

Aus der Klinik für Urologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Transplantation von Nieren verstorbener Spender mit
marginaler Organ- oder Spenderqualität –
Eine Vergleichsstudie

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Chris Roller
aus Luxemburg

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. M. Giessing

2. Prof. Dr. med. K. Budde

3. PD Dr. med. D. G. Engehausen

Datum der Promotion: 03.06.2012

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	5
1.1. Entwicklung der Nierentransplantation	5
1.2. Gesetzgebung in der Nierentransplantation	6
1.3. Situation der Nierentransplantationen in Deutschland	8
1.4. Programme zur Erweiterung des Spenderpools.....	10
1.5. Donoren mit erweiterten Spenderkriterien („expanded criteria donors“, ECD). 11	
1.6. Organangebot: Annahme und Ablehnung	11
1.7. Der Weg nach Ablehnung eines Nierenangebots	13
2. Fragestellung und Ziele der Studie.....	15
3. Material und Methoden.....	17
3.1. Studiengruppen und Kontrollgruppe.....	19
3.2. Operationstechnik an der Charité, Campus Mitte.....	21
3.3. Immunsuppression an der Charité, Campus Mitte	21
3.4. Untersuchte Parameter und Definitionen	21
3.5. Statistik	24
4. Ergebnisse.....	25
4.1. Studiengruppe 1: Transplantationen an der Charité, Campus Mitte	25
4.1.1. Demografische Daten der Empfänger	25
4.1.2. Grunderkrankungen der Empfänger	26
4.1.3. Demografische Daten der Spender	26
4.1.4. Peri- und intraoperative Daten.....	27
4.1.5. Postoperativer Verlauf	28
4.1.6. Komplikationen	28
4.1.7. Nierenfunktion nach Transplantation.....	30
4.1.8. Transplantat- und Empfängerüberleben	33
4.1.9. Subgruppenanalyse: Eurotransplant Senior Program	38
4.1.9.1. Demografische Daten der Empfänger.....	38
4.1.9.2. Grunderkrankungen der Empfänger	39
4.1.9.3. Demografische Daten der Spender.....	39
4.1.9.4. Peri- und intraoperative Daten	40
4.1.9.5. Postoperativer Verlauf.....	41

4.1.9.6.	Komplikationen.....	41
4.1.9.7.	Nierenfunktion nach Transplantation	42
4.1.9.8.	Transplantat- und Empfängerüberleben	45
4.2.	Studiengruppe 2: an der Charité, Campus Mitte abgelehnte aber an einem anderen Zentrum transplantierte Nieren	50
4.2.1.	Demografische Daten der Empfänger (Studiengruppe 2)	50
4.2.2.	Demografische Daten der Spender (Studiengruppe 2)	50
4.2.3.	Peri- und postoperative Daten	51
4.2.4.	Transplantat- und Empfängerüberleben	54
5.	Diskussion	57
5.1.	Studiengruppe 1 vs. Kontrollgruppe	62
5.2.	Subgruppenanalyse ESP-Studiengruppe 1 vs. ESP-Kontrollgruppe	70
5.3.	Studiengruppe 2 vs. Studiengruppe 1	73
5.4.	Limitationen	76
6.	Zusammenfassung	77
7.	Literaturverzeichnis.....	79
8.	Tabellarischer Lebenslauf.....	93
9.	Selbständigkeitserklärung.....	96
10.	Danksagung.....	97

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ATG	Antithymozytenglobulin
BMI	Body Mass Index
CCM	Charité, Campus Mitte, Universitätsmedizin Berlin
CFJ	Creutzfeldt-Jacob
CIS	Carcinoma in situ
CTN	chronische Transplantatnephropathie
CTS	Collaborative Transplant Study
DGF	delayed graft function (verzögerte Transplantatfunktion)
DJ	Double-J-Ureterschleife
DSO	Deutsche Stiftung Organtransplantation
EAU	European Association of Urology
EBV	Epstein-Barr-Virus
ECD	Expanded criteria donors (Donoren mit erweiterten Spenderkriterien)
ESP	Eurotransplant Senior Programm
ET	Eurotransplant
ETKAS	Eurotransplant Kidney Allocation System
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
h	Stunde
HBc-Ak	Hepatitis B core-Antikörper
Hbs-Ag	Hepatitis B surface-Antigen
HCV	Hepatitis-C-Virus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HLA	Humanes Leukozytenantigen
HLA-MM	Humanes Leukozytenantigen-Mismatch
HU	High Urgency (hohe Dringlichkeit)
KG	Kontrollgruppe
KIZ	kalte Ischämiezeit
LNTX	Lebendnierentransplantation
m	männlich
min	Minute
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease

mTOR	mammalian Target of Rapamycine
NHBD	Non-heart-beating-donor (verstorbener Organspender mit Herzstillstand)
NTX	Nierentransplantation
OPTN	Organ Procurement and Transplantation Network
PCR	Polymerase Chain Reaction (Polymerase-Kettenreaktion)
SG	Studiengruppe
Std.	Stunde
Tab.	Tabelle
Tbc	Tuberkulose
TPG	Transplantationsgesetz
TX	Transplantation
UNOS	United Network for Organ Sharing
w	weiblich

1. Einleitung

1.1. Entwicklung der Nierentransplantation

Der Wunsch krankhafte Organe durch gesunde zu ersetzen ist Jahrtausende alt. Ausdruck dessen ist die Legende um die Zwillinge Cosmas und Damian, Schutzpatrone der Ärzte, die um 300 nach Christus ein krankes Bein mittels einer „Beintransplantation“ ersetzt haben sollen (Da Varagine 1952). Die Anfänge der wissenschaftlich dokumentierten Nierentransplantationen datieren hingegen in den Beginn des 20. Jahrhunderts. 1902 führt der österreichische Chirurg Emerich Ullmann (1861-1937) die weltweit erste experimentelle Nierentransplantation (NTX) bei einem Hund in Wien durch (Druml et al. 2004). Bis zur ersten erfolgreichen NTX beim Menschen dauerte es jedoch noch mehr als fünf weitere Dekaden.

1947 scheiterte David M. Hume in Boston mit der ersten bei einem Menschen dokumentierten Leichennierenspende bei einer jungen Frau. Sie verstarb an einer Hepatitis, die wohl auf eine präoperative Bluttransfusion zurückzuführen war (Petechuk 2006).

Im Jahre 1954 gelang die erste langfristig erfolgreiche Nierentransplantation am Peter Bent Brigham Hospital in Boston, USA. Sie war gleichzeitig die erste erfolgreiche Lebendnierentransplantation (LNTX). Dabei wurde eine Niere zwischen genetisch identischen Zwillingenbrüdern übertragen (Murray JE 1955). Zu dem Ärzteteam gehörten der Chirurg Joseph E. Murray, der Urologe J. Hartwell Harrison sowie der Nephrologe John P. Merrill. Murray erhielt für diese Leistung 1990 den Nobelpreis für Medizin.

1962 gelang Murray ebenfalls die erste Lebendnierentransplantation bei einem genetisch nicht verwandten Spender- und Empfängerpaar.

Ermutigt durch diese Pionierleistung erfolgte die erste allogene Nierentransplantation in Deutschland im Jahre 1963 in Berlin durch die Urologen Wilhelm Brosig und Reinhard Nagel. Drei Jahre später wurde die erste Nierentransplantation in der DDR an der Universitätsklinik Halle durch Heinz Rockstroh durchgeführt.

Die Ergebnisse der ersten Nierentransplantationen waren vor allem durch nicht suffizient beherrschbare Abstoßungsreaktionen limitiert. Mit zunehmendem Verständnis immunologischer Mechanismen sowie der konsequenten Weiterentwicklung der medikamentösen Abstoßungsprophylaxe und -therapie verbesserten sich jedoch sowohl das Transplantat- als auch das Patientenüberleben nach NTX. Das erste Immunsuppressivum außerhalb der Gruppe der Kortikosteroide war Azathioprin (Calne

et al. 1961). Es folgte Ende der sechziger Jahre das Antithymozytenglobulin (ATG) (Starzl 1968). Anfang der siebziger wurde Ciclosporin, ein sogenannter Calcineurininhibitor, entdeckt (Borel et al. 1976). Es wurde 1980 erstmalig erfolgreich bei Patienten nach Lebertransplantation (Starzl et al. 1981) und kurz darauf auch bei der NTX eingesetzt (Borel 2002). 1994 wurde Tacrolimus als zweiter Calcineurininhibitor eingeführt und ab 1997 auch bei der Nierentransplantation eingesetzt (Bowman et al. 2008). Das Immunsuppressiva-Spektrum in der Nierentransplantation wurde ab 1995 durch Mycophenolatmofetil erweitert, einem reversiblen Hemmstoff der Inosinmonophosphat-Dehydrogenase. Ende der 90er Jahre kamen zudem Interleukin-2-Inhibitoren in der NTX zur Anwendung (Basiliximab, Daclizumab). Eine weitere Immunsuppressiva-Gruppe, die sogenannten mTOR – Inhibitoren (Sirolimus, Everolimus), erweiterte ab Anfang 2000 die medikamentösen, immunsuppressiven Optionen bei der Organtransplantation. Neue Entwicklungen in der medikamentösen Prophylaxe der Abstoßung, wie z.B. Belatacept unterstreichen die intensiven Bemühungen die Immunsuppression zu optimieren (Martin et al. 2011).

Lange Zeit wurden Transplantationen nur blutgruppenkompatibel durchgeführt, also analog der Durchführung von Bluttransfusionen nach dem ABO-System. Dieses Prinzip gilt im Eurotransplant-Verbund nach wie vor für die Allokation von Nieren verstorbener Spender. Vor dem Hintergrund eines wachsenden Organmangels auf Grund religiöser und ethischer Einwände gegenüber der Transplantation von Organen verstorbener Spende wurde Ende der 80er Jahre in Japan erfolgreich mit der Transplantation von ABO-inkompatiblen Lebendnierenspender-Transplantationen (LNTX) begonnen (Alexandre et al. 1987; Gloor et al. 2003; Ichimaru et al. 2008; Montgomery et al. 2009). Mittlerweile wird die ABO-inkompatible LNTX - nach Pionierarbeiten in Schweden bzgl. der optimalen Spendervorbehandlung (Tyden et al. 2003) - auch routinemäßig an vielen Zentren in Deutschland durchgeführt (DSO 2010).

1.2. Gesetzgebung in der Nierentransplantation

Das erste gesamtdeutsche Transplantationsgesetz (TPG), welches 1997 in Kraft trat, bildet die rechtliche Grundlage der Nierentransplantation. Sowohl Lebend- als auch Verstorbener-Spender-NTX finden hierbei eine rechtliche Grundlage. Organentnahmen werden in Deutschland über die Deutsche Stiftung Organtransplantation (DSO,

Frankfurt/Main) koordiniert. Die Zuteilung von Spenderorganen verstorbener Spender hingegen erfolgt über Eurotransplant (ET), einer 1967 gegründeten Stiftung mit Sitz in Leiden, Niederlande. Sie ist die Vermittlungsstelle für Organe verstorbener Spender in den Benelux-Ländern (Belgien, Niederlande, Luxemburg), Deutschland, Österreich, Slowenien und Kroatien. Die Organzuteilung erfolgt nach dem Eurotransplant Kidney Allocation System (ETKAS) (Mayer et al. 2006). Dies ist ein komplexes Punktesystem, welches sich aus mehreren Kriterien bzgl. des verstorbenen Spenders und des Wartelistenpatienten zusammensetzt: Dringlichkeitsstatus der Transplantation, HLA-Kompatibilität, Mismatch-Wahrscheinlichkeit, Wartezeit des Empfängers, Distanz zwischen Spenderorgan und Empfänger (entspricht der zur erwartenden Transportzeit), nationale Bilanz (Differenz zwischen gespendeten und transplantierten Organen des jeweiligen Mitgliedstaats).

Laut Transplantationsgesetz gilt aktuell in Deutschland für die Organspende verstorbener Spender die „erweiterte Zustimmungslösung“. Entweder liegt schon zu Lebzeiten die im optimalen Fall per Spenderausweis dokumentierte Spendewilligkeit des Verstorbenen vor oder die nächsten Familienangehörigen fällen im Sinne des Verstorbenen die Entscheidung über eine Organspende (Rommel et al. 2010). Zwischen den verschiedenen Mitgliedsländern von Eurotransplant und im übrigen Europa gelten aber durchaus nationale Unterschiede bzgl. der Organentnahme bei verstorbenen Spendern.

In Österreich z. B. gilt die „Widerspruchslösung“ (Bundeskanzleramt Österreich 2010): eine Entnahme von Organen verstorbener Spender ist zulässig, so lange der verstorbene Spender zu seinen Lebzeiten bzw. seine Angehörigen (nach dem Tod des potentiellen Spenders) einer Organspende nicht ausdrücklich widersprochen haben bzw. widersprechen.

