Bezug zur Körperoberfläche setzt [89]. Zudem scheinen Nieren beider Geschlechter gleich viele Glomeruli zu besitzen [90]. Zum Teil wird auch postuliert, dass sich transplantierte Nieren an die Bedürfnisse der Empfänger anpassen und ein Größen-Mismatch ausgleichen [91]. Trotzdem kann man die im Durchschnitt häufiger auftretende Diskrepanz zwischen Spender- und Empfängernierengröße unterschiedlichen Geschlechts zumindest als eine mögliche Erklärung für die beschriebenen Ergebnisse heranziehen [87, 88] (siehe hierzu auch 5.3 Spender-BMI). Da ähnliche Ergebnisse jedoch auch bei anderen Organtransplantationen (z.B. Leber [55, 92] und Herz [93]) auftreten ist davon auszugehen, dass weitere nierenunspezifische Faktoren dafür mitverantwortlich sein müssen. Es werden daher auf der einen Seite geschlechtsspezifische, immunologische Variablen diskutiert, zum anderen gerät der Einfluss von Geschlechtshormonen zunehmend in den Fokus. Frauen scheinen beispielsweise mehr HLA-Antigene als Männer zu exprimieren [94, 95]. Zudem wurde in verschiedenen Tierversuchen belegt, dass Sexualhormone einen deutlichen Effekt auf die Organfunktion und das Organüberleben nach Transplantation haben [96, 97]. Unter anderem scheint es in experimentellen Studien-Belege dafür zu geben, dass Östrogen eine protektive Wirkung gegen das Fortschreiten chronischer Rejektionen in Nierentransplantationen bei Ratten hat [98], während Testosteron einen negativen Einfluss auf chronische Transplantatnephropathie zu haben scheint [99]. Allerdings wurde dies bislang nur im Bezug auf die Sexualhormoneinwirkung im Organempfänger getestet. Es ist jedoch bekannt, dass Sexualhormone die Zellen des Gefäßendothels beeinflussen und somit auch einen der wichtigsten Angriffspunkte für die Erkennung und Abstoßung der gespendeten Organe [100]. Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass das biologische Geschlecht ein wichtiger Einflussfaktor für das Ergebnis einer (Nieren-) Transplantation zu sein scheint. Die Gründe hierfür sind mannigfaltig und letztendlich nicht abschließend geklärt. Demzufolge sind abschließende Schlussfolgerungen diesbezüglich noch nicht möglich. Es scheint sinnvoll den Faktor Geschlecht auch in der Vergabe der Organe mit ein zu beziehen. Insbesondere die Geschlechterkombination sollte dabei vermehrt in den Fokus gelangen. Weitere große und v.a. auch experimentelle Studien sind jedoch notwendig. Im vorliegenden Patientenkollektiv wäre es interessant die Auswirkung des Geschlechtes und der Geschlechterkombination auf Transplantat- und Patientenüberleben nach 10 Jahren Beobachtungszeitraum zu untersuchen. Des Weiteren könnte der Fokus auf Rejektionen als weiteren Outcome-Parameter wichtige Erkenntnisse über den Einfluss des Geschlechts auf den Erfolg von

nisse über den Einfluss des Geschlechts auf den Erfolg von Nierentransplantationen bringen.

### **5.3 Spender-BMI**

Allgemein wird angenommen, dass Übergewicht und Adipositas häufig mit einigen Komorbiditäten, wie zum Beispiel Arteriosklerose, Diabetes und arterieller Hypertonus verbunden sind bzw. diese bedingen. Diese Komorbiditäten tragen zu Gefäßschäden an der Niere bei (siehe auch 5.6 Risikofaktoren der Spender und Hepatitisinfektion). Zudem haben Übergewicht und Adipositas auch direkt Einfluss auf die Entstehung von Proteinurie, glomerulären Erkrankungen und damit letztlich auf die Entstehung von Niereninsuffizienz und -versagen [101, 102]. Organe von übergewichtigen Spendern stehen daher unter dem Verdacht zu schlechteren Transplantationsergebnissen zu führen. In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, ob der BMI der Spender einen Einfluss auf das Transplantat- und Patientenüberleben hat. Es konnten dafür weder univariat noch multivariat signifikante Ergebnisse erhoben werden. Zahlreiche Studien zu diesem Thema kommen zu ähnlichen Ergebnissen selbst bei der Untersuchung krankhaft übergewichtiger Spender (BMI > 35) [84, 103]. Andere Arbeiten wiederum postulieren die signifikante Einflussnahme von Organen übergewichtiger Spender auf den kurzzeitigen Erfolg einer Nierentransplantation [57, 58, 102]. So zeigten Reese et al. in einer großen retrospektiven Kohortenstudie mit 5304 Lebendspenden, dass es unter Empfängern sehr adipöser Spender signifikant häufiger zu verspäteter Organfunktionsaufnahme kam als in den Vergleichsgruppen. Die Organversagensrate und die Mortalität der verschiedenen Gruppen unterschieden sich jedoch auch hier nicht signifikant [57]. Letztlich werden diese negativen Effekte häufig mit der teils erschwerten Explantationsprozedur bei stark übergewichtigen Spendern erklärt, welche u.a. zu einem Anstieg der warmen Ischämiezeit führen kann [57, 102]. Das Ausbleiben noch deutlicherer negativer Effekte wiederum sehen zahlreiche Autoren in der proportional größeren GFR der zudem größeren Nieren übergewichtiger Spender begründet [102, 104]. Eine erhöhte Nephronmasse wird hierbei als ein positiv prädiktiver Einflussfaktor auf das Transplantations-Ergebnis angenommen [105, 106]. Letztlich scheint eine erhöhte Nierenmasse mit verbesserter Nierenfunktion nach Transplantation zu korrelieren. Die Nierenmasse wiederum korreliert mit Spender-BMI und Geschlecht [69] (siehe hierzu auch 5.2 Spendergeschlecht und Geschlechterkombination). Dementsprechend zeigten Goldberg et al.

2010, dass ein BMI-Mismatching zwischen Empfänger und Spender ein unabhängiger Risikofaktor für Organverlust ist. Insbesondere Empfänger deutlich kleinerer Spendernieren zeigen höhere Organverlustraten [87]. In dieser Studie und auch in weiteren großen Studien mit Nachweis des negativen Einflusses des Mismatches zwischen Empfänger und Spender wurde jedoch nicht der BMI als mögliches Korrelat zur Nephronmasse sondern die sogenannte Body surface area (BSA) benutzt [106, 107]. In der vorliegenden Arbeit wurde das Matching für den Spender-BMI nicht berücksichtigt. Aus gleichem Patientenkollektiv und gleichem Beobachtungszeitraum wurde dies jedoch in der Dissertation von Dr. Henrik Berdel bearbeitet. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bzgl. des Patienten- oder Organüberlebens [67]. In Anbetracht der vorliegenden Analyse ist zu berücksichtigen, dass ein eindeutiger Nachweis für die Korrelation zwischen BMI und Nephronmasse bislang nicht erbracht wurde. In der vorliegenden Arbeit fehlte zudem die isolierte Betrachtung unterschiedlicher BMI-Gruppen. Letztlich lässt sich sagen, dass der BMI der Spender am untersuchten Patientenkollektiv keinen Einfluss auf Patienten- oder Transplantatüberleben hatte.