Welchen Einfluss die jeweilige Gesetzeslage auf die Anzahl an Spenderorganen hat wird kontrovers diskutiert und ist letztlich unklar. Kernproblem der Organtransplantation bleibt der Organmangel, die Diskrepanz zwischen Organbedarf und Organangebot. Die daraus resultierenden Wartezeiten führen sowohl zu erhöhter Morbidität der Wartenden an der Dialyse als auch zunehmend zum Tod auf der Warteliste (Merion et al. 2005). Zudem hat die Wartezeit an der Dialyse nachweislich einen negativen Effekt auf das Transplantatüberleben nach erfolgter Nierentransplantation (Meier-Kriesche et al. 2002). Unabdingbares Ziel der NTX muss deshalb die Steigerung der Anzahl an Nierentransplantationen sein.

1.3. Situation der Nierentransplantationen in Deutschland

In Deutschland besteht eine große Diskrepanz zwischen Bedarf und Realisation einer Nierentransplantation (Abb. 1-1). Zurzeit warten über 8.000 Patienten in Deutschland auf die Transplantation einer Niere. Im Jahr 2010 wurden in Deutschland 2272 Nieren nach postmortalen Organspende und 665 nach einer Lebendspende transplantiert (DSO 2010).

Jährlich erfolgen deutlich mehr Neuanmeldungen für eine NTX als Transplantationen realisiert werden können. Bei tendenziell stagnierenden Transplantationen von Nieren verstorbener Spender kann eine Zunahme der durchgeführten NTX nur durch eine Zunahme an Lebendnierenspendern kompensiert werden kann (Abb. 1-2). Die aus dem Organmangel resultierende Wartezeit beträgt aktuell in Deutschland fünf bis sechs Jahre (DSO 2010), wobei eine weitere Diskrepanz bezüglich der Wartezeiten in Abhängigkeit von den Blutgruppen besteht. So müssen Empfänger mit Blutgruppe 0 signifikant länger auf ein Spenderorgan warten als Empfänger mit anderer Blutgruppe (Glander et al. 2010).

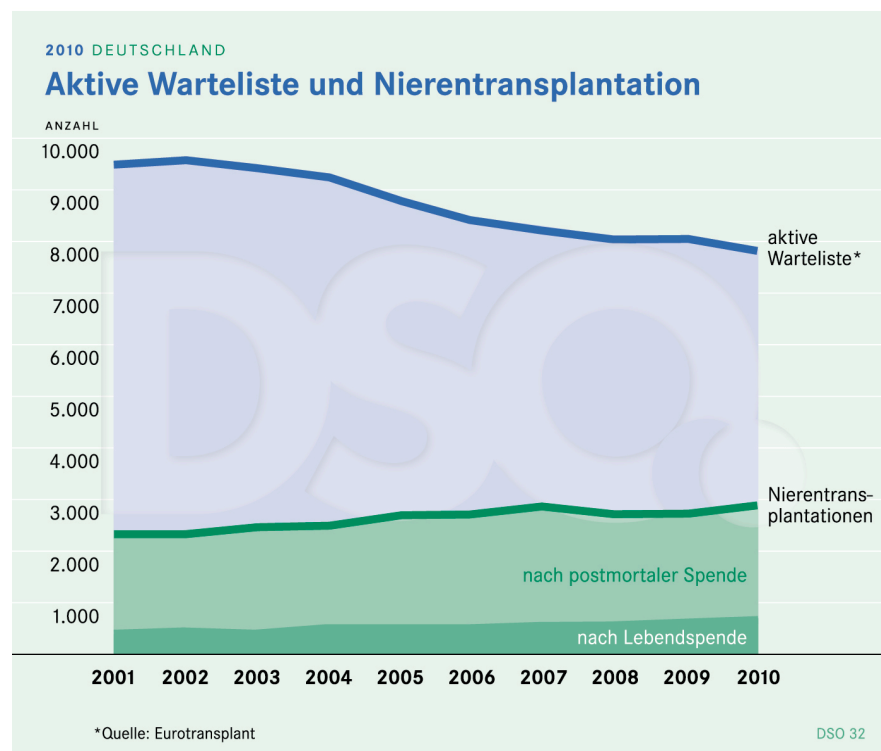


Abbildung 1-1: Entwicklung der aktiven Warteliste und der Anzahl an Nierentransplantationen zwischen 2001 und 2010 in Deutschland (Quelle: DSO Jahresbericht 2010)

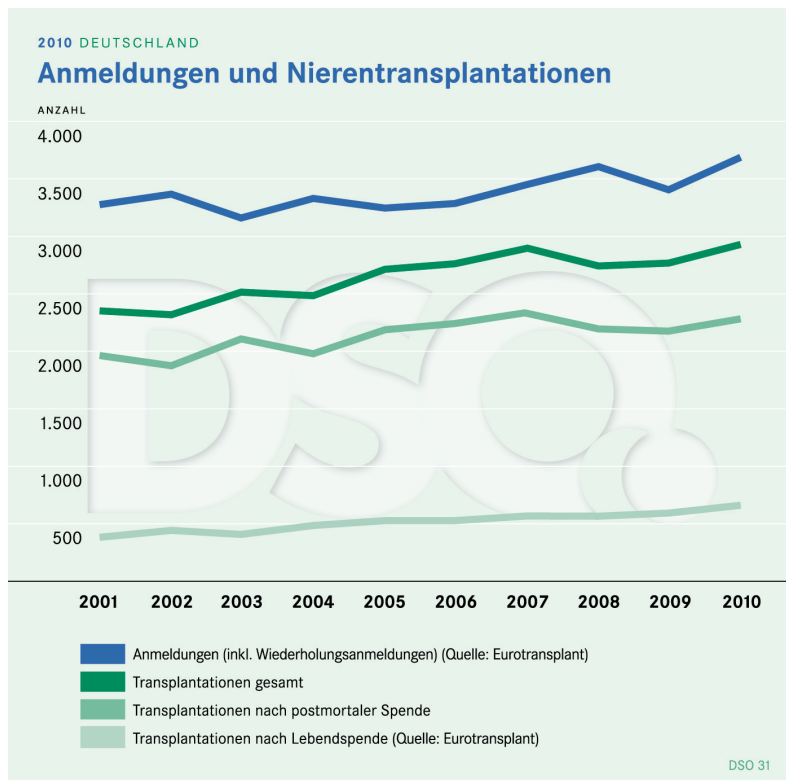


Abbildung 1-2: Entwicklung der Anmeldungen zur Nierentransplantation und der durchgeführten Nierentransplantationen in Deutschland zwischen 2001 und 2010 (Quelle: DSO Jahresbericht 2010)

Die häufigsten Indikationen für eine Nierentransplantation in Deutschland bei Erwachsenen waren 2008 der primär insulinabhängige Diabetes mellitus mit Nierenkomplikationen, die autosomal-dominante polyzystische Nierendegeneration, das chronisch-nephritische Syndrom sowie die hypertensive Herzkrankheit mit Niereninsuffizienz (Eurotransplant 2009).

Bei Kindern (Altersgrenze laut Definition der European Renal Association bis zum vollendeten 19. Lebensjahr) waren in Europa die häufigsten Ursachen der terminalen Niereninsuffizienz angeborene Anomalien von Nieren und Harntrakt, Glomerulonephritiden, zystische Nierenerkrankungen sowie hereditäre Nephropathien (European Renal Association 2011).

1.4. Programme zur Erweiterung des Spenderpools

Um dem Organmangel zu begegnen werden vielfache Anstrengungen sowohl im Bereich der Lebend- als auch im Bereich der Verstorbener-Spender-NTX unternommen. Im Lebendspenderbereich werden z.B. Überkreuz-Lebendspenden („cross-over“), bei welchen Nieren, die aufgrund einer Inkompatibilität nicht innerhalb der jeweiligen Paarkonstellation transplantiert werden können, zwischen zwei Paaren über Kreuz gespendet/transplantiert. Gesetzliche Voraussetzung hierfür in Deutschland ist der Nachweis der im TPG geforderten „persönlichen Verbundenheit“ (Bundesministerium der Justiz 2011). In Analogie hierzu werden z.B. in den USA in größerem Umfang Ringtausch-Transplantationen durchgeführt, bei der im Gegensatz zur Überkreuz-Spende mehrere Paare Teil eines Donor-/ Empfänger-Pools sind (Gentry et al. 2011). Eine weitere Möglichkeit die Anzahl der NTX zu erhöhen ist die oben erwähnte ABO-inkompatible LNTX, die seit 2004 auch in Deutschland durchgeführt wird (Jones et al. 2009).

Bei der Leichennierenspende werden in einigen Ländern, u. a. in England, Holland, der Schweiz und den USA Organentnahmen von Spendern durchgeführt, die einen Herzstillstand erlitten haben, sogenannte „non-heart-beating“-Donoren (NHBD), (Brook et al. 2003; Koffman et al. 2003). Dies ist in Deutschland nicht zulässig, da hier per Gesetz nur hirntote Verstorbene, deren Kreislauffunktion noch erhalten ist („heart-beating-Donoren“), als Organspender akzeptiert werden dürfen.

Ein weiterer Ansatz zur Steigerung der Anzahl an Nierentransplantationen verstorbener Spender, der auch in Deutschland angewendet wird, ist das im Jahr 1999 von Eurotransplant eingeführte „Eurotransplant Senior Program“ (ESP). Hierbei werden Nieren älterer verstorbener Donoren (≥ 65 Jahre) an ältere Empfänger (≥ 65 Jahre) transplantiert, wobei die Allokation lediglich nach Blutgruppenkompatibilität und Wartezeit erfolgt. Ziel ist hierbei eine Verkürzung der Transportzeit, die Allokation erfolgt vornehmlich lokal. Durch das ESP konnten in der Zeit seines Bestehens vermehrt Spender rekrutiert und erfolgreich NTX realisiert werden (Cohen et al. 2005).

Tatsächlich ist in Deutschland die Altersgruppe der verstorbenen Spender ≥ 65 Jahre die einzige, die in den vergangenen Jahren zunehmende Spenderzahlen aufweist (Giessing 2009).

1.5. Donoren mit erweiterten Spenderkriterien („expanded criteria donors“, ECD)

Bei dem schon vorherrschenden Spendermangel ist der „ideale Spender“ - zwischen 16 und 45 Jahren, ohne Bluthochdruck oder Diabetes mellitus, ohne Anzeichen einer Infektion, mit normaler Nierenfunktion (Lackner et al. 1997) - zunehmend selten.

In den frühen 90er Jahren entwickelte man deshalb das Konzept der vermehrten Akzeptanz von zum damaligen Zeitpunkt noch als „marginale“ Spender bezeichneten Donoren, um den Spenderpool zu erweitern (Alexander et al. 1991). Als „marginal“ wurden Spender eingestuft, die außerhalb der oben erwähnten „idealen“ Altersspanne lagen. In der Fortentwicklung zur Erweiterung möglicher Akzeptanzkriterien entstand in den letzten Jahren der Begriff der „Donoren mit erweiterten Spenderkriterien“ („expanded criteria donors“, ECD) (Port et al. 2002; Rosengard et al. 2002; Lopez-Navidad et al. 2003). Diese erweiterten Spenderkriterien wurden beim Crystal City Meeting 2002 folgendermaßen definiert (Rosengard et al. 2002):

- Spenderalter über 60 Jahre oder
- Spenderalter zwischen 50 und 60 Jahren mit mindestens zwei von drei zusätzlichen Risikofaktoren: Tod zerebrovaskulärer Genese, arterieller Hypertonus in der Anamnese, Serumkreatinin >1,5 mg/dl

Allerdings ist die Akzeptanz von Nieren dieser Spendergruppe nicht unproblematisch. Mit steigendem Donoralter und steigender Donor-Komorbidity wie arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus, fortgeschrittener Arteriosklerose oder Infektionserkrankungen (z. B. Hepatitis) steigt auch das Risiko einer eingeschränkten Nierentransplantatfunktion. Tumorerkrankungen des Donors in der Vorgeschichte bergen zudem das (wenn auch geringe) Risiko einer Gefährdung des Empfängers durch eine Tumortransmission (Birkeland et al. 2002).

1.6. Organangebot: Annahme und Ablehnung

Im Jahr 2010 wurden 4261 Leichennieren an Eurotransplant gemeldet, 4182 (98,1%) wurden den einzelnen Transplantationszentren angeboten. Letztlich wurden jedoch nur 3737 Nieren transplantiert und somit ca. 10% der angebotenen Organe abgelehnt (siehe Tabelle 1-1). In Deutschland liegt diese Rate bei ca. 8,4%. Die Gründe für die Diskrepanz zwischen den zur Verfügung stehenden Nieren verstorbener Spender und den tatsächlich durchgeführten Nierentransplantationen sind laut Eurotransplant eine

Ablehnung der Nieren z.B. aufgrund schlechter Organqualität bzw. aufgrund von Spendererkrankungen mit zu erwartenden negativen Folgen für die Qualität der angebotenen Spenderniere. Zusätzlich werden einige Nieren auch nach erfolgter Vermittlung abgelehnt, z.B. wegen nachträglich festgestellter eingeschränkter Organqualität oder qualitativ mangelhafter Perfusion der Spenderniere während der Entnahme.