#### **5.4 Spendetypus**

Im Allgemeinen wird in der gängigen Literatur für Lebendspenden aufgrund verschiedener Faktoren von besseren Ergebnissen als für postmortale Spenden ausgegangen. Da der Eingriff gut planbar ist, ergeben sich optimale Bedingungen für die Operation und eine wesentlich kürzere kalte Ischämiezeit. Dies hat zur Folge, dass ischämisch bedingte Reperfusionsschäden minimiert werden können. Es ist zudem bekannt, dass die Schäden, welche ein Organ durch Ischämie und Reperfusion erleiden kann, mit Eintreten des Hirntodes bereits beginnen [108]. Für Lebendspender wird üblicherweise angenommen, dass sie eine normale Nierenfunktion aufweisen. Zudem kann aufgrund der guten Planbarkeit im Bezug auf HLA-Kompatibilität eine besonders gut geeignete Niere ausgewählt werden. Des Weiteren erfolgen Transplantationen nach Lebendspende für gewöhnlich präemptiv, so dass Empfänger meist wesentlich kürzer unter den einschneidenden Folgen einer Niereninsuffizienz und der Dialyse zu leiden haben. In der vorliegenden Arbeit konnte kein signifikanter Unterschied zwischen Lebend- und Postmortalspende für die Überlebenswahrscheinlichkeit bezogen auf das Patientenüberleben ( $p = 0,77$ ) festgestellt werden. Bei Betrachtung des Transplantatüberlebens zeigten Empfänger einer Lebendspende in der univariaten Testung eine signifikant bes-

sere Überlebenswahrscheinlichkeit ( $p = 0,049$ ). Auch multivariat ergaben sich deutliche Unterschiede jedoch ohne eindeutig statistisch signifikantes Niveau zu erreichen ( $HR = 0,59$ ;  $p = 0,096$ ). Vergleicht man dies mit Arbeiten anderer Forschungsgruppen, so finden sich ähnliche Ergebnisse. Während Ahmad et al. in ihrer Analyse bei Betrachtung des Patienten- und Transplantatüberlebens aber auch der berechneten GFR und der Anzahl akuter Rejektionen keine signifikanten Unterschiede zwischen postmortalen und Lebendspenden ausmachen konnten [109] zeigten Matas et al. 2008 in einer großen Retrospektiven Studie mit über 2000 analysierten Nierentransplantationen und einem Beobachtungszeitraum von 20 bzw. 23 Jahren, dass für Empfänger einer Leichenspende auch nach zehn Jahren mit funktionierendem Organ ein signifikant erhöhtes Risiko für Versterben oder Organverlust besteht [110]. Eine Analyse von Lee et al. aus dem Jahr 2010 zeigte wiederum lediglich ein signifikant besseres Transplantatüberleben in den ersten fünf Jahren posttransplantationem für Empfänger von Lebendspenden. Allerdings konnte unter Organen, welche 5 Jahre überlebt hatten kein signifikanter Unterschied bzgl. Überleben oder Serumkreatininlevel nach 5 bzw. 10 Jahren festgestellt werden [24]. Naderi et al. fanden vergleichbare Ergebnisse [23]. Auch die „Lebensqualität“ scheint sich nach Lebendnierenspende schneller zu verbessern als bei postmortalen Spenden [111]. Als Gründe für diese Beobachtungen werden im Allgemeinen wie bereits beschrieben eine kürzere KIZ und bessere Organqualität für die lebend gespendeten Organe so wie die präemptive Vorgehensweise in der Transplantation von Lebendspenden angenommen. In einer Studie von Yazbek et al. zum Vergleich kardiovaskulärer Erkrankungen zwischen Lebend- und Postmortalspenden aus dem Jahre 2012 ließen sich bereits in den ersten Monaten nach Transplantation signifikante Unterschiede für kardiovaskuläre Erkrankungen (Linksherzhypertrophy, Koronarverkalkung, Herzrhythmusstörungen) zwischen Empfängern von Lebend- und Leichenspenden feststellen, was letztlich v.a. auf die längere Erkrankungsdauer und meist länger Dialysezeit vor postmortalen Spenden zurückzuführen ist. Die zeitliche Spanne zwischen Feststellung des Hirntodes und dem Beginn der KIZ scheint bislang nicht als ein eindeutig beeinflussender Faktor für das Organüberleben oder die Funktion nach Transplantation bewiesen [112, 113]. Auf histologisch-zellulärer Ebene sind zahlreiche Gründe bzgl. der kritischen Rolle des Endothels und dessen Dysfunktion nach Hirntod bekannt [114–116]. Insbesondere eine systemisch inflammatorische Immunantwort welche dann zur Infiltration parenchymatöser Organe durch verschiedene Abwehrzellen

und einer erhöhten Cytokinkonzentration führt („Cytokine storm“) wird für eine verschlechterte Organfunktion dieser Organe verantwortlich gemacht [115]. Pratschke et al. postulierten diesbezüglich den Einfluss der erhöhten Transkription von Cytokinen in Organen von hirntoten Spendern [117]. Auch die Rolle des Peptidhormones Resistin scheint hierbei sehr interessant zu sein [118]. Eine weitere immunologische Erklärung mit voraussichtlich therapeutischer Relevanz ist die Aktivierung der Komplementkaskade. So zeigen Organe von „idealen“ (junges Alter, unauffällige Histologie) postmortalen Spendern bereits vor der Reperfusion eine erhöhte Expression von Komplement-Genen verglichen mit lebend gespendeten Nieren [119]. Dieser Unterschied korreliert wiederum einerseits mit Phänomenen der Peritransplantationsphase wie z.B. der KIZ und dem Tod der Spender und andererseits in der Folge mit der Funktion des Organs selbst. Es scheint, dass nach der Aktivierung der Komplement-Kaskade verschiedenen immunologischen Mechanismen aktiviert werden, welche zu chronischer Organabstoßung führen können [120]. Die medikamentöse Blockade der Komplement-Kaskade z.B. durch das Präparat Eculizumab (monoklonaler Antikörper, C5-Blockade) ist eine neue therapeutische Möglichkeit zur Verbesserung der Versorgung nach Nierentransplantation. Erste Studien scheinen vielversprechend [120, 121]. Experimentelle Studien an Rattenmodellen legen nahe, dass der Einsatz von Nitriten ebenfalls das Ergebnis nach Nierentransplantation von hirntoten Spendern verbessern kann [122]. Um diese Ansatzpunkte jedoch grundlegend bewerten zu können, sind noch zahlreiche experimentelle und im Bezug auf Eculizumab auch klinische Studien nötig. Im Jahr 2013 betrug der Anteil der Lebendspenden an der Nierentransplantation in der Bundesrepublik 31,9 % (n = 725) [11]. Im Untersuchungszeitraum wurden durchschnittlich 18,14 % (Minimum 16,1 % - 2003 und Maximum 19,8 % - 2004) der Nierentransplantationen mit Organen von Lebendspendern durchgeführt [123]. Das Virchow-Klinikum Berlin lag demzufolge mit einem Anteil von 19,75 % Lebendspenden deutlich über dem Bundesdurchschnitt [124]. Das Virchow-Klinikum ist eines der größten Transplantationszentren der BRD und stellt neben der regulären Patientenversorgung sehr hohe Ansprüche an die Forschung. Hier erfolgt die Behandlung von Patienten und die Transplantation von Organen, welche so in kleineren Zentren nicht behandelt werden könnten. Daher erfolgen im Virchow-Klinikum häufiger komplizierte Transplantationen (erschwerter Spender-Empfängerkonstellationen - wie z.B. Konstellationen mit Gewebeunverträglichkeit oder Blutgruppeninkompatibilität) als in anderen Zentren. Dies stellt ein potentielles Bias in

der vorliegenden Analyse dar, da diesbezüglich keine Unterscheidungen innerhalb der „Lebendspende-Gruppe“ getroffen wurden. Es wird jedoch insgesamt deutlich, dass die Lebendnierenspende unter alleiniger Betrachtung der Empfänger einen Vorteil gegenüber der postmortalen Spende bietet. Eine ethische Debatte über den in der BRD verbotenen „kreuzweisen“ Tausch oder gar Nierenspendeketten zur Erweiterung des Lebendspendepools scheint überfällig. Es bleibt jedoch zu beachten, dass Nachteile der postmortalen Spende aufgrund der verbesserten postoperativen und immunsuppressiven Therapie in den letzten Jahren zurückgegangen sind und voraussichtlich aufgrund neuer medikamentöser Therapieoptionen auch weiter zurückgehen werden.

## **5.5 Todesursache der Spender**

Der Unterschied in den Ergebnissen von Transplantationen nach Lebend- und postmortalen Spenden wurde wiederholt untersucht. Verschiedene pathophysiologische Veränderungen nach Hirnverletzung und -tod, welche die Funktion und letztlich auch das Überleben von verschiedenen transplantierten Organen beeinflussen, sind bekannt [114, 115, 120, 125] (siehe hierzu auch 5.4 Spendetypus). Die Ursachen für den Hirntod eines Spenders sind jedoch sehr verschieden, so dass auch die konsekutiven Schäden welche dann Einfluss auf das Ergebnis der Transplantation haben sehr unterschiedlich sein könnten. In einer großen retrospektive Analyse von 86000 Organspenden bezüglich Todesursache und deren Einfluss auf das Outcome bei Herz-, Nieren-, Leber- und Lungentransplantation gespeist aus der UNOS-Datenbank zeigten sich univariat für sämtliche Organe schlechtere Organüberlebensraten bei Schlaganfall als Todesursache. Für Herz, Niere und Leber konnten diese Unterschiede auch nach multivariater Testung und Adjustierung u.a. um Alter, Geschlecht, Diabetes Mellitus, Nikotinkonsum und arterieller Hypertonus, wenn auch weniger ausgeprägt, bestätigt werden. Anoxie als Todesursache wiederum schien im Vergleich mit SHT und Schlaganfall protektiven Einfluss auf die Rejektionsrate zu haben [61], in dieser Studie jedoch nicht signifikant für die Nierentransplantation. Zahlreiche Studien beschränken sich auf den Vergleich von traumatischen und atraumatischen bzw. zerebrovaskulären Todesursachen. Es zeigt sich diesbezüglich wiederholt, dass zerebrovaskuläre Todesursachen mit schlechteren Transplantationsergebnissen im Vergleich zu traumatischen Todesursachen einhergehen. Sowohl im Bezug auf die Organfunktion [62,84,126,127] als auch auf das Überleben [29,53,62,128]. Pérez-Gutiérrez et al. zeigten hierbei, dass der Hirntod mit

vaskulärer Ursache ein Risikofaktor für verspätete Organfunktionsaufnahme ist, diese wiederum korreliert negativ mit dem Patientenüberleben [127]. In den Analysen der vorliegenden Arbeit zeigten sich weder zerebrovaskuläre noch traumatische Todesursachen als statistisch signifikante Einflussfaktoren auf Patienten- oder Organüberleben. Es zeigte sich jedoch im Bezug auf beide „Outcome-Parameter“ bessere Überlebenschancen wenn der Spendertod nach Trauma eintrat, was den beschriebenen Ergebnissen anderer Studien entspricht. Anders als in der beschriebenen Analyse von Singhal et al. [51] erwies sich die Anoxie als Todesursache der Spender in der vorliegenden Arbeit als negativer Einflussfaktor sowohl auf Transplantat- als auch Patientenüberleben. Für letzteres konnte diesbezüglich multivariat ein statistisch signifikantes Ergebnis erhoben werden ( $p = 0,01$ ). Bei einer HR von 3,57 zeigte sich ein mehr als dreifach erhöhtes Risiko im Beobachtungszeitraum zu versterben. Eine mögliche Erklärung dafür - und damit auch Kritik an der vorgenommenen Analyse - ist die geringe Anzahl von untersuchten Fällen mit der Spendertodesursache Anoxie ( $n = 25$ ) als mögliche „Biasquelle“. Die Ursachen für das schlechtere „Outcome“ nach Spenden mit zerebrovaskuläre Todesursachen wird meist mit den typischen Komorbiditäten erklärt [61]. So sind die Spender dieser Gruppe wahrscheinlicher Raucher und leiden mit höherer Wahrscheinlichkeit an Bluthochdruck oder Diabetes Mellitus. Es ist zudem anzunehmen, dass Spender dieser Gruppe durchschnittlich älter sind als Spender, welche an einer Anoxie oder einem Trauma verstorben sind. In einigen Arbeiten zeigt sich der Effekt wie bereits beschrieben aber auch nach Adjustierung um diese Spendereigenschaften in multivariaten Analysen als unabhängiger Einflussfaktor. Es wird in der Folge z.B. massive Katecholaminfreisetzung nach intrakranieller Hämorrhagie (wie z.B. nach Schlaganfall) dafür verantwortlich gemacht [129], was jedoch für die Niere als transplantiertes Organ wiederum umstritten ist [130]. Weitere experimentelle Arbeiten zeigen, dass ein schneller intrakranieller Druckanstieg über erhöhte Expression von Oberflächenmolekülen und endothelialen Zelluntergang so wie vermehrte Cytokinfreisetzung auch zu verschlechterter Endothelfunktion und möglichem Verlust des Transplantates führen könnten [61, 116, 131]. Letztlich ist der Mechanismus über welchen der Einfluss der Todesart der Spender auf das Transplantat und den Erfolg der Transplantation zu erklären ist nicht geklärt. Die Trennschärfe zwischen den Erklärungsversuchen für den Unterschied zwischen Lebend- vs. Postmortalspende so wie zerebrovaskulärer vs. andere Todesursache ist sehr gering. Es zeigt sich hier, dass es an Grundlagenforschung

bzw. Ergebnissen zu diesem Thema mangelt. Die verschiedenen Todesursachen, deren direkte Auswirkungen – auf genetischer, molekularer, zellulärer und histologischer Ebene – auf die verschiedenen Organe des Menschen und somit letztlich deren Auswirkung auf die Ergebnisse von Transplantationen sind nicht geklärt. Demzufolge fehlen auch Ansatzpunkte um den statistisch nachgewiesenen negativen Auswirkungen für einige Todesarten entgegen zu wirken. In Anbetracht der hier vorliegenden Ergebnisse sollte die Spendertodesursache Anoxie vermehrt in den Fokus der wissenschaftlichen Betrachtung gelangen. In der klinischen Praxis lässt sich jedoch lediglich empfehlen, die Todesursache der Spender (zusammen mit anderen Spender- und Empfängereinflussfaktoren) bei Entscheidungen über spezifische Empfänger-Spender-Konstellationen mit zu berücksichtigen.

## **5.6 Risikofaktoren der Spender und Hepatitisinfektion**

Die Niere ist ein Organ, das aktiv an der Gestaltung und Regulation des Blutdruckes beteiligt ist und zudem empfindlich auf Blutdruckschwankungen reagiert. Das komplizierte Gefäßsystem der Niere ist durch erhöhten arteriellen Blutdruck besonders gefährdet Endothelschäden und die damit einhergehende Arteriosklerose zu erleiden. Ähnliches gilt für die gefäßschädigenden Einflussfaktoren Diabetes mellitus und Tabakkonsum. Daher sind besonders diese Risikofaktoren der Spender für „Outcome-Analysen“ interessant. In der Literatur gibt es diesbezüglich unterschiedliche Ergebnisse. Lee et al. belegten in ihrer Veröffentlichung im April 2010, dass für ihr Patientenkollektiv Bluthochdruck in der Krankengeschichte der Spender ein unabhängiger Risikofaktor für Organversagen ist [128]. Sheila M. Fraser et al. untersuchten 2010 das „Outcome“ nach ECD-Transplantationen. Zu den Kriterien für ECD zählt neben hohem Alter (> 60 Jahre bzw. 50 - 59 Jahre), zerebrovaskulärer Todesursache und erhöhtem Kreatininwert (> 1,5 g/dl) auch Bluthochdruck in der Spenderkrankengeschichte. ECD Organe zeigten zwar funktionelle jedoch keine signifikanten Unterschiede bei Patienten- oder 5-Jahres-Organüberleben. In der multivariaten Analyse der einzelnen Kriterien konnte allerdings der Bluthochdruck als unabhängiger Risikofaktor für das Transplantatüberleben identifiziert werden [35]. Bezogen auf arterielle Hypertension kam Fabienne Pessione et al. in einer großen retrospektiven Arbeit mit 7209 untersuchten postmortalen Spenden zu einem ähnlichen Ergebnis [29]. Gleiches gilt wohl auch für die Betrachtung von „Standard Criteria Donors“ mit arterieller Hypertonie in der Geschichte