Donors											
Donor country	(A)	(B)	(HR)	(D)	(L)	(NL)	(SLO)	Total ET	Non-ET	Total	% all donors
All donors	203	289	135	1315	3	259	44	2248	167	2415	100,0%
Non-kidney donors	4	41	1	60	0	11	1	118	146	264	10,9%
Kidney donors	199	248	134	1255	3	248	43	2130	21	2151	89,1%
Kidney donors not used	17	33	14	73	0	43	5	185	16	201	8,3%
<i>One kidney used</i>	16	22	8	88	0	22	3	159	4	163	6,7%
<i>Two kidneys used</i>	166	193	112	1094	3	183	35	1786	1	1787	74,0%
Total kidney donors used	182	215	120	1182	3	205	38	1945	5	1950	80,7%

Kidneys											
Donor country	(A)	(B)	(HR)	(D)	(L)	(NL)	(SLO)	Total ET	Non-ET	Total	% reported
Reported	392	494	268	2491	6	491	86	4228	33	4261	100,0%
Offered	392	486	263	2486	6	436	84	4153	29	4182	98,1%
Accepted	378	445	246	2359	6	405	76	3915	10	3925	92,1%
Transplanted	348	408	232	2276	6	388	73	3731	6	3737	87,7%

Tabelle 1-1: Übersicht der postmortalen Nierentransplantationen 2010 in den einzelnen Eurotransplant-Ländern (Quelle: Eurotransplant Jahresbericht 2010)

Allgemein „verpflichtende“ Kriterien für die Annahme von Spenderorganen bestehen nicht. Jedes Zentrum hat ein eigenes Akzeptanzprofil für angebotene Spendernieren und evaluiert auf der Grundlage des individuellen Nierenangebots und der bei einer Organakzeptanz bestehenden individuellen Spender-Empfänger-Konstellation ein konkretes Organangebot. Hierbei spielen u.a. die folgenden Kriterien eine Rolle:

- Alter des Spenders
- Todesursache (traumatisch / nicht traumatisch)
- Vorerkrankungen des Spenders (z.B. arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus, Tumoren)
- Spenderinfektionen (z.B. HIV, Hepatitis, Tuberkulose, Lues)

- Organfunktion (Serumkreatinin, Glomeruläre Filtrationsrate (GFR), Proteinurie)
- Spendergeschlecht und Anatomie der bei der Organentnahme vorgefundenen Nieren.
- Empfängeralter und -geschlecht, Verträglichkeit der Dialyse, Vorerkrankungen

Mittlerweile wurde in einigen Studien versucht, bestimmte Spenderparameter mit Relevanz für das Langzeitergebnis nach NTX mit Hilfe eines Punktesystems zur Spenderorganbeurteilung zu definieren (Karpinski et al. 1999; Nyberg et al. 2003). Bisher ließen sich jedoch keine klar definierten Surrogatparameter für das Langzeitergebnis nach NTX eruieren (Domagala et al. 2009). Gerade bei einem Organangebot von Donoren mit erweiterten Spenderkriterien entscheidet deshalb das Transplantationszentrum unter Bezugnahme auf die individuelle Spender-Empfänger-Konstellation und entsprechend dem individuellen Zentrumsprofil bzgl. der Zentrums-Akzeptanzkriterien über Annahme oder Ablehnung des Organangebots.

1.7. Der Weg nach Ablehnung eines Nierenangebots

Akzeptiert ein Zentrum die über Eurotransplant angebotene Spenderniere nicht, wird sie dem Zentrum mit dem nächsten Wartelistenpatienten auf der Eurotransplant-Allokationsliste angeboten. Da an den unterschiedlichen Zentren unterschiedliche Akzeptanzkriterien vorliegen bzw. die individuellen Spenderkriterien laut Zentrumseinschätzung zu den individuellen Empfängerkriterien passen, werden ggf. die an einem Zentrum abgelehnten Nieren an einem anderen Zentrum akzeptiert und dort transplantiert. Eurotransplant wird der Ablehnungsgrund vom entsprechenden Transplantationszentrum mitgeteilt. Die Ablehnungsgründe sind dabei wie folgt kategorisiert:

- immunologische Gründe beim Empfänger
- nicht-immunologische Gründe:
 - schlechte Organ- und Spenderqualität
 - organisatorische Gründe (innerhalb und außerhalb des entsprechenden Transplantationszentrums)
 - inkompatible Virologie des Spenders

- inkompatible Übereinstimmung von Alter und Körpergröße
- andere Ursachen (nicht weiter spezifiziert)

Eine Spenderniere wird zu einem sogenannten „Zentrumsangebot“ wenn sie von fünf verschiedenen Zentren abgelehnt wurde, wenn sie von außerhalb der Eurotransplant-Zone stammt oder wenn die kalte Ischämiezeit (Transportzeit) über 20 Stunden beträgt. Diese Niere wird dann allen NTX-Zentren des Eurotransplant-Verbundes zeitgleich angeboten. Das Zentrum, welches zuerst diese Spenderniere akzeptiert erhält das Organ.

2. Fragestellung und Ziele der Studie

Ziel dieser retrospektiven Studie war es zu prüfen, ob Nieren verstorbener Spender, die aufgrund marginaler Organ- oder Spenderqualität abgelehnt wurden langfristig eine schlechtere Funktion und/oder ein schlechteres Transplantat- oder Empfängerüberleben aufweisen. Nieren die aus immunologischen oder infektionsserologischen Gründen abgelehnt wurden waren nicht Bestandteil dieser Studie.

Folgende Hypothesen wurden überprüft:

1. Die an anderen Zentren abgelehnten und danach am CCM akzeptierten und transplantierten Nieren verstorbener Spender sind qualitativ schlechter als diejenigen Nieren verstorbener Spender, die unserem Zentrum als erstes angeboten, hier akzeptiert und transplantiert wurden.
2. Die Subgruppen von Nieren älterer verstorbener Spender (≥ 65 Jahre) sind besonders empfindlich gegenüber nicht-immunologischen Schäden (kalte Ischämiezeit) und weisen in der Überprüfung von Hypothese 1 schlechtere Ergebnisse auf.
3. Die an unserem Zentrum abgelehnten und danach an einem anderen Zentrum akzeptierten und transplantierten Nieren verstorbener Spender sind qualitativ schlechter als die Nieren verstorbener Spender, die an unserem Zentrum als erstes angeboten, hier akzeptiert und transplantiert wurden.

Die Prüfung dieser Hypothesen erfolgte anhand von fünf untersuchten Gruppen:

- Studiengruppe 1: Empfänger von Nieren marginaler Qualität von verstorbenen Donoren, abgelehnt an anderen Zentren, transplantiert an der Charité, Campus Mitte.
- Studiengruppe 2: Empfänger von Nieren marginaler Qualität von verstorbenen Donoren, abgelehnt an der Charité, Campus Mitte, an anderen Zentren transplantiert.
- Kontrollgruppe: Empfänger von Nieren verstorbener Donoren mit regulären Spenderkriterien, transplantiert an der Charité, Campus Mitte.
- ESP-Studiengruppe 1: Empfänger von Nieren marginaler Qualität älterer verstorbener Spender (≥ 65 Jahre) die an anderen Zentren abgelehnt und an der Charité, Campus Mitte transplantiert wurden.

- ESP-Kontrollgruppe: Empfänger von Nieren verstorbener älterer Spender (≥ 65 Jahre) mit regulären Spenderkriterien, die an der Charité, Campus Mitte transplantiert wurden.

3. Material und Methoden

In die Auswertung unserer Studie gingen lediglich Nieren ein, die aufgrund marginaler Organ- oder Spenderqualität abgelehnt wurden.

Am Nierentransplantationszentrum Charité, Campus Mitte werden die von Eurotransplant angebotenen Nieren verstorbener Spender immer zusammen von den verantwortlichen Ärzten der Klinik für Nephrologie und der Klinik für Urologie für den individuellen Empfänger evaluiert. Die Basisdaten wurden für den Untersuchungszeitraum, auf den sich diese Studie bezieht, wie folgt bzgl. Akzeptanz oder Ablehnung eines Organs bewertet:

Alter des Spenders:

keine Altersbeschränkung des Spenders per se.

Vorerkrankungen:

Allen voran zählen hier renale und kardiovaskuläre Risikofaktoren wie lang anhaltender Nikotinabusus, Diabetes mellitus und arterieller Hypertonus. Eine bestehende Proteinurie, meistens durch Urinstix gemessen (ab 30mg/dl), konnte vor allem in Kombination mit o.g. Vorerkrankungen zur einer Ablehnung führen, da sie evtl. für einen bereits bestehenden strukturellen Schaden des Spenderorgans sprach. Auch eine chronisch eingeschränkte GFR führte ggf. zu einer Ablehnung. Hohe Relevanz hatte der Verlauf des Serum-Kreatinins. Ein erhöhter Wert bei stationärer Aufnahme des späteren Nierenspenders, der sich während des Intensivstationsaufenthalts jedoch normalisierte, wurde eher als akuter Schaden gewertet (z.B. akute Tubulusnekrose), der prinzipiell reversibel ist. In diesem Fall wurde das Spenderorgan an unserem Zentrum eher angenommen. In zweifelhaften Fällen wurde versucht über Labordaten vom Hausarzt des jeweiligen Spenders die aktuellen Werte in einen zeitlich größeren Kontext zu setzen um hier eine bessere Beurteilung des Organangebotes zu erlangen.

Virologie:

Zu den im Eurotransplant-Verbund durchgeführten Spenderuntersuchungen gehören virologische Screenings auf HIV-1 und HIV-2, Hepatitis-C-Virus (HCV) und Hepatitis B

surface-Antigen (HBsAg), anti-Hepatitis-B-core (anti-HBc), akute Hepatitis (Leberenzyme), Zytomegalievirus (CMV), Epstein-Barr-Virus (EBV) bei pädiatrischen und zunehmend auch bei erwachsenen Empfängern, akute Syphilis, Tuberkulose (Tbc) sowie ggf. Creutzfeldt-Jacob (CFJ) bei bekannter Familienanamnese oder eventuellen klinischen Anzeichen (Kälble et al. 2009).

HIV: HIV-positive Empfänger mit einer Viruslast unter der Nachweisbarkeitsgrenze (=PCR-negativ) wurden prinzipiell als NTX-Kandidaten angesehen, die Übertragung eines Organs von einem virämischen Spender dürfte jedoch praktisch ausgeschlossen gewesen sein

Hepatitis: Folgende Konstellationen wurden trotz Nachweises einer Infektion akzeptiert: Organe von HCV-positiven Donoren für die Transplantation bei HCV-positiven Empfängern, nicht jedoch bei erfolgreich austherapierten Empfängern. Maßstab für die erfolgreiche Therapie war hierbei die PCR-Negativität. Für den individuellen Patienten wurden jeweils Nutzen (z.B. kürzere Wartezeit, ggf. gute Organqualität) vs. Risiken abgewogen (z.B. Übertragung eines weiteren HCV-Stamms).

Bei Hepatitis B-Infektion: Hbs-Ag-positive Donoren wurden für Hbs-Ag-positive Empfänger oder für Hbs-Ag-negative Empfänger bei Hbc-Ak-Positivität und für Hochdringlichkeits-Empfänger (High Urgency, HU) bei Hbs-Ag- Negativität bzw. bei Hbc-Ak-Negativität akzeptiert. Die HU-Modalitäten sind in der Regel jedoch so, dass der Nieren-Empfänger in kurzer Zeit ein Organ bekommt, ohne ein Hepatitis B-Risiko in Kauf nehmen zu müssen.

CMV: CMV-positive Nieren wurden für CMV-negative Empfänger akzeptiert. Sämtliche NTX-Patienten unseres Zentrums bekamen unabhängig von der CMV-Konstellation eine medikamentöse Prophylaxe (Valganciclovir) für 90 Tage.

Die Dosis richtete sich nach der jeweiligen Transplantatfunktion. Gegebenfalls wurde nach Ende der Prophylaxe in Rejektionstherapie-Situationen (z.B. bei Gabe von ATG) die Prophylaxe erneut initiiert.