[132]. In weiteren Studien zeigte sich, dass unter ECD-Spenden zwar eine schlechtere Nierenfunktion zu erwarten ist [52,133], jedoch kein Einfluss auf Patienten- und Transplantatüberleben festgestellt werden kann [133]. Hier fehlten jedoch Untersuchungen zu den einzelnen ECD-Kriterien. Ojo et al. untersuchten 2000 in ihrer Studie 4035 Transplantationen auf die Risikofaktoren arterielle Hypertension und/oder Diabetes Mellitus und fanden heraus, dass sich Bluthochdruck und/oder Diabetes mellitus negativ auf das 3-Jahres-Organüberleben auswirkten. Allerdings erwies sich lediglich die Dauer der Hypertension (> 10 Jahre) als unabhängiger Risikofaktor nicht aber der Diabetes mellitus [60]. In anderen Studien zeigt sich sehr wohl ein negativer Einfluss von Spender-Diabetes Mellitus z.B. auf das Langzeitorganüberleben [53,134], er wird jedoch letztlich auch dort als relativ gering eingeschätzt [134]. Die weiteren hier untersuchten Risikofaktoren treten auch in bisherigen Studien wenn überhaupt dann lediglich sporadisch als die Organfunktion beeinflussende Faktoren auf, welche nach Adjustierung um andere Einflussfaktoren ihre statistische Relevanz verlieren [53,126], wie z.B. für den Einflussfaktor Tabakkonsum in einer Studie von Robert et al. [64]. In den vorliegenden Analysen hatte keiner der untersuchten Risikofaktoren statistisch signifikanten Einfluss auf das Patienten- oder Transplantatüberleben. Generell und auch in der vorliegenden Analysen ist zu kritisieren, dass meist nicht genau genug erhoben wird / werden kann, wie ausgeprägt einzelne Risikofaktoren vorhanden sind. So fehlten genauere Angaben zur Ausprägung und Dauer des Tabak- und Alkoholkonsums, zu Typ und Dauer des Diabetes mellitus, zu Art und Dauer der kardialen Vorerkrankungen, zur Ausprägung der Arteriosklerose so wie zu Ausprägung und Dauer des arteriellen Hypertonus. Zudem sind viele dieser Angaben nur anamnestisch zu erheben. Man kann also davon ausgehen, dass in einer Notsituation, in der sich die postmortalen Spender und auch deren Angehörigen vor dem Tod befinden, Angaben dazu häufig nicht erhoben werden, erhoben werden können oder nicht ausreichend dokumentiert werden. Dies könnte auch erklären, dass die Zahl der mit Risikofaktoren verstorbenen Spender besonders im Bezug auf Hypertonie und Tabakkonsum doch relativ gering erscheint. Seit einigen Jahren ist bekannt, dass HBV- oder HCV-positive Spender eine gute alternative Quelle für Empfänger mit übereinstimmender Hepatitisserologie darstellen, und so den Pool an möglichen Spender erweitern können, v.a. in Anbetracht der dann kürzeren Wartezeiten [65]. Sowohl das kurzzeitige als auch das langfristige Patienten- und Organüberleben und auch die Nierenfunktion scheinen von dieser Konstellation nicht negativ beeinflusst

zu werden [65], was unter anderem auf Fortschritte in Management und antiviraler Therapie peritransplantationem zurückzuführen ist [135]. Selbst das 10 Jahres-Patienten-Überleben von HBsAg positiven Spendern zu anti-HBsAb positiven Empfängern scheint gute Ergebnisse zu erbringen [136]. In der vorliegenden Arbeit konnte für die Infektion der Spender mit HBV kein statistisch signifikanter Einfluss auf das Organ- oder Patientenüberleben erwiesen werden. Transplantationen mit HCV-positiven Organen zeigten jedoch ein schlechteres Patientenüberleben (5-JÜW 60,6 % vs. 88,9 %), welches in der multivariaten Testung zumindest eine Tendenz zu statistischer Signifikanz erreichen konnte (HR = 3,17;  $p = 0,058$ ). Allerdings war die Anzahl der Hepatitis-positiven Organe mit HBV  $n = 6$  und HCV  $n = 14$  sehr klein, so dass hier eine mögliche Fehlerquelle vorliegen könnte. Zudem ist zu erwähnen, dass keine serologischen Angaben erhoben wurden. Es war lediglich bekannt ob eine HCV- oder HBV-Infektion vorlag oder nicht. Viruslasten, genaue Serologie, Dauer der Erkrankung etc. konnten nicht erhoben werden.

## 5.7 Asystole Phasen der Spender

Es wurde untersucht, ob asystole Phasen ( $> 10$  min.) in zeitlichem Zusammenhang zum Tod der postmortalen Spender einen Einfluss auf das Ergebnis der Transplantation haben. Die Bedenken ein Organ potentieller Spender zu benutzen welche vor ihrem Tod unter einer Asystolie gelitten hatten, bestehen hauptsächlich in der Sorge um Organschäden nach Ischämie und Reperfusion. Eine Ischämie verursacht eine Entleerung von intrazellulärem Adenosintriphosphat (ATP)-Speichern so wie intrazelluläre Anreicherung von Natrium und Calcium. Sie kann somit auch den Zelltod verursachen [137, 138]. Eine kardiopulmonale Wiederbelebung kann die Perfusion zwar wieder herstellen, aber sie kann auch Reperfusionsschäden verursachen, und somit zu weiteren Zell- und Organschäden führen. Besonders Herz und Hirn sind für diese Schäden empfänglich, aber auch andere Organe können betroffen werden. So sind nach längerem Herzstillstand generalisierte Organdysfunktionen nicht unüblich [139]. In der vorliegenden Arbeit konnte für das Patienten- bzw. Transplantatüberleben kein statistisch signifikanter Zusammenhang festgestellt werden ( $p = 0,28$  bzw.  $p = 0,76$ ). Dies deckt sich mit weiteren Studien, in welchen weder für Nieren- [140], noch für Herz-, Leber-, Lungen- oder multi-viszerale Spenden signifikante Unterschiede bezüglich der Organ- oder Patientenüberlebensraten zu finden waren [140–142]. Claudio Sandroni et al. verglichen 2010 u.a.

diese Daten in einem systematischen Review und kamen zu dem Ergebnis, dass es für die Überlebensraten von Herz, Leber und Niere keine signifikanten Unterschiede gab, egal ob sie von Spendern verstorben an einem Herzstillstand kamen oder nicht [63]. Mittlerweile wird in einigen Zentren bereits die Transplantation von so genannten „uncontrolled Deceased Donor after Cardiac Arrest“ (uDDCA) praktiziert, welche im Vergleich zu den Spendern in der vorliegenden Arbeit bereits verstorben in einem Krankenhaus eingeliefert wurden. Eine kontrollierte Aufrechterhaltung des Kreislaufes ist somit bei diesen Spendern zumindest für einige Zeit nicht gewährleistet. Aber selbst für diese Gruppe an Spendern scheinen sich akzeptable Transplantationsergebnisse erzielen zu lassen, vergleichbar mit ECD-Spenden [143]. Als eine Erklärung für diese Ergebnisse wird gerne der Effekt des „ischemic preconditioning“ (IP) herangezogen. Die Grundidee dieses Effektes ist die Annahme, dass Organe durch den Herzstillstand eine höhere Toleranz gegenüber der während der Transplantation auftretenden Ischämie und Reperfusion entwickeln [144, 145]. Allerdings wird die optimale IP-Zeit – zumindest für die Leber – mit 5-10 Minuten angegeben [145]. In die vorliegenden Daten gingen daher nur Asystolien größer 10 Minuten ein. IP stellt also nicht die einzige Erklärung dar. Eine Einschränkung für die vorliegende Auswertung könnte zudem die relativ geringe Anzahl an Spenden sein, welche die Anforderungen für „Asystolie > 10 Minuten“ erfüllten ( $n = 29$ ), so dass eine abschließende Bewertung nicht möglich ist. Trotzdem deuten die vorliegenden Daten v.a. auch nach Vergleich mit anderen, weitergehenden Studien darauf hin, dass Spender mit Asystolie vor Organentnahme eine wichtige Quelle für die Erweiterung des Spenderpools für Nierentransplantationen sein können.