EBV: keine Kontraindikation für die Akzeptanz eines Spenderorgans

Syphilis: Bei akuter Infektion des Spenders Ablehnung der Niere(n), bei Vorliegen einer Serumnarbe Akzeptanz der Niere(n) und Behandlung des Empfängers mit einer antibiotischen Prophylaxe

Tbc: Eine aktive Tuberkulose beim Spender führte zur Ablehnung des Organs

Tumorerkrankungen beim Spender:

Entsprechend den Leitlinien der European Association of Urology (EAU) (Kälble et al. 2009) bestand eine absolute Kontraindikation zur Akzeptanz eines Organs zur Transplantation bei Nachweis aktueller Tumorerkrankungen sowie für folgende Tumorerkrankungen in der Vorgeschichte des Spenders: Mammakarzinom, Leukämie, malignes Melanom, Lymphom, high-grade Gehirntumor (außer High Urgency-Empfänger). Eine relative Kontraindikation lag vor bei mehr als 10 Jahren Rezidivfreiheit bei kurativ behandelten Karzinomen sowie low-grade Gehirntumoren. Bei der Organentnahme vorliegende Spendertumore, die die Akzeptanz einer Spenderniere nicht ausschlossen, waren Basaliome, Spindelzellkarzinome der Haut, Carcinoma in situ (CIS) der Cervix uteri sowie ein CIS der Stimmbänder.

Bezüglich low grade-Urothelkarzinomen (Ta G1) besteht kein europäischer Konsens. An unserem Zentrum erfolgte die Organannahme /-ablehnung entsprechend diesen Leitlinien. Entscheidend für die Akzeptanz eines Spenderorgans mit Tumor in der Vorgeschichte war an unserem Zentrum immer auch eine gut dokumentierte Tumornachsorge des Spenders.

Nierenbiopsie:

Liegt eine Biopsie der Spenderniere vor, so gibt es verschiedene Klassifikationen, nach denen die Organqualität beurteilt werden kann, wie z.B. dem Remuzzi-Score. Hier werden globale glomeruläre Sklerose, Tubulusatrophie, interstitielle Fibrose sowie Arterienverengung evaluiert und nach Schweregrad in ein Punktesystem eingeteilt (Remuzzi et al. 1999). Diese Gesamtpunktzahl variiert zwischen 0 und 12, wobei die Autoren bei 0 Punkten eine Transplantation des Spenderorgans empfehlen, bei 7 bis 12 Punkten jedoch ablehnen. Lag eine Nierenbiopsie mit dem Organangebot vor, wurde deren Ergebnis in die Gesamtevaluation einbezogen, jedoch ohne strikte Entscheidung an Hand eines Klassifikationssystems.

3.1. Studiengruppen und Kontrollgruppe

Die Empfängerdaten der an der Charité, Campus Mitte Transplantierten stammen aus der elektronischen Datenbank unseres Zentrums. Diese Datenbank (TBase2) wurde von unserem Zentrum als Gemeinschaftsprojekt mit Eurotransplant entwickelt (Schröter et al. 2000) und wird anderen Transplantationszentren umsonst zur Verfügung gestellt.

Über Schnittstellen mit allen an der NTX beteiligten Disziplinen wie der nephrologischen Ambulanz, dem klinisch-stationären Dokumentationssystem (z.B. Nephrologie, Urologie, Chirurgie etc.), dem Labor, der Pathologie und der Radiologie sowie weiterer involvierter Disziplinen enthält die Datenbank sämtliche demografischen und medizinischen Daten der Empfänger. Zudem sind in TBase2 alle Informationen über das Spenderorgan ebenso abgebildet wie der Verlauf nach der Transplantation inklusive der Immunsuppressionsschemata.

Aus Datenschutzgründen durfte Eurotransplant die Zentren, an denen die Transplantationen der an unserem Zentrum zuvor abgelehnten Nieren stattfanden, nicht benennen. Somit war ein direkter Kontakt zu den jeweiligen Kliniken nicht möglich. Daten und Verläufe der Spendernieren, die an unserem Zentrum abgelehnt und im Verlauf an einem anderen Zentrum transplantiert wurden, konnten aber über eine Kombination der Daten von Eurotransplant (TX-Datum und Empfängeralter zum TX-Datum) und Daten der Collaborative Transplant Study (CTS) akquiriert werden.

CTS wurde 1982 gegründet und ist eine Datenbank, die von der Abteilung für Transplantationsimmunologie des Universitätsklinikums Heidelberg unter der Leitung von Prof. Dr. G. Opelz betrieben wird. Sie beinhaltet Daten von 400 Nieren-, Herz-, Lungen, Leber- und Pankreastransplantationszentren aus mittlerweile 45 Ländern weltweit. Für das klinische Follow-up werden von CTS die Daten post transplantationem nach 3, 6 und 12 Monaten sowie anschließend einmal jährlich abgefragt.

Über Eurotransplant erhielten wir die Eurotransplant (ET)-Nummer sowie die dazugehörigen ET-Reports derjenigen Spender, die von unserem Zentrum aufgrund zu schlecht eingestufte Organqualität abgelehnt und im Verlauf an einem anderen Zentrum transplantiert wurden. Anhand dieser Daten war es via CTS möglich, einen Großteil dieser Spenderorgane in ihrer Datenbank zu identifizieren. Die uns von CTS dann zur Verfügung gestellten Daten enthielten Informationen über Transplantatfunktion, Abstoßungsdatum, Todesdatum des Empfängers und über die Immunsuppression. Bezüglich der Transplantatfunktion wurden in der CTS-Datenbank jedoch keine absoluten Kreatininwerte gespeichert. Stattdessen wurde die Nierenfunktion einer von fünf Funktionskategorien zugeordnet (exzellent: Kreatinin <130mmol/l, gut: 130-259mmol/l, mäßig: 260-400mmol/l, schlecht, jedoch ohne erneute Dialysepflicht: >400mmol/l, Dialysepflicht/Transplantatversagen).

Die Todesursachen der Spender wurden dem ET-Report entnommen und analog der DSO-Kategorisierung in vier nicht-traumatische (intrakranielle Blutung, Hirninfarkt, ischämisch-hypoxischer Hirnschaden, andere Ursache) und eine traumatische (Schädel-Hirn-Trauma) Ursachen eingeteilt.

Der Studienzeitraum galt für eine NTX vom 1. Mai 1999 bis 31. Dezember 2007. Der Stichtag für die letzte Verlaufskontrolle (Follow-up) war der 31. Dezember 2008. Als Einschlusskriterium galt das Vorliegen eines Mindest-Follow-up von einem Jahr nach erfolgter NTX.

3.2. Operationstechnik an der Charité, Campus Mitte

Die Nierentransplantation ist wie an allen Zentren ein standardisierter Eingriff. An unserem Zentrum erfolgt über einen hockeyförmigen Unterbauchschnitt der extraperitoneale Zugang zu Beckenachse und Harnblase. Die Gefäßanastomose wurde sowohl arteriell als auch venös End-zu-Seit zwischen den iliakal-externen Gefäßen und den Nierengefäßen hergestellt. Die Transplantatharnleiterimplantation erfolgte im Untersuchungszeitraum antirefluxiv nach Politano-Leadbetter und wurde mittels Mono-J-Schiene für 10 bis 14 Tage nach suprasymphysär abgeleitet. Ebenso erfolgte stets die Einlage eines transurethralen Dauerkatheters.

3.3. Immunsuppression an der Charité, Campus Mitte

Die Standardimmunsuppression an unserem Zentrum war dreifach, bestehend aus einem Calcineurin-Inhibitor, Mycophenolat und Kortikosteroiden. Die Dosis wurde im Verlauf angepasst und reduziert. Einige Patienten erhielten eine Induktionstherapie mit IL-Rezeptor-Antikörpern. Rejektionen wurden mit einer Kortison-Stoßtherapie behandelt und die Immunsuppression ggf. anschließend auf Tacrolimus umgestellt.

3.4. Untersuchte Parameter und Definitionen

Für die Studiengruppe 1 und die Kontrollgruppe wurden Spenderalter und –geschlecht, Gewicht, Body Mass Index (BMI), Grunderkrankung der Empfänger, Wartezeit an der Dialyse (Beginn Dialyse bis Tag der NTX), Empfängeralter zum Zeitpunkt der NTX sowie Anzahl der Vortransplantationen erhoben.

Peri- bzw. intraoperative Daten waren die kalte und gemischte Ischämiezeit sowie die Anzahl an HLA-Mismatches (Humane Leukozyten-Antigen (HLA)-Mismatches: Anzahl an ungleicher Paarung innerhalb des HLA-A, -B- und DR-Systems, max. 6 Übereinstimmungen bzw. Nicht-Übereinstimmungen möglich).

Die kalte Ischämiezeit (KIZ) wurde definiert als die Zeit vom Beginn der Perfusion des Spenderkreislaufs (entsprechend Eurotransplant-Protokoll) bis zum Beginn der Gefäßanastomose zwischen Spenderorgan und Empfänger (= Beginn der gemischten Ischämiezeit). Die gemischte Ischämiezeit (Anastomosenzzeit) wurde als der Zeitraum vom Beginn der Gefäßanastomose bis zur Freigabe des Blutstroms in die Transplantatniere definiert.

Die Transplantatfunktion wurde einerseits anhand der Serum-Kreatininwerte (in mg/dl) bewertet. Diese wurden zu den Zeitpunkten 1 Woche, 1 Monat, 3 Monate, 6 Monate, 1 Jahr, danach jährlich post transplantationem in die Untersuchung einbezogen. Zusätzlich wurde die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate, eGFR) nach der „Modification of Diet in Renal Disease“ (MDRD)-Formel nach Levey berechnet:

$$\text{eGFR}(\text{ml}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2) = 186 \times (\text{Kreatinin i.S.})^{-1,154} \times (\text{Alter})^{-0,203} \times (0,742 \text{ bei Frauen}) \times (1,21 \text{ bei Pat. mit schwarzer Hautfarbe}) \text{ (Levey et al. 1999)}.$$

Da die Werte vor allem zu den späteren Zeitpunkten nicht exakt auf z.B. 12 Monate nach dem NTX-Tag bestimmt wurden, wurden die Werte aus einem dem jeweiligen Zeitpunkt zugeordneten Zeitfenster für diese Studie genommen (± 1 Woche nach 1 Monat, ± 2 Wochen nach 3 und 6 Monaten, ± 2 Monate für die jährlichen Werte).

An postoperativen Komplikationen wurden Blutungen, Lymphozelen, Harnleiterkomplikationen (Nekrose, Stenose, Leckage), Wundheilungsstörungen, Gefäßkomplikationen, Hämatome und Serome erhoben. Operative Revisionen waren definiert als die Notwendigkeit einer erneuten operativen Intervention. Hierzu zählten offene ebenso wie minimalinvasive Eingriffe an Harnleiter, Gefäßen oder Lymphozelen. Auch die eventuelle Wiedereinlage einer Double-J-Schiene (DJ) wurde ausgewertet.

An postoperativen Daten wurden folgende Parameter erhoben: akute Rejektion (klinisch und/oder Biopsie-gestützt), chronische Transplantatnephropathie (CTN, kontinuierliche Verschlechterung der Nierenfunktion mit interstitieller Fibrose und Tubulusatrophie), verzögerte Transplantatfunktion („delayed graft function“, DGF): Notwendigkeit einer Dialyse innerhalb der ersten 7 Tage nach NTX (Yarlagadda et al. 2008), zensiertes und unzensiertes Transplantatüberleben (Zeit ab NTX bis zur letzten Untersuchung mit funktionierendem Transplantat; zensiert= Tod mit funktionierendem Transplantat= kein Transplantatverlust; unzensiert= Tod mit funktionierendem Transplantat= Transplantatverlust), Ursachen des Transplantatversagens (CTN, akute Rejektion, arterielle und venöse Thrombosen, Rezidiv der Grunderkrankung, unklar) sowie Empfängerüberleben (Zeit ab Transplantation bis zum letzten Untersuchungstermin bzw. bis zum Tod des Patienten) und die Todesursache verstorbener Empfänger. „Lost to follow-up“ waren Patienten, bei denen ein Jahr und länger keine Werte bzw. Informationen zum Transplantat- bzw. Patientenüberleben vorlagen.

Für die Studiengruppe 2 konnten aufgrund der oben beschriebenen limitierten Informationen weniger Parameter berechnet werden. Dazu gehörten bei den demografischen Spenderdaten Geschlecht, Alter, Gewicht, Größe, BMI und Todesursache. Für die Empfänger waren Alter sowie die Anzahl an Vortransplantationen bekannt. An perioperativen Daten konnte die kalte Ischämiezeit, an postoperativen Daten der Kreatinin-Verlauf (jedoch kategorisiert, wie oben erwähnt), zensiertes und unzensiertes Transplantatüberleben sowie das Patientenüberleben erhoben werden.

3.5. Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte in Zusammenarbeit mit dem Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie an der Charité, Campus Mitte. Auswertung und Berechnung der gesammelten Daten wurden mit der Software IBM® SPSS® Statistics 18 für Windows (IBM Deutschland GmbH, Ehningen, Deutschland) durchgeführt. Kategorische Parameter wurden mittels Chi²-Testung bzw. mittels exakten Tests nach Fischer verglichen, kontinuierliche Variablen durch den Mann-Whitney U-Test. Transplantat- und Empfängerüberleben wurden mittels Kaplan-Meier-Analyse kalkuliert und mittels Log-Rank-Tests auf Signifikanz der Differenzen untersucht. Ebenfalls wurden multivariate sowie Cox-Regressionsanalysen angewendet. Das statistische Signifikanzniveau wurde mit $p < 0,05$ definiert.

4. Ergebnisse

4.1. Studiengruppe 1: Transplantationen an der Charité, Campus Mitte

Insgesamt wurden 111 Nieren an der Charité, Campus Mitte transplantiert, die zuvor von anderen Zentren wegen „poor organ quality“ abgelehnt worden waren. Die Kontrollgruppe wurde von 343 Empfängern gebildet, denen im gleichen Zeitraum reguläre Nieren transplantiert wurden.

4.1.1. Demografische Daten der Empfänger

Die demografischen Daten der Empfänger der Studiengruppe 1 und der Kontrollgruppe sind Tabelle 4-1 zu entnehmen. Signifikante Unterschiede fanden sich nicht. Ebenfalls nicht signifikant unterschiedlich war der Anteil an Erst-, Zweit- und Dritt-Nierentransplantationen im Vergleich der Studien- mit der Kontrollgruppe ($p=0,709$).

Der überwiegende Patientenanteil in beiden Gruppen führte als Nierenersatztherapie vor der Nierentransplantation eine Hämodialyse durch. Beide Gruppen unterschieden sich von der Dialyseart her signifikant ($p=0,043$).

	Studiengruppe 1 n=111	Kontrollgruppe n=343	p
Geschlecht männlich (%)	66 (59,5)	225 (65,6)	0,145
Alter Empfänger (Jahre) median	54,5 (3,6 – 74,4)	49,5 (3,5 – 77,1)	0,346
Follow up (Monate) median	38,5 (1,0 – 110,3)	44,3 (0 – 114,8)	0,89
Wartezeit Empfänger an der Dialyse (Monate) median	55,3 (0,1 – 132,8)	49,6 (0 – 243,2)	0,112
Nierenvortransplantationen (%)			
0	89 (80,2)	276 (80,5)	0,709
1	17 (15,3)	59 (17,2)	
2	4 (3,6)	8 (2,3)	
unbekannt	1 (0,9)	0	
Dialyseart (%)			
keine Dialyse	0	4 (1,2)	0,043*
Hämodialyse	93 (83,8)	303 (88,3)	
Peritonealdialyse (CAPD)	16 (14,4)	34 (9,9)	
unbekannt	2 (1,8)	2 (0,6)	

Tabelle 4-1: Übersicht der demografischen Empfängerdaten von Studiengruppe 1 und Kontrollgruppe (* = signifikanter Unterschied)

4.1.2. Grunderkrankungen der Empfänger

Die Tabelle 4-2 gibt die Grunderkrankungen der Empfänger wieder. Glomerulopathien sind die häufigste bekannte Ursache für die terminale Niereninsuffizienz der an der Charité, Campus Mitte transplantierten Empfänger unserer Studie, gefolgt von Zystennieren, interstitiellen Nephritiden, Diabetes mellitus, vaskulärer Nephropathie und systemischen Erkrankungen. Beide Gruppen unterschieden sich in der Verteilung der Grunderkrankungen nicht signifikant.

	Studiengruppe 1 n=111	Kontrollgruppe n=343	p
Glomerulopathien (%)	28 (25,2)	97 (28,3)	0,910
unbekannt (%)	18 (16,2)	56 (16,3)	
Zystennieren (%)	17 (15,3)	39 (11,4)	
verschiedene (%)	17 (15,3)	60 (17,5)	
Interstitielle Nephritis (%)	15 (13,5)	43 (12,5)	
Diabetes mellitus (%)	9 (8,1)	20 (5,8)	
vaskuläre Nephropathie (%)	4 (3,6)	15 (4,4)	
systemische Erkrankung (%)	3 (2,7)	13 (3,8)	

Tabelle 4-2: Grunderkrankungen der Empfänger

4.1.3. Demografische Daten der Spender

Die demografischen Daten der Spender von Studiengruppe 1 und Kontrollgruppe sind in Tabelle 4-3 aufgeführt. Hier zeigte sich ein signifikant höherer Anteil an männlichen Spendern in der Studiengruppe 1 ($p=0,041$). Auch die Körpergröße der Spender in der Studiengruppe 1 war signifikant höher ($p=0,011$). Weitere signifikante Unterschiede konnten nicht nachgewiesen werden.

	Studiengruppe 1 n=111	Kontrollgruppe n=343	p
Männliche Spender (%)	67 (60,4)	171 (49,9)	0,041*
Alter Spender (Jahre) median	54 (2 – 88)	52 (1 – 94)	0,869
Gewicht Spender (kg) median	80 (16 – 140)	75 (15 – 165)	0,219
Größe Spender (cm) median	175 (107 – 190)	170 (58 – 195)	0,011*
BMI Spender median	26,1 (14,0 – 43,2)	25,7 (13,1 – 62,2)	0,481

Tabelle 4-3: Übersicht der demografischen Spenderdaten von Studiengruppe 1 und Kontrollgruppe (* = signifikanter Unterschied)

Art und Anteil der jeweiligen Todesursache der Spender ist Tabelle 4-4 zu entnehmen. Dabei waren signifikant mehr traumatische Ursachen in der Kontroll- als in der Studiengruppe zu finden (p=0,015).

	Studiengruppe 1 n=111	Kontrollgruppe n=343	
Traumatisch (%)	11 (9,9)	69 (20,1)	p=0,015*
Nicht-traumatisch(%)	100 (90,1)	274 (79,9)	
Schädel-Hirn-Trauma (%)	11 (9,9)	69 (20,1)	
intrakranielle Blutung (%)	62 (55,9)	187 (54,5)	
Hirnfarkt (%)	21 (18,9)	58 (16,9)	
ischämisch-hypoxischer Hirnschaden (%)	6 (5,4)	5 (1,5)	
andere Ursache (%)	11 (9,9)	24 (7)	

Tabelle 4-4: Todesursachen der Spender (* = signifikanter Unterschied)

4.1.4. Peri- und intraoperative Daten

Die Ischämiezeiten sind der Tabelle 4-5 zu entnehmen. Die mediane kalte Ischämiezeit war in der Kontrollgruppe signifikant kürzer. Bezüglich der gemischten Ischämiezeiten (Anastomosenzzeit) ließ sich kein statistisch signifikanter Unterschied nachweisen. Auch die Anzahl der HLA-Mismatches war statistisch nicht signifikant different.

	Studiengruppe 1 n=111	Kontrollgruppe n=343	p
kalte Ischämiezeit (Std.) median	12,5 (4,0 – 30,2)	11,0 (3,5 – 34)	0,005*
gemischte Ischämiezeit (min) median	52,5 (28 – 113)	51,0 (25 – 180)	0,443
HLA-A/-B/-DR Mismatches median	3,0 (0 – 6)	3,0 (0 – 6)	0,229

Tabelle 4-5: peri- bzw. intraoperative Daten von Studiengruppe 1 und Kontrollgruppe (* = signifikanter Unterschied)

4.1.5. Postoperativer Verlauf

Die postoperativen Daten sind in Tabelle 4-6 zusammengeführt.

Es fand sich eine hochsignifikant häufiger auftretende verzögerte Transplantatfunktion (Dialysepflicht in der ersten Woche nach NTX; delayed graft function, DGF) in der Studiengruppe 1 im Vergleich zu den Kontrollpatienten (45,9 vs. 30,3%, $p=0,004$).

Der Anteil an Rejektionen sowie Nierenversagen aufgrund einer chronischen Transplantatnephropathie unterschieden sich nicht signifikant.

	Studiengruppe 1 n=111	Kontrollgruppe n=343	p
DGF (%)	51 (45,9)	104 (30,3)	0,004 *
akute Rejektion im ersten Jahr (%)	28 (25,2)	63 (18,3)	0,078
chronische Transplantatnephropathie (%)	10 (9)	22 (6,4)	0,392

Tabelle 4-6: postoperative Daten von Studiengruppe 1 und Kontrollgruppe (* = signifikanter Unterschied)

In der multivariaten Regressionsanalyse zeigte sich unter Berücksichtigung der kalten Ischämiezeit als Kovariate für die Studiengruppe 1 ein 1,79-fach erhöhtes relatives Risiko für eine DGF im Vergleich zur Kontrollgruppe (95% Konfidenzintervall: 1,15 - 2,80).

Weiterhin konnte mittels Chi-Quadrat-Test nachgewiesen werden, dass die DGF einen deutlich signifikanten Einfluss auf die akute Rejektion bei Studien- ($p=0,005$) und Kontrollgruppe ($p=0,002$) hatte.

4.1.6. Komplikationen

Einen Überblick über die postoperativen Komplikationen gibt Tabelle 4-7. Der Anteil an postoperativen Blutungen, Lymphozelen, Harnleiterkomplikationen, Wundheilungsstörungen, Gefäßkomplikationen, Hämatomen und Seromen sowie deren operative Versorgungsnotwendigkeit unterschied sich zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant.

	Studiengruppe 1 n=111	Kontrollgruppe n=343	P
Empfänger mit Komplikationen gesamt (%)	50 (46,8)	138 (40,2)	0,171
postoperative Blutung (%)	5 (4,5)	11 (3,2)	0,555
operative Revision (%)	4 (3,6)	11 (3,2)	0,767
Lymphozele (%)	26 (23,4)	67 (19,5)	0,417
operative Fensterung (%)	17 (15,3)	39 (11,4)	0,319
Harnleiterkomplikation (%)	18 (16,2)	36 (11,1)	0,128
offene operative Revision (%)	9 (8,1)	11 (3,2)	0,058
	7 UCN 1 Boari-Plastik 1 Ureteropyelostomie	6 Re-Ureterozystoneostomie 2 Harnleiterübernähungen 1 Ureteropyelostomie 1 Detour 1 Ureterozelenschlitzung	
DJ-Einlage (%)	7 (6,3)	25 (7,3)	0,833
Wundheilungsstörung (%)	8 (7,2)	27 (7,9)	0,503
operative Revision (%)	5 (4,5)	14 (4,1)	0,790
Gefäßkomplikation (%)	8 (7,2)	10 (2,9)	0,145
	2 Arterielle Thromben 4 Nierenarterienstenosen 1 Nierenvenenthrombose 1 Nierenarterienabgangsenge	1 Venöse Abflussstörung 1 Arterieller Thrombus 4 Nierenarterienstenosen 2 Nierenvenenthrombosen 2 Nierenarterienkinking	
operative Revision (%)	7 (6,3)	9 (2,6)	0,078
	1 Arterieller Thrombus 2 Nierenarterienstenosen 1 Patchplastik 1 Nierenarterienabgangsenge 2 unbekannt	davon jeweils 1 TX-Ektomie wg. venöser und arterieller Thrombose	
Hämatom (%)	2 (1,8)	19 (5,5)	0,123
Serom (%)	1 (0,9)	4 (1,2)	0,644

Tabelle 4-7: Komplikationen mit Angabe der notwendigen Revisionen nach erfolgter Transplantation (pro Empfänger Nennung mehrerer Komplikationen möglich)

4.1.7. Nierenfunktion nach Transplantation

Die Nierenfunktion, gemessen an den medianen Kreatininwerten (mg/dl), unterschied sich zwischen der Studiengruppe 1 und der Kontrollgruppe an zwei von zehn Zeitpunkten in der Nachbeobachtung signifikant (nach 1 Woche und 3 Monaten) (Tab. 4-8 und Abb. 4-1).