## Literaturverzeichnis

- 1 Geschichte der Organtransplantation.  
[http://www.transplant.at/organtransplantation/geschichte\\_organtransplantation.shtml](http://www.transplant.at/organtransplantation/geschichte_organtransplantation.shtml) (zitiert am 27.09.2013).
- 2 Starzl, T.E., History of Clinical Transplantation. *World Journal of Surgery*, 2000; **24**: Seiten 759–782.
- 3 Raju, T.N., The Nobel chronicles. 1960: Sir Frank Macfarlane Burnet (1899-1985), and Sir Peter Brian Medawar (1915-87). *Lancet*, 1999; **353**: Seite 2253.
- 4 Morris, P.J., Transplantation — A Medical Miracle of the 20th Century. *New England Journal of Medicine*, 2004; **351**: Seiten 2678–2680.
- 5 Eigler, F.W., Zur Geschichte der Nierentransplantation in Deutschland. *Zentralblatt für Chirurgie*, 2002; **127**: Seiten 1001–1008.
- 6 Wolfe, R.A., Ashby, V.B., Milford, E.L., *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**: Seiten 1725–1730.
- 7 Maglakelidze, N., Pantsulaia, T., Tchokhanelidze, I., *et al.*, Assessment of health-related quality of life in renal transplant recipients and dialysis patients. *Transplant Proc*, 2011; **43**: Seiten 376–379.
- 8 Machnicki, G., Seriai, L., Schnitzler, M., Economics of transplantation: a review of the literature. *Transplantation Reviews*, 2006; **20**: Seiten 61–75.
- 9 Dunkel, Dr. A., Waage, Patricia, Blome, V.i.S.d.P. Birgit. Organspende und Transplantation in Deutschland, Jahresbericht 2013.
- 10 DSO: Niere. <http://www.dso.de/organspende-und-transplantation/warteliste-und-vermittlung/niere.html> (zitiert am 15.04.2014).
- 11 DSO: Galerie - Bundesweiter Jahresbericht. <http://www.dso.de/dso-news-home/galerie-bundesweiter-jahresbericht-erschiene.html> (zitiert am 15.04.2014).
- 12 Stel, V.S., Kramer, A., Zoccali, C., *et al.*, The 2007 ERA-EDTA Registry Annual Report. *NDT Plus* 2009; **2**: Seiten 514–521.
- 13 Year Statistics 2013 - mediaobject.php.  
[http://www.eurotransplant.org/cms/mediaobject.php?file=year\\_20131.pdf](http://www.eurotransplant.org/cms/mediaobject.php?file=year_20131.pdf) (zitiert am 17.04.2014)
- 14 Mayer, G., Organ allocation systems and management of the renal transplant waiting list. *Prilozi*, 2007; **28**: Seiten 283–290.

- 15 Anzahl postmortaler Organspender in ausgewählten Ländern 2011 | Statistik.  
<http://de.statista.com/statistik/daten/studie/226978/umfrage/anzahl-postmortaler-organspender-in-ausgewaehlten-laendern/> (zitiert am 27.09.2013).
- 16 Standard Evaluation NTx - Standard\_Evaluation\_NTx1.pdf.  
[http://www.klinikum.unimuenster.de/fileadmin/ukminternet/daten/kliniken/medd/Z\\_Alte\\_Dateien/Standards/Standard\\_Evaluation\\_NTx1.pdf](http://www.klinikum.unimuenster.de/fileadmin/ukminternet/daten/kliniken/medd/Z_Alte_Dateien/Standards/Standard_Evaluation_NTx1.pdf) (zitiert 02.05.2014).
- 17 Knoll, G., Fairhead, T., 61 - Selection of Prospective Kidney Transplant Recipients and Donors. In: Gilbert, S.J., Weiner, D.E., eds. *National Kidney Foundation Primer on Kidney Diseases (Sixth Edition)*. Philadelphia: W.B. Saunders, 2014. Seiten 542–552.
- 18 Böhler, J., 17 - Nierentransplantation. In: Kuhlmann, U., Walb, D., Böhler, J., et al., eds. *Nephrologie, Pathophysiologie - Klinik - Nierenersatzverfahren*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG, 2008. Seiten 619–664.
- 19 Abramowicz, D., Cochat, P., Claas, F., et al., Guideline. *Nephrol Dial Transplant*, 2013; **28**: ii1–ii71.
- 20 Basar, H., Soran, A., Shapiro, R., et al., Renal transplantation in recipients over the age of 60: the impact of donor age. *Transplantation*, 1999; **67**: Seiten 1191–1193.
- 21 Kher, A., Mandelbrot, D.A., The living kidney donor evaluation: focus on renal issues. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2012; **7**: Seiten 366–371.
- 22 EBPG (European Expert Group on Renal Transplantation), European Renal Association (ERA-EDTA), European Society for Organ Transplantation (ESOT). European Best Practice Guidelines for Renal Transplantation (part 1). *Nephrol Dial Transplant*, 2000; **15 Suppl 7**: Seiten 1–85.
- 23 Naderi, G.H., Mehraban, D., Kazemeyni, S.M., et al., Living or deceased donor kidney transplantation: a comparison of results and survival rates among Iranian patients. *Transplant Proc*, 2009; **41**: Seiten 2772–2774.
- 24 Lee, S., Kim, J., Shin, M., et al., Comparison of outcomes of living and deceased donor kidney grafts surviving longer than 5 years in Korea. *Transplant Proc*, 2010; **42**: Seiten 775–777.
- 25 Siebels, M., Theodorakis, J., Schmeller, N., et al., Risks and complications in 160 living kidney donors who underwent nephroureterectomy. *Nephrol Dial Transplant*, 2003; **18**: Seiten 2648–2654.
- 26 Schold, J.D., Goldfarb, D.A., Buccini, L.D., et al., Comorbidity burden and perioperative complications for living kidney donors in the United States. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2013; **8**: Seiten 1773–1782.
- 27 Alexander, J.W., Zola, J.C., Expanding the donor pool: use of marginal donors for

- solid organ transplantation. *Clin Transplant*, 1996; **10**: Seiten 1–19.
- 28 Moers, C., Kornmann, N.S.S., Leuvenink, H.G.D., *et al.*, The Influence of Deceased Donor Age and Old-for-Old Allocation on Kidney Transplant Outcome. *Transplantation*, 2009; **88**: Seiten 542–552.
- 29 Pessione, F., Cohen, S., Durand, D., *et al.*, Multivariate analysis of donor risk factors for graft survival in kidney transplantation. *Transplantation*, 2003; **75**: Seiten 361–367.
- 30 Stallone, G., Infante, B., Gesualdo, L., Older donors and older recipients in kidney transplantation. *J Nephrol*, 2010; **23 Suppl 15**: Seiten 98–103.
- 31 Expanded Criteria Donors (ECD) - UC Davis Health System Transplant Center. [http://www.ucdmc.ucdavis.edu/transplant/nonlivingdonors/nonliving\\_exp\\_criteria.html](http://www.ucdmc.ucdavis.edu/transplant/nonlivingdonors/nonliving_exp_criteria.html) (zitiert am 04.06.2014).
- 32 Metzger, R.A., Delmonico, F.L., Feng, S., *et al.*, Expanded criteria donors for kidney transplantation. *Am J Transplant*, 2003; **3 Suppl 4**: Seiten 114–125.
- 33 Hwang, J.K., Park, S.C., Kwon, K.H., *et al.*, Long-term outcomes of kidney transplantation from expanded criteria deceased donors at a single center: comparison with standard criteria deceased donors. *Transplant Proc*, 2014; **46**: Seiten 431–436.
- 34 Martínez-Vaquera, S., Navarro Cabello, M.D., López-Andreu, M., *et al.*, Outcomes in renal transplantation with expanded-criteria donors. *Transplant Proc*, 2013; **45**: Seiten 3595–3598.
- 35 Fraser, S.M., Rajasundaram, R., Aldouri, A., *et al.*, Acceptable outcome after kidney transplantation using 'expanded criteria donor' grafts. *Transplantation*, 2010; **89**: Seiten 88–96.
- 36 Merion, R.M., Ashby, V.B., Wolfe, R.A., *et al.*, Deceased-donor characteristics and the survival benefit of kidney transplantation. *JAMA*, 2005; **294**: Seiten 2726–2733.
- 37 Whiting, J.F., Woodward, R.S., Zavala, E.Y., *et al.*, Economic cost of expanded criteria donors in cadaveric renal transplantation: Analysis of medicare payments. *Transplantation*, 2000; **70**: Seiten 755–760.
- 38 Varghese Z. Immunologic and nonimmunologic correlates of chronic renal allograft dysfunction. *Transplant Proc* 1999; **31**: 3356–8.
- 39 Wilpert, J., Geyer, M., Pisarski, P., *et al.*, On-demand strategy as an alternative to conventionally scheduled post-transplant immunoadsorptions after ABO-incompatible kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant*, 2007; **22**: Seiten 3048–3051.

- 40 Montgomery, J.R., Berger, J.C., Warren, D.S., *et al.*, Outcomes of ABO-incompatible kidney transplantation in the United States. *Transplantation*, 2012; **93**: Seiten 603–609.
- 41 Müller-Ruchholtz, W., Glances at the history of transplantation immunology. *Transplantation Proceedings*, 1999; **31**: Seiten 1443–1451.
- 42 Clark, B., Unsworth, D.J., HLA and kidney transplantation. *J Clin Pathol*, 2010; **63**: Seiten 21–25.
- 43 Opelz, G., Döhler, B., Effect of human leukocyte antigen compatibility on kidney graft survival: comparative analysis of two decades. *Transplantation*, 2007; **84**: Seiten 137–143.
- 44 Monteiro, F., Coria, S.A., Boni, R., *et al.*, Allocation of deceased donor kidneys in São Paulo, Brazil: effect of human leukocyte antigen compatibility on graft survival. *Transplant Proc*, 2009; **41**: Seiten 93–94.
- 45 Gillich, M.S., Heimbach, D., Schoeneich, G., *et al.*, Comparison of blood group versus HLA-dependent transplantation and its influence on donor kidney survival. *Nephrol Dial Transplant*, 2002; **17**: Seiten 884–886.
- 46 Meng, H., Jin, X., Li, X., *et al.*, Impact of human leukocyte antigen matching and recipients' panel reactive antibodies on two-year outcome in presensitized renal allograft recipients. *Chin Med J*, 2009; **122**: Seiten 420–426.
- 47 Balupuri, S., Hoernich, N., *et al.*, Machine perfusion for kidneys: how to do it at minimal cost. *Transplant International*, 2001; **14**: Seiten 103–107.
- 48 Opelz, G., Dohler, B., Multicenter Analysis of Kidney Preservation. *Transplantation*, 2007; **83**: Seiten 247–253.
- 49 Bundesamt für Gesundheit - Organkonservierung.  
<http://www.bag.admin.ch/transplantation/00698/12429/12432/index.html?lang=de>  
(zitiert am 03.06.2015).
- 50 Gill J, Dong J, Eng M, *et al.* Pulsatile perfusion reduces the risk of delayed graft function in deceased donor kidney transplants, irrespective of donor type and cold ischemic time. *Transplantation* 2014; **97**: Seiten 668–74.
- 51 Moers C, Pirenne J, Paul A, *et al.* Machine Perfusion or Cold Storage in Deceased-Donor Kidney Transplantation. *New England Journal of Medicine* 2012; **366**: Seiten 770–1.
- 52 Goh, C.C., Ladouceur, M., Peters, L., *et al.*, Lengthy cold ischemia time is a modifiable risk factor associated with low glomerular filtration rates in expanded criteria donor kidney transplant recipients. *Transplant Proc*, 2009; **41**: Seiten 3290–3292.

- 53 Feduska, N.J. Jr., Donor factors in cadaveric renal transplantation. *Clin Transpl*, 1993; Seiten 351–357.
- 54 Swanson, S.J., Hypolite, I.O., Agodoa, L.Y.C., *et al.*, Effect of donor factors on early graft survival in adult cadaveric renal transplantation. *Am J Transplant*, 2002; **2**: Seiten 68–75.
- 55 Zeier, M., Döhler, B., Opelz, G., *et al.*, The effect of donor gender on graft survival. *J Am Soc Nephrol*, 2002; **13**: Seiten 2570–2576.
- 56 McGee, J., Magnus, J.H., Islam, T.M., *et al.*, Donor-recipient gender and size mismatch affects graft success after kidney transplantation. *J Am Coll Surg*, 2010; **210**: Seiten 718–725.
- 57 Reese, P.P., Feldman, H.I., Asch, D.A., *et al.*, Short-term outcomes for obese live kidney donors and their recipients. *Transplantation*, 2009; **88**: Seiten 662–671.
- 58 Espinoza, R., Gracida, C., Cancino, J., *et al.*, Effect of obese living donors on the outcome and metabolic features in recipients of kidney transplantation. *Transplant Proc*, 2006; **38**: Seiten 888–889.
- 59 Orłowski, J.P., Spees, E.K., Aberle, C.L., *et al.*, Successful use of kidneys from diabetic cadaver kidney donors: 67- and 44-month graft survival. *Transplantation*, 1994; **57**: Seiten 1133–1134.
- 60 Ojo, A.O., Leichtman, A.B., Punch, J.D., *et al.*, Impact of pre-existing donor hypertension and diabetes mellitus on cadaveric renal transplant outcomes. *Am J Kidney Dis*, 2000; **36**: Seiten 153–159.
- 61 Singhal, A.K., Sheng, X., Drakos, S.G., *et al.*, Impact of donor cause of death on transplant outcomes: UNOS registry analysis. *Transplant Proc*, 2009; **41**: Seiten 3539–3544.
- 62 Marconi, L., Moreira, P., Parada, B., *et al.*, Donor cause of brain death in renal transplantation: a predictive factor for graft function? *Transplant Proc*, 2011; **43**: Seiten 74–76.
- 63 Sandroni, C., Adrie, C., Cavallaro, F., *et al.*, Are patients brain-dead after successful resuscitation from cardiac arrest suitable as organ donors? A systematic review. *Resuscitation*, 2010; **81**: Seiten 1609–1614.
- 64 Robert, R., Guillhot, J., Pinsard, M., *et al.*, A pair analysis of the delayed graft function in kidney recipient: the critical role of the donor. *J Crit Care*, 2010; **25**: Seiten 582–590.
- 65 Veroux, P., Veroux, M., Sparacino, V., *et al.*, Kidney transplantation from donors with viral B and C hepatitis. *Transplant Proc*, 2006; **38**: Seiten 996–998.

- 66 Kappel, I., *Auswirkungen von nichtimmunologischen Empfängerfaktoren auf das Transplantat- und Patientenüberleben bei der Nierentransplantation*. 2013.
- 67 Berdel, H.O., *Der Einfluss von Faktoren der Organspendeprozedur auf Transplantat und Patientenüberleben bei der Nierentransplantation unter besonderer Berücksichtigung immunologischer Aspekte*. 2014.
- 68 Pischon, T., Sharma, A.M., Obesity as a risk factor in renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant*, 2001; **16**: Seiten 14–17.
- 69 Douverny, J.B., Baptista-Silva, J.C., Pestana, J.O.M., *et al.*, Importance of renal mass on graft function outcome after 12 months of living donor kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant*, 2007; **22**: Seiten 3646–3651.
- 70 Levey, A.S., Coresh, J., Balk, E., *et al.*, National Kidney Foundation Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification. *Annals of Internal Medicine*, 2003; **139**: Seite 137–147.
- 71 Zhang, L., Ma, L., Ma, B., *et al.*, Effects of donor age and gender on early acute rejection episode in living related donor kidney transplantation. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2008; **88**: Seiten 3407–3410.
- 72 Naumovic, R., Djukanovic, L., Marinkovic, J., *et al.*, Effect of donor age on the outcome of living-related kidney transplantation. *Transpl Int*, 2005; **18**: Seiten 1266–1274.
- 73 Issa, N., Stephany, B., Fatica, R., *et al.*, Donor factors influencing graft outcomes in live donor kidney transplantation. *Transplantation*, 2007; **83**: Seiten 593–599.
- 74 Fuggle, S.V., Allen, J.E., Johnson, R.J., *et al.*, Factors affecting graft and patient survival after live donor kidney transplantation in the UK. *Transplantation*, 2010; **89**: Seiten 694–701.
- 75 De Fijter, J.W., Mallat, M.J., Doxiadis, I.I., *et al.*, Increased immunogenicity and cause of graft loss of old donor kidneys. *J Am Soc Nephrol*, 2001; **12**: Seiten 1538–1546.
- 76 Meier-Kriesche, H-U., Cibrik, D.M., Ojo, A.O., *et al.*, Interaction between donor and recipient age in determining the risk of chronic renal allograft failure. *J Am Geriatr Soc*, 2002; **50**: Seiten 14–17.
- 77 Reutzel-Selke, A., Jurisch, A., Denecke, C., *et al.*, Donor age intensifies the early immune response after transplantation. *Kidney International*, 2007; **71**: Seiten 629–636.
- 78 Pratschke, J., Merk, V., Reutzel-Selke, A., *et al.* Potent Early Immune Response After Kidney Transplantation in Patients of the European Senior Transplant Program. *Transplantation*, 2009; **87**: Seiten 992–1000.