Zeitpunkt	Studiengruppe 1	patients at risk	Kontrollgruppe	patients at risk	p
1 Woche	5,68 (0,48 - 13,86)	107	3,84 (0,52 - 17,94)	283	0,004 *
1 Monat	1,90 (0,48 - 9,69)	106	1,79 (0,53 - 9,57)	306	0,079
3 Monate	1,87 (0,63 - 5,99)	105	1,58 (0,52 - 7,97)	306	0,004 *
6 Monate	1,68 (0,45 - 5,19)	102	1,58 (0,56 - 7,14)	294	0,082
1 Jahr	1,72 (0,7 - 7,18)	99	1,53 (0,42 - 6,32)	306	0,095
2 Jahre	1,62 (0,8 - 5,13)	68	1,50 (0,46 - 7,38)	244	0,107
3 Jahre	1,72 (0,72 - 3,85)	53	1,53 (0,5 - 7,58)	192	0,106
4 Jahre	1,64 (0,8 - 3,9)	40	1,54 (0,52 - 6,46)	145	0,698
5 Jahre	1,67 (0,72 - 3,54)	29	1,55 (0,52 - 5,33)	100	0,575
6 Jahre	1,43 (0,8 - 3,74)	21	1,52 (0,49 - 3,95)	67	0,597
7 Jahre	1,32 (0,81 - 3,14)	8	1,57 (0,74 - 3,43)	37	NT
8 Jahre	1,16 (0,79 - 1,45)	4	1,60 (0,84 - 3,74)	22	NT
9 Jahre	1,19	1	1,52 (0,77 - 3,52)	9	NT

Tabelle 4-8: mediane Kreatininwerte (in mg/dl) zu den Messzeitpunkten nach Transplantation („patients at risk“ = Anzahl der Patienten mit vorliegendem Messwert zum jeweiligen Zeitpunkt; NT= not tested, wegen geringer Fallzahl nicht auf statistische Signifikanz getestet; * = signifikanter Unterschied)

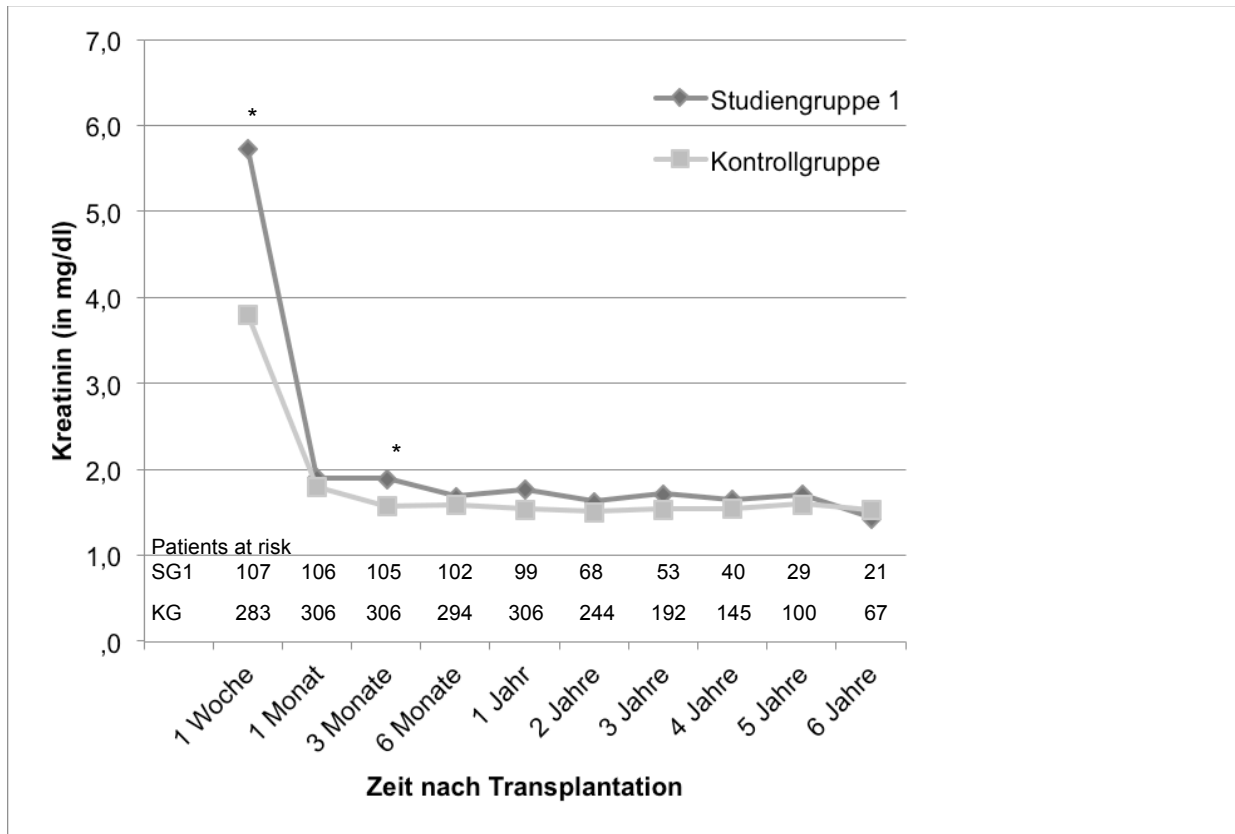


Abbildung 4-1: Verlauf der medianen Kreatininwerte (in mg/dl) nach Transplantation („patients at risk“ = Anzahl der Patienten mit vorliegendem Messwert zum jeweiligen Zeitpunkt; * = signifikanter Unterschied)

Tabelle 4-9 und Abbildung 4-2 zeigen den Verlauf der Kreatinin-Clearance nach der Transplantation (berechnet nach der MDRD-Formel, in ml/min). Hierbei unterschieden sich Studiengruppe 1 und Kontrollgruppe zu sämtlichen Messzeitpunkten bis inkl. 3 Jahre nach NTX signifikant.

Zeitpunkt	Studiengruppe 1	patients at risk	Kontrollgruppe	patients at risk	p
1 Woche	9,29 (4,45-271,87)	107	15,19 (3,47-279,13)	283	0,001*
1 Monat	36,29 (0,48-9,69)	106	39,27 (6,04-268,99)	306	0,027*
3 Monate	34,83 (9,61-198,64)	105	45,98 (7,71-285,33)	306	<0,001*
6 Monate	38,13(11,97-292-89)	102	44,25 (7,86-261,95)	294	0,016*
1 Jahr	41,38 (9,09-164,37)	99	47,59 (9,55-382)	306	0,028*
2 Jahre	40,15 (11,81-92,99)	68	47,05 (2,91-307)	244	0,023*
3 Jahre	40,97 (12,87-111,79)	53	48,22 (6,3-287,7)	192	0,020*
4 Jahre	44,43 (14,47-111,18)	40	43,8 (10,3-266,5)	145	0,629
5 Jahre	43,23 (13,43-135,83)	29	47,22 (12,63-59,37)	100	0,401
6 Jahre	43,81 (12,57-117,06)	21	49,03 (17,72-271,22)	67	0,463
7 Jahre	58,70 (15,34-112,67)	8	49,36 (20,88-100,25)	37	NT
8 Jahre	65,73 (51,88-113,52)	4	44,95 (19,25-72,78)	22	NT
9 Jahre	49,69	1	46,95 (16,01-103,58)	9	NT

Tabelle 4-9: mediane Kreatinin-Clearance nach MDRD (in ml/min) zu den Messzeitpunkten nach Transplantation („patients at risk“ = Anzahl der Patienten mit vorliegendem Messwert zum jeweiligen Zeitpunkt; NT= not tested, wegen geringer Fallzahl nicht auf statistische Signifikanz getestet ; * = signifikanter Unterschied)

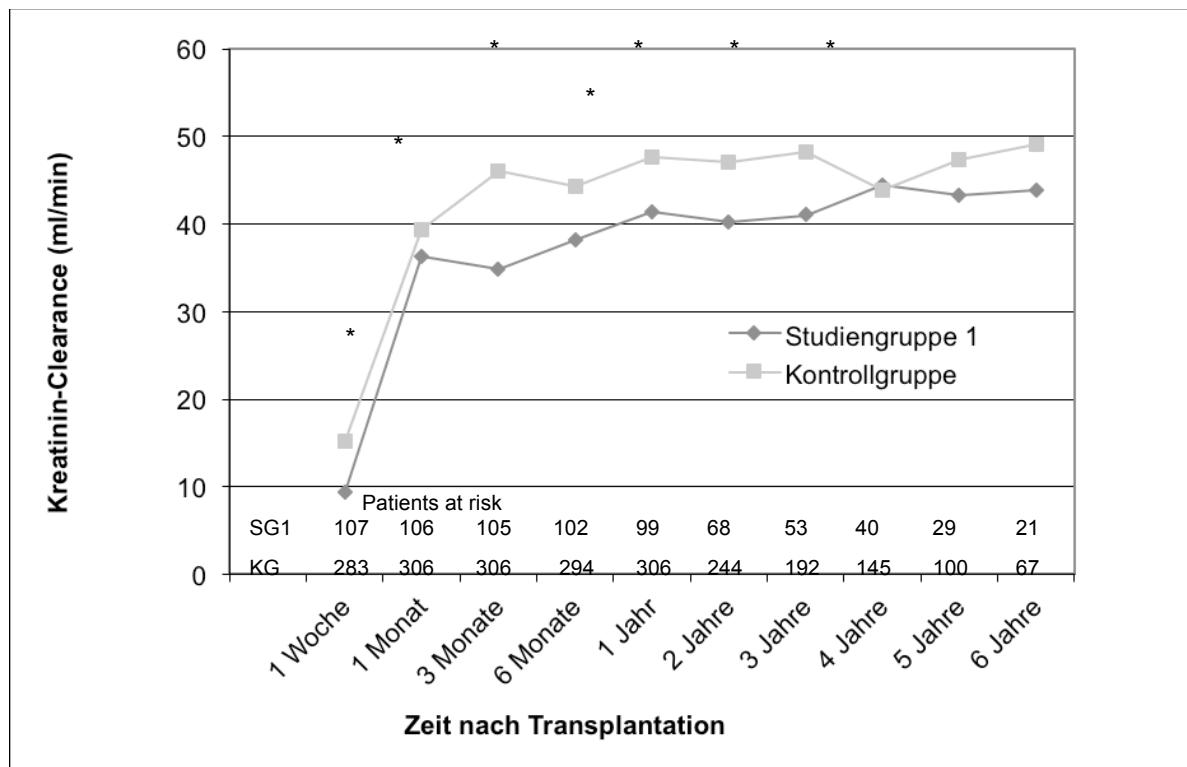


Abbildung 4-2: Kreatinin-Clearance nach MDRD (in ml/min) nach Transplantation („patients at risk“= Anzahl der Patienten mit vorliegendem Messwert zum jeweiligen Zeitpunkt; * = signifikanter Unterschied)

4.1.8. Transplantat- und Empfängerüberleben

Einen Überblick über die Ursachen des Transplantatversagens gibt Tabelle 4-10. 17 Transplantate wurden in der Studiengruppe verloren, 52 in der Kontrollgruppe. Die häufigste Ursache für ein Transplantatversagen war in beiden Gruppen die chronische Transplantatnephropathie. In der Kontrollgruppe wurde die akute Rejektion als zweithäufigste Ursache aufgeführt, in der Studiengruppe 1 unklare/andere Ursachen.

In der Studiengruppe 1 führte eine arterielle Thrombose (Tag 1 nach TX) sowie eine venöse Thrombose 3 Wochen post transplantationem zum TX-Versagen.

In der Kontrollgruppe kam es bei 4 Patienten zu einem TX-Versagen aufgrund einer arteriellen Thrombose (7 Tage / 9 Tage / 7 Monate / 11 Monate nach NTX). Venöse Thromben führten in 2 Fällen zum TX-Versagen (Tag 1 / Tag 7 nach NTX).

Ein Rezidiv der Grunderkrankung in der Transplantatnieren, welches zum Transplantatversagen führte gab es bei einem bzw. 3 Empfängern. Zwischen beiden Gruppen unterschied sich die Verteilung der Ursachen für das TX-Versagen nicht signifikant.

	Studiengruppe 1 n=111	Kontrollgruppe n=343	
gesamt (%)	17 (15,3)	52 (15,2)	ns
davon:			
chronische Transplantatnephropathie (%)	10 (58,8)	22 (42,3)	p=0,525
akute Rejektion (%)	0	11 (21,2)	
unklar/andere (%)	4 (23,5)	10 (19,2)	
arterielle Thrombose (%)	1 (5,9)	4 (7,7)	
venöse Thrombose (%)	1 (5,9)	2 (3,8)	
Rezidiv der Grunderkrankung (GN) (%)	1 (5,9)	3 (5,8)	

Tabelle 4-10: Ursachen des Transplantatversagens

Zensiertes Transplantatüberleben

Das mittlere zensierte Transplantatüberleben (Tod mit funktionierendem Transplantat = kein Transplantatverlust) lag in der Studiengruppe 1 bei $93,3 \pm 4,0$ Monaten, in der Kontrollgruppe bei $95,1 \pm 2,3$ Monaten. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (Log-Rank-Test 0,909) (Abb. 4-3).

Das kumulative zensierte 1-, 3- und 5-Jahres-Transplantatüberleben in der Studiengruppe 1 betrug 95,4%, 90% und 80,6%, in der Kontrollgruppe 94,7%, 88,1% und 81,5%.