- 79 Kwon, O.J., Lee, H.G., Kwak, J.Y., The impact of donor and recipient age on the outcome of kidney transplantation. *Transplant Proc*, 2004; **36**: Seiten 2043–2045.
- 80 Gill, J., Bunnapradist, S., Danovitch, G.M., *et al.*, Outcomes of kidney transplantation from older living donors to older recipients. *Am J Kidney Dis*, 2008; **52**: Seiten 541–552.
- 81 Molnar, M.Z., Streja, E., Kovesdy, C.P., *et al.*, Age and the associations of living donor and expanded criteria donor kidneys with kidney transplant outcomes. *Am J Kidney Dis*, 2012; **59**: Seiten 841–848.
- 82 Huang, E., Poommipanit, N., Sampaio, M.S., *et al.*, Intermediate-term outcomes associated with kidney transplantation in recipients 80 years and older: an analysis of the OPTN/UNOS database. *Transplantation*, 2010; **90**: Seiten 974–979.
- 83 Vistoli, F., Boggi, U., Vanadia Bartolo, T., *et al.*, Kidney transplantation from donors aged more than 65 years. *Transplant Proc*, 2004; **36**: Seiten 481–484.
- 84 Shaheen, M.F., Shaheen, F.A.M., Attar, B., *et al.*, Impact of recipient and donor nonimmunologic factors on the outcome of deceased donor kidney transplantation. *Transplant Proc*, 2010; **42**: Seiten 273–276.
- 85 Chen, G.D., Gu, J.L., Zhang, X.D., *et al.*, Donor factors predictive for poor outcomes of living donor kidney transplantation. *Transplant Proc*, 2013; **45**: Seiten 1445–1448.
- 86 Zhou, J-Y., Cheng, J., Huang, H-F., *et al.*, The effect of donor-recipient gender mismatch on short- and long-term graft survival in kidney transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Clin Transplant*, 2013; **27**: Seiten 764–771.
- 87 Goldberg, R.J., Smits, G., Wiseman, A.C., Long-term impact of donor-recipient size mismatching in deceased donor kidney transplantation and in expanded criteria donor recipients. *Transplantation*, 2010; **90**: Seiten 867–874.
- 88 Brenner, B.M., Milford, E.L., Nephron underdosing: a programmed cause of chronic renal allograft failure. *Am J Kidney Dis*, 1993; **21**: Seiten 66–72.
- 89 Kasiske, B.L., Umen, A.J., The influence of age, sex, race, and body habitus on kidney weight in humans. *Arch Pathol Lab Med*, 1986; **110**: Seiten 55–60.
- 90 Nyengaard, 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**: Seiten 194–201.
- 91 Tent, H., Lely, A.T., Toering, T.J., *et al.* Donor kidney adapts to body dimensions of recipient: no influence of donor gender on renal function after transplantation. *Am J Transplant*, 2011; **11**: Seiten 2173–2180.

- 92 Li, C., Wen, T-F., Yan, L-N., *et al.*, Predictors of patient survival following living donor liver transplantation. *HBDP INT*, 2011; **10**: Seiten 248–253.
- 93 Takami, H., Backer, C.L., Crawford, S.E., *et al.*, Influence of gender on allograft rejection in a rat heart transplant model. *J Heart Lung Transplant*, 1995; **14**: Seiten 529–536.
- 94 Shibue, T., Kondo, K., Iwaki, Y., *et al.*, Effect of sex on kidney transplants. *Clin Transpl*, 1987; Seiten 351–60.
- 95 Panajotopoulos, N., Ianhez, L.E., Neumann, J., *et al.*, Immunological tolerance in human transplantation. The possible existence of a maternal effect. *Transplantation*, 1990; **50**: Seiten 443–445.
- 96 Jin, B., Liu, C.Z., Hu, S.Y., *et al.*, Influence of estrogen and androgen on the outcome of liver transplantation. *Hepatogastroenterology*, 2008; **55**: Seiten 207–211.
- 97 Zou, Y., Steurer, W., Klima, G., *et al.*, Estradiol enhances murine cardiac allograft rejection under cyclosporin and can be antagonized by the antiestrogen tamoxifen. *Transplantation*, 2002; **74**: Seiten 289–290.
- 98 Müller, V., Szabó, A., Viklicky, O., *et al.*, Sex hormones and gender-related differences: their influence on chronic renal allograft rejection. *Kidney Int*, 1999; **55**: Seiten 2011–2020.
- 99 Antus, B., Yao, Y., Song, E., *et al.*, Opposite effects of testosterone and estrogens on chronic allograft nephropathy. *Transpl Int*, 2002; **15**: Seiten 494–501.
- 100 Briscoe, D.M., Sayegh, M.H., A rendezvous before rejection: where do T cells meet transplant antigens? *Nat Med*, 2002; **8**: Seiten 220–222.
- 101 Hsu, C., McCulloch, C.E., Iribarren, C., *et al.*, Body mass index and risk for end-stage renal disease. *Ann Intern Med*, 2006; **144**: Seiten 21–28.
- 102 Ortiz, J., Gregg, A., Wen, X., *et al.*, Impact of donor obesity and donation after cardiac death on outcomes after kidney transplantation. *Clin Transplant*, 2012; **26**: Seiten 284–292.
- 103 Jin, L.X., Pitt, S.C., Doyle, M.B., *et al.*, Effect of donor body mass index on the outcome of donation after cardiac death kidneys: how big is too big? *Transplant Proc*, 2014; **46**: Seiten 46–49.
- 104 Chagnac, A., Weinstein, T., Korzets, A., *et al.*, Glomerular hemodynamics in severe obesity. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2000; **278**: Seiten 817–822.
- 105 Rudich, S.M., Kaplan, B., Magee, J.C., *et al.*, Renal transplantations performed using non-heart-beating organ donors: going back to the future? *Transplantation*, 2002; **74**: Seite 1715–1720.