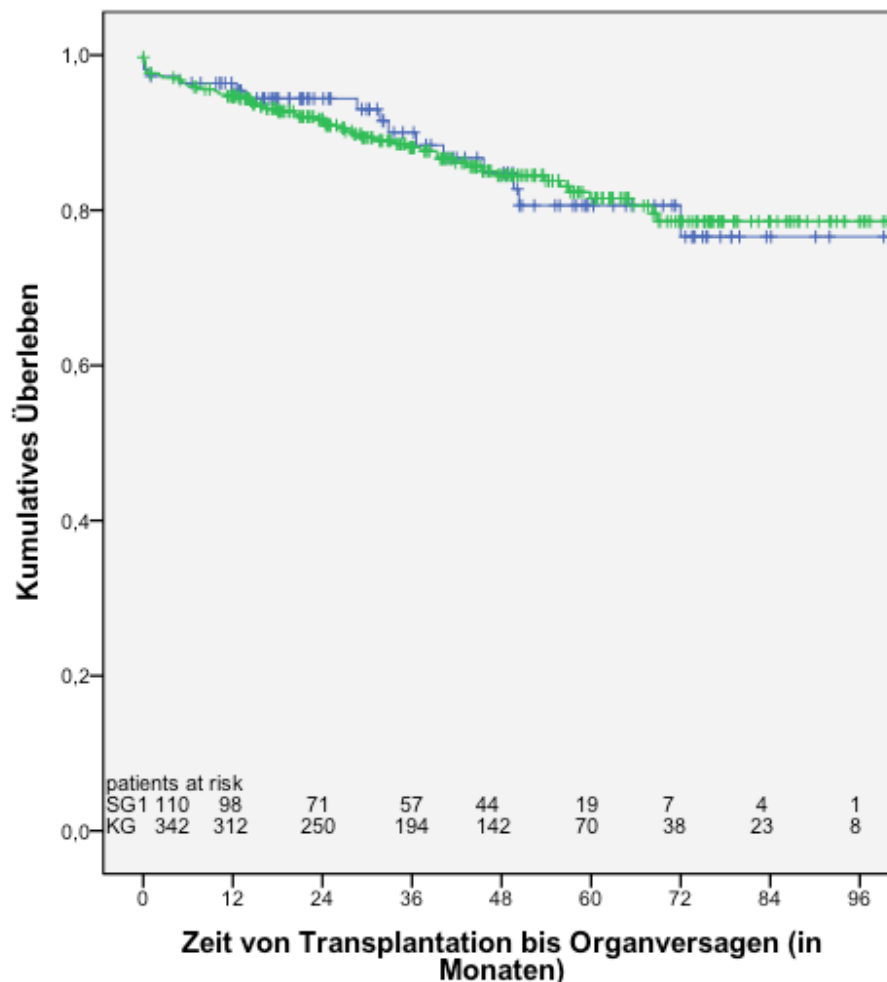


Abbildung 4-3: Kaplan-Meier für zensiertes Transplantatüberleben (in Monaten) (Log-Rank-Test: 0,909) (blau = Studiengruppe 1 = SG1, grün = Kontrollgruppe = KG; „patients at risk“ = Anzahl der Patienten mit vorliegendem Messwert zum jeweiligen Zeitpunkt)

Unzensiertes Transplantatüberleben

Das mittlere unzensierte Transplantatüberleben (Tod mit funktionierendem Transplantat = Transplantatverlust) lag in der Studiengruppe 1 bei $84,1 \pm 4,4$ Monaten, in der Kontrollgruppe bei $87,2 \pm 2,5$ Monaten. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (Log-Rank-Test 0,683) (Abb. 4-4).

Das kumulative unzensierte 1-, 3- und 5-Jahres-Transplantatüberleben in der Studiengruppe 1 lag bei 91,8%, 84,4% und 68,9%, in der Kontrollgruppe bei 92,4%, 82,9% und 76,2%.

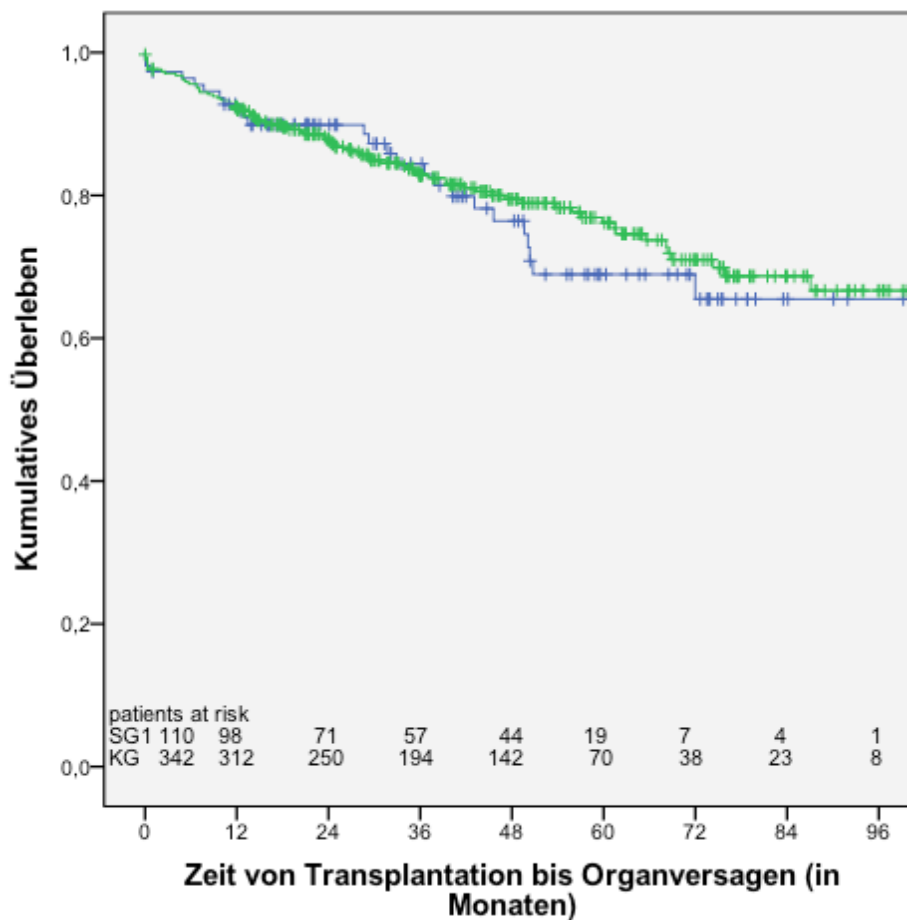


Abbildung 4-4: Kaplan-Meier für unzensiertes Transplantatüberleben (in Monaten) (Log-Rank-Test: 0,683) (blau = Studiengruppe 1 = SG1, grün = Kontrollgruppe = KG; „patients at risk“ = Anzahl der Patienten mit vorliegendem Messwert zum jeweiligen Zeitpunkt)

Empfängerüberleben

Das mittlere Empfängerüberleben für die Studiengruppe 1 lag bei $93,7 \pm 3,8$ Monaten, für die Kontrollgruppe bei $102,0 \pm 2,1$ Monaten. Diese Differenz war statistisch nicht signifikant (Log-Rank-Test 0,093) (Abb. 4-5).

Das kumulative 1-, 3- und 5-Jahres-Empfängerüberleben in der Studiengruppe 1 betrug 94,2%, 91,8% und 80,4%, in der Kontrollgruppe 96,8%, 92,8% und 92,1%.

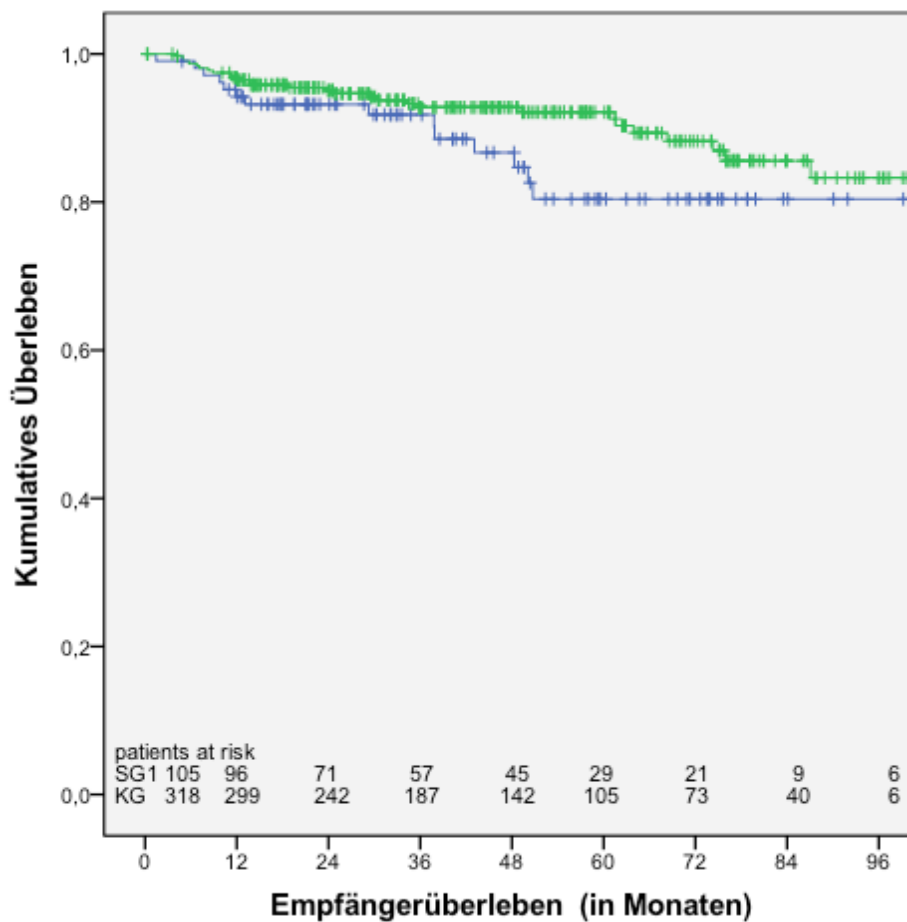


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier für Empfängerüberleben (in Monaten) (Log-Rank-Test: 0,093) (blau = Studiengruppe 1 = SG1, grün = Kontrollgruppe = KG; „patients at risk“ = Anzahl der Patienten mit vorliegendem Messwert zum jeweiligen Zeitpunkt)

Die Cox-Regressionsanalyse zeigte, dass nur die verzögerte Transplantatfunktion (DGF) einen signifikanten Einfluss auf das zensierte TX-Überleben hatte ($p=0,012$), nicht aber die Gruppenzugehörigkeit ($p=0,922$), die kalte Ischämiezeit (KIZ) ($p=0,656$) oder eine akute Rejektion ($p=0,108$).

Tabelle 4-11 zeigt die Todesursachen der Empfänger. In der Studiengruppe 1 verstarben 15 Empfänger, in der Kontrollgruppe 30. Die häufigsten Todesfälle bei den Empfängern waren infektiöser Genese, sowohl in der Studiengruppe 1 als auch in der Kontrollgruppe. Die Todesursachen der Empfänger waren zwischen beiden Gruppen gleich verteilt.

	Studiengruppe 1 n=111	Kontrollgruppe n=343	p
Verstorben gesamt (%)	15 (13,5)	30 (8,7)	
infektiös (%)	8 (7,2)	10 (2,9)	0,529
andere/unklar (%)	3 (2,7)	10 (2,9)	
kardiovaskulär (%)	2 (1,8)	7 (2,0)	
Malignom (%)	2 (1,8)	3 (0,8)	

Tabelle 4-11: Todesursachen der Empfänger

4.1.9. Subgruppenanalyse: Eurotransplant Senior Program

In diese Auswertung wurden nur Patienten einbezogen, die die Kriterien für eine Transplantation im Rahmen des Eurotransplant Senior Programms erfüllten (Empfänger und verstorbener Spender ≥ 65 Jahre, Allokation blutgruppenkompatibel nach Wartezeit, bevorzugt regionale Allokation).

4.1.9.1. Demografische Daten der Empfänger

Die demografischen Daten der Empfänger im ESP sind in Tabelle 4-12 zusammengefasst. ESP-NTX in der Studiengruppe 1 erfolgten acht mal, in der Kontrollgruppe 51 mal. Dabei waren signifikant mehr männliche Empfänger in der Kontrollgruppe zu finden (66,7 vs. 25%, $p=0,033$). Weitere statistisch signifikante Differenzen im Bereich der demografischen Daten waren nicht nachweisbar (Alter, follow up, Wartezeit an der Dialyse).

Für alle Empfänger der Gruppe 1 war es die erste Nierentransplantation, während in der Kontrollgruppe zwei Patienten eine zweite Nierentransplantation erhielten.

Hämodialyse war in beiden Gruppen die am häufigsten durchgeführte Art der Dialyse. Von der Dialyseart her unterschieden sich beide Gruppen nicht signifikant.