- 106 Lee, J.H., Won, J.H., Oh, C-K., Impact of the ratio of graft kidney volume to recipient body surface area on graft function after live donor kidney transplantation. *Clin Transplant*, 2011; **25**: Seiten 647–655.
- 107 Kasiske, B.L., Snyder, J.J., Gilbertson, D., Inadequate donor size in cadaver kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol*, 2002; **13**: Seiten 2152–2159.
- 108 Pratschke, J., Tullius, S.G., Neuhaus, P., Brain death associated ischemia/reperfusion injury. *Ann Transplant*, 2004; **9**: Seiten 78–80.
- 109 Ahmad, N., Ahmed, K., Khan, M.S., *et al.*, Living-unrelated donor renal transplantation: an alternative to living-related donor transplantation? *Annals of The Royal College of Surgeons of England*, 2008; **90**: Seiten 247–250.
- 110 Matas, A.J., Gillingham, K.J., Humar, A., *et al.*, 2202 kidney transplant recipients with 10 years of graft function: what happens next? *Am J Transplant*, 2008; **8**: Seiten 2410–2419.
- 111 Suzuki, A., Kenmochi, T., Maruyama, M., *et al.*, Changes in quality of life in deceased versus living-donor kidney transplantations. *Transplant Proc*, 2012; **44**: Seiten 287–289.
- 112 Kunzendorf, U., Hohenstein, B., Oberbarnscheid, M., *et al.*, Duration of donor brain death and its influence on kidney graft function. *Am J Transplant*, 2002; **2**: Seiten 292–294.
- 113 Nijboer, W.N., Moers, C., Leuvenink, H.G.D., *et al.*, How important is the duration of the brain death period for the outcome in kidney transplantation? *Transpl Int*, 2011; **24**: Seiten 14–20.
- 114 Szabo, G., Buhmann, V., Bahrle, S., *et al.*, Brain death impairs coronary endothelial function. *Transplantation*, 2002; **73**: Seiten 1846–1848.
- 115 Bos, E.M., Leuvenink, H.G.D., van Goor, H., *et al.*, Kidney grafts from brain dead donors: Inferior quality or opportunity for improvement? *Kidney Int*, 2007; **72**: Seiten 797–805.
- 116 Santiago-Delpin, E.A., The endothelium and early immune activation: new perspective and interactions. *Transplant Proc*, 2004; **36**: Seiten 1709–1713.
- 117 Pratschke, J., Wilhelm, M.J., Laskowski, I., *et al.*, Influence of donor brain death on chronic rejection of renal transplants in rats. *J Am Soc Nephrol*, 2001; **12**: Seiten 2474–2481.
- 118 Oltean, S., Pullerits, R., Flodén, A., *et al.*, Increased resistin in brain dead organ donors is associated with delayed graft function after kidney transplantation. *J Transl Med*, 2013; **11**: Seite 233.

- 119 Naesens, M., Li, L., Ying, L., *et al.*, Expression of complement components differs between kidney allografts from living and deceased donors. *J Am Soc Nephrol*, 2009; **20**: Seiten 1839–1851.
- 120 Touzot, M., Obada, E.N., Beaudreuil, S., *et al.*, Complement modulation in solid-organ transplantation. *Transplantation Reviews*, 2014; **28**: Seiten 119–125.
- 121 Stegall, M.D., Diwan, T., Raghavaiah, S., *et al.*, Terminal complement inhibition decreases antibody-mediated rejection in sensitized renal transplant recipients. *Am J Transplant*, 2011; **11**: Seiten 2405–2413.
- 122 Kelpke, S.S., Chen, B., Bradley, K.M., *et al.*, Sodium nitrite protects against kidney injury induced by brain death and improves post-transplant function. *Kidney Int*, 2012; **82**: Seiten 304–313.
- 123 Nierentransplantation. <http://www.dso.de/grafiken/g39.html> (zitiert am 01.07.2011).
- 124 Anteil der Nierenlebendspenden an der Nierentransplantation. *Eurotransplant International Foundation*. 2010.
- 125 Avlonitis, V.S., Wigfield, C.H., Golledge, H.D.R., *et al.*, Early hemodynamic injury during donor brain death determines the severity of primary graft dysfunction after lung transplantation. *Am J Transplant*, 2007; **7**: Seiten 83–90.
- 126 Kyllönen, L., Kahu, J., Kyllönen, L., *et al.*, Kidney transplantation from 1119 deceased donors in Finland, 1991 to 2003: impact of donor factors. *Transplant Proc*, 2005; **37**: Seiten 3248–3252.
- 127 Pérez-Gutiérrez, A., Morales-Buenrostro, L.E., Vilatobá-Chapa, M., *et al.*, Risk factors in the development of delayed graft function in deceased donor kidney transplant recipients and their impact on patient and graft survival. *Rev Invest Clin*, 2013; **65**: Seiten 109–115.
- 128 Lee, S., Shin, M., Kim, E., *et al.*, Donor characteristics associated with reduced survival of transplanted kidney grafts in Korea. *Transplant Proc*, 2010; **42**: Seiten 778–781.
- 129 Yamani, M.H., Lauer, M.S., Starling, R.C., *et al.*, Impact of donor spontaneous intracranial hemorrhage on outcome after heart transplantation. *Am J Transplant*, 2004; **4**: Seiten 257–261.
- 130 Johnston, O., O’Kelly, P., Spencer, S., *et al.*, The impact of donor spontaneous intracranial haemorrhage vs. other donors on long-term renal graft and patient survival. *Clin Transplant*, 2006; **20**: Seiten 91–95.
- 131 Aird, W.C., Endothelium and allotransplantation. *Transplantation*, 2006; **82**: Seiten 6–8.

- 132 Singh, R.P., Farney, A.C., Rogers, J., *et al.*, Hypertension in standard criteria deceased donors is associated with inferior outcomes following kidney transplantation. *Clin Transplant*, 2011; **25**: Seiten 437-446.
- 133 Goplani, K.R., Kute, V.B., Vanikar, A.V., *et al.*, Expanded criteria donor kidneys for younger recipients: acceptable outcomes. *Transplant Proc*, 2010; **42**: Seiten 3931–3934.
- 134 Ahmad, M., Cole, E.H., Cardella, C.J., *et al.*, Impact of deceased donor diabetes mellitus on kidney transplant outcomes: a propensity score-matched study. *Transplantation*, 2009; **88**: Seiten 251–260.
- 135 Huskey, J., Wiseman, A.C., Chronic viral hepatitis in kidney transplantation. *Nat Rev Nephrol*, 2011; **7**: Seiten 156–165.
- 136 Sumethkul, V., Ingsathit, A., Jirasiritham, S., Ten-year follow-up of kidney transplantation from hepatitis B surface antigen-positive donors. *Transplant Proc*, 2009; **41**: Seiten 213–215.
- 137 McCord, J.M., Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. *N Engl J Med*, 1985; **312**: Seiten 159–163.
- 138 Karimova, A., Pinsky, D.J., The endothelial response to oxygen deprivation: biology and clinical implications. *Intensive Care Med*, 2001; **27**: Seiten 19–31.
- 139 Nolan, J.P., Neumar, R.W., Adrie, C., *et al.*, Post-cardiac arrest syndrome: epidemiology, pathophysiology, treatment, and prognostication. A Scientific Statement from the International Liaison Committee on Resuscitation; the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee; the Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; the Council on Cardiopulmonary, Perioperative, and Critical Care; the Council on Clinical Cardiology; the Council on Stroke. *Resuscitation*, 2008; **79**: Seiten 350–379.
- 140 Ali, A.A., Lim, E., Thanikachalam, M., *et al.*, Cardiac arrest in the organ donor does not negatively influence recipient survival after heart transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2007; **31**: Seiten 929–933.
- 141 Adrie, C., Haouache, H., Saleh, M., *et al.*, An underrecognized source of organ donors: patients with brain death after successfully resuscitated cardiac arrest. *Intensive Care Med*, 2008; **34**: Seiten 132–137.
- 142 Matsumoto, C.S., Kaufman, S.S., Girlanda, R., *et al.*, Utilization of donors who have suffered cardiopulmonary arrest and resuscitation in intestinal transplantation. *Transplantation*, 2008; **86**: 941–946.
- 143 Hanf, W., Cudas, R., Meas-Yedid, V., *et al.*, Kidney graft outcome and quality (after transplantation) from uncontrolled deceased donors after cardiac arrest. *Am J Transplant*, 2012; **12**: Seiten 1541–1550.

- 144 Jia, R.P., Zhu, J.G., Wu, J.P., *et al.*, Experimental study on early protective effect of ischemic preconditioning on rat kidney graft. *Transplant Proc*, 2009; **41**: Seiten 69–72.
- 145 Jassem, W., Fuggle, S.V., Cerundolo, L., *et al.*, Ischemic preconditioning of cadaver donor livers protects allografts following transplantation. *Transplantation*, 2006; **81**: Seiten 169–174.

## **Widmung**

Judith, Lili Karlotta, Bernadette, meinen FreundInnen, dem Haus....und v.a.  
meinen Eltern.

## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Stefan Engel, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Auswirkung von nichtimmunologischen Spenderfaktoren auf das Transplantat- und Patientenüberleben bei der Nierentransplantation selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

10.08.2015

Datum

Unterschrift

## **Curriculum vitae**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.