	Studiengruppe 1 ESP n=8	Kontrollgruppe ESP n=51	p
männliche Empfänger (%)	2 (25)	34 (66,7)	0,033 *
Alter Empfänger (Jahre) median	68,3 (66 – 73)	68,4 (66 – 77)	0,991
Follow up (Monate) median	23,0 (6,5 – 32,9)	30,1 (3,6 – 114,8)	0,163
Wartezeit Empfänger an der Dialyse (Monate) median	32,4 (5,5 – 47,0)	31,3 (6,3 – 80,1)	0,634
Nierenvortransplantationen (%)			
0	8 (100)	49 (96,1)	0,569
1	0	2 (3,9)	
Dialyseart (%)			
keine Dialyse	0	1 (2)	0,948
Hämodialyse	7 (87,5)	44 (86,3)	
Peritonealdialyse (CAPD)	1 (12,5)	5 (9,7)	
unbekannt	0	1 (2)	

Tabelle 4-12: Übersicht der demografischen Empfängerdaten von Studiengruppe 1 und Kontrollgruppe (nur ESP-Subgruppen); * = signifikanter Unterschied

4.1.9.2. Grunderkrankungen der Empfänger

In der ESP-Subgruppe der Studiengruppe 1 war die vaskuläre Nephropathie die häufigste Ursache der terminalen Niereninsuffizienz, gefolgt von Glomerulopathien und Diabetes mellitus. In der ESP-Kontrollgruppe war Diabetes mellitus die häufigste Ursache für ein chronisches Nierenversagen, gefolgt von Glomerulopathien und Zystennieren (Tab. 4-13). Die verschiedenen Grunderkrankungen waren in beiden Gruppen gleich verteilt.

	Studiengruppe 1 ESP n=8	Kontrollgruppe ESP n=51	p
Glomerulopathien (%)	1 (12,5)	9 (17,6)	0,327
unbekannt (%)	2 (25)	5 (9,8)	
Zystennieren (%)	0	7 (13,7)	
Verschiedene (%)	1 (12,5)	6 (11,8)	
interstitielle Nephritis (%)	0	6 (11,8)	
Diabetes mellitus (%)	1 (12,5)	10 (19,6)	
vaskuläre Nephropathie (%)	3 (37,5)	5 (9,8)	
systemische Erkrankung (%)	0	3 (5,9)	

Tabelle 4-13: Grunderkrankungen der Empfänger (ESP-Subgruppen)

4.1.9.3. Demografische Daten der Spender

Die demografischen Daten der Spender im ESP von Studiengruppe 1 und Kontrollgruppe fasst Tabelle 4-14 zusammen. Für keine der untersuchten Parameter ließen sich signifikante Unterschiede nachweisen.

	Studiengruppe 1 ESP n=8	Kontrollgruppe ESP n=51	p
männliche Spender (%)	3 (37,5)	17 (33,3)	0,554
Alter Spender (Jahre) median	72 (66 – 88)	72 (66 – 94)	0,824
Gewicht Spender (kg) median	70 (50 – 120)	75 (55 – 120)	0,449
Größe Spender (cm) median	175 (150 – 184)	165 (155 – 190)	0,133
BMI Spender median	24,2 (18,0 – 37,0)	26 (21,5 – 40,6)	0,103

Tabelle 4-14: Übersicht der demografischen Daten der ESP-Spender von Studiengruppe 1 und Kontrollgruppe

Art und Anteil der jeweiligen Todesursache der ESP-Spender ist Tabelle 4-15 zu entnehmen. Im Gegensatz zur Analyse der Todesursachen für die Gesamtgruppen zeigte sich hier keine signifikante Differenz zwischen traumatischen und nicht-traumatischen Todesursachen.

	Studiengruppe 1 ESP n=8	Kontrollgruppe ESP n=51	
Traumatisch (%)	1 (12,5)	8 (15,7)	p=1,0
Nicht-traumatisch (%)	7 (87,5)	43 (84,3)	
Schädel-Hirn-Trauma (%)	1 (12,5)	8 (15,7)	
intrakranielle Blutung (%)	5 (62,5)	32 (62,7)	
Hirnfarkt (%)	2 (25)	10 (19,6)	
ischämisch-hypoxischer Hirnschaden (%)	0	0	
andere Ursache (%)	0	1 (2)	

Tabelle 4-15: Todesursachen der ESP-Spender

4.1.9.4. Peri- und intraoperative Daten

In der Subgruppenanalyse der ESP-Nierentransplantationen waren die Unterschiede der peri- und intraoperativen Daten zwischen der Studiengruppe 1 und der Kontrollgruppe nicht signifikant (Tab. 4-16).

	Studiengruppe 1 ESP n=8	Kontrollgruppe ESP n=51	p
kalte Ischämiezeit (Std.) median	8,3 (4,0 – 19,9)	7,8 (4,0 – 23,3)	0,757
gemischte Ischämiezeit (min) median	57,5 (35 – 95)	50,0 (33 – 90)	0,634
HLA-A/-B/-DR Mismatches median	4,5 (1 – 6)	4,0 (1 – 6)	0,829

Tabelle 4-16: peri- bzw. intraoperative Daten der ESP-Subgruppen

4.1.9.5. Postoperativer Verlauf

Sowohl für die akute Rejektion als auch für das Auftreten einer chronischen Transplantatnephropathie und einer verzögerten Transplantatfunktion fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden ESP-Subgruppen (Tab. 4-17).

	Studiengruppe 1 ESP n=8	Kontrollgruppe ESP n=51	p
DGF (%)	4 (50,0)	22 (43,1)	0,877
akute Rejektion im ersten Jahr (%)	4 (50,0)	18 (35,3)	0,336
chronische Transplantatnephropathie (%)	1 (12,5)	1 (1,9)	0,255

Tabelle 4-17: postoperative Daten für die ESP-Subgruppen

Eine multivariate Regressionsanalyse unter Berücksichtigung der kalten Ischämiezeit als Kovariate für die ESP-Studiengruppe 1 war aufgrund der geringen Fallzahl nicht möglich. Mittels Chi-Quadrat-Test konnte nachgewiesen werden, dass die verzögerte Transplantatfunktion (DGF) keinen signifikanten Einfluss auf die akute Rejektion bei ESP-Studien- ($p=1,0$) oder ESP-Kontrollgruppe ($p=0,585$) hatte.

4.1.9.6. Komplikationen

Die postoperativen Komplikationen unterschieden sich nicht signifikant zwischen beiden ESP-Subgruppen. Auch operative Revisionen fanden bei beiden Gruppen in gleich verteilter Häufigkeit statt (Tab. 4-18).

	Studiengruppe 1 ESP n=8	Kontrollgruppe ESP n=51	p
Empfänger mit Komplikationen gesamt (%)	4 (50)	25 (49)	0,627
postoperative Blutung (%)	0	0	
operative Revision (%)	0	0	
Lymphozele (%)	2 (25)	11 (21,6)	0,569
operative Fensterung (%)	1 (12,5)	9 (17,6)	0,591
Harnleiterkomplikation (%)	0	10 (19,6)	0,329
offene operative Revision (%)	0	2 (3,9)	0,745
		2 Re- Ureterozystoneostomien	
DJ-Einlage (%)	0	8 (15,7)	0,582
Wundheilungsstörung (%)	2 (25)	4 (7,8)	0,183
operative Revision (%)	1 (12,5)	4 (7,8)	0,531
Gefäßkomplikation (%)	0 (0)	1 (2)	0,864
		1 venöser Verschluss	
operative Revision (%)	0 (0)	1 (2)	0,864
		1 Nephrektomie	
Hämatom (%)	0 (0)	0 (0)	
Serom (%)	1 (12,5)	2 (3,9)	0,359

Tabelle 4-18: Komplikationen mit Angabe der notwendigen Revisionen nach erfolgter Transplantation (ESP-Subgruppen) (pro Empfänger Nennung mehrerer Komplikationen möglich)

4.1.9.7. Nierenfunktion nach Transplantation

Über den gesamten Beobachtungsraum ließen sich keine signifikanten Unterschiede für die Transplantatfunktion, gemessen an den Kreatininwerten, zwischen beiden ESP-Subgruppen nachweisen (Tab. 4-18 und Abb. 4-6).

In der ESP-Studiengruppe 1 bestand lediglich eine kurze Nachbeobachtungszeit. Die maximale Follow-up Zeit lag bei 32,9 Monaten, zwei Patienten sind bereits im ersten postoperativen Jahr verstorben. In der ESP-Kontrollgruppe war der Beobachtungszeitraum zwar länger (max. 114,8 Monate), jedoch sind insgesamt 4 Patienten „lost to follow up“ und 7 Empfänger verstarben im ersten Jahr.

Zeitpunkt	Studiengruppe 1 ESP	patients at risk	Kontrollgruppe ESP	patients at risk	p
1 Woche	6,34 (1,70 - 9,44)	8	5,20 (1,41 - 13,50)	47	0,438
1 Monat	1,54 (1,10 - 8,94)	8	1,98 (0,96 - 6,72)	49	0,765
3 Monate	2,03 (1,00 - 4,07)	8	1,80 (1,02 - 6,52)	47	0,504
6 Monate	1,86 (0,90 - 3,76)	8	1,73 (0,90 - 3,00)	41	0,323
1 Jahr	2,47 (0,86 - 4,14)	6	1,59 (1,00 - 2,93)	41	0,315
2 Jahre	1,51 (1,09 - 5,13)	4	1,79 (1,05 - 4,40)	31	0,604
3 Jahre		0	1,89 (1,02 - 2,86)	17	
4 Jahre		0	1,87 (1,38 - 3,67)	13	
5 Jahre		0	1,98 (1,55 - 2,77)	8	
6 Jahre		0	2,33 (1,58 - 2,52)	3	

Tabelle 4-19: mediane Kreatininwerte (in mg/dl) zu den Messzeitpunkten nach Transplantation (ESP-Subgruppen, „patients at risk“ = Anzahl der Patienten mit vorliegendem Messwert zum jeweiligen Zeitpunkt)

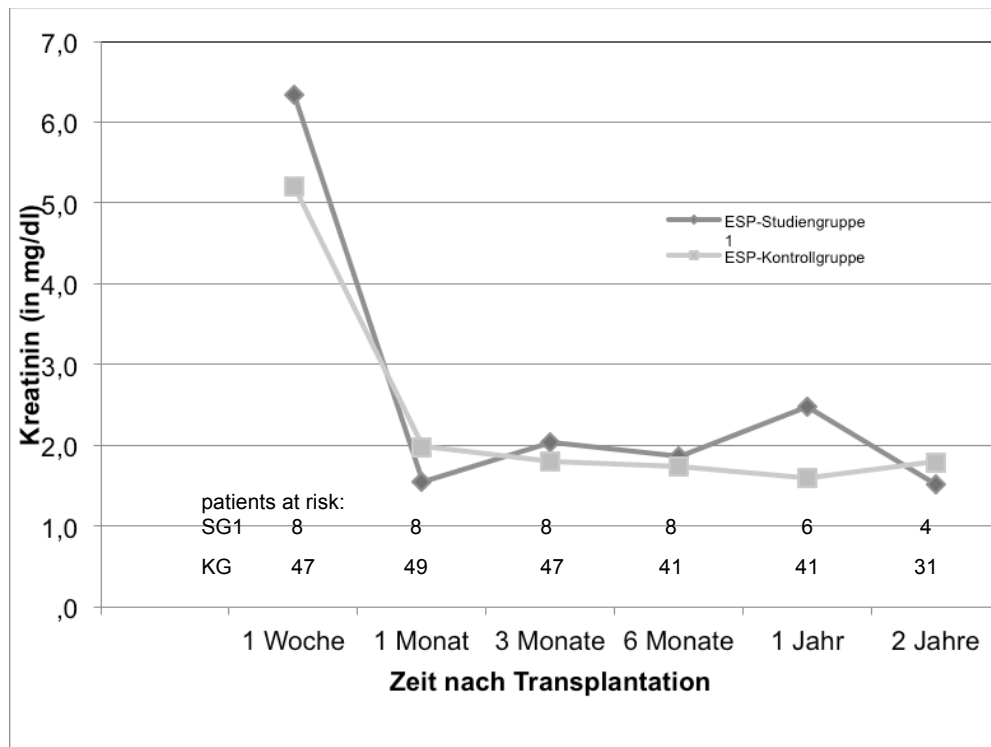


Abbildung 4-6: Verlauf der medianen Kreatininwerte (in mg/dl) nach Transplantation (ESP-Subgruppen); SG 1 = Studiengruppe 1 (ESP Subgruppe), KG = Kontrollgruppe (ESP-Subgruppe); („patients at risk“ = Anzahl der Patienten mit vorliegendem Messwert zum jeweiligen Zeitpunkt)

Tabelle 4-20 und Abbildung 4-7 zeigen den Verlauf der medianen Kreatinin-Clearance (berechnet nach der MDRD-Formel in ml/min) nach Transplantation. Auch hier unterschieden sich beide ESP-Subgruppen nicht signifikant.

Zeitpunkt	Studiengruppe 1 ESP	patients at risk	Kontrollgruppe ESP	patients at risk	p
1 Woche	7,15 (5,71 - 31,77)	8	11,34 (3,92 - 52,97)	47	0,223
1 Monat	35,72 (6,34 - 51,75)	8	32,02 (6,81 - 75,11)	49	0,748
3 Monate	26,99 (15,73 - 58,96)	8	37,21 (9,08 - 58,7)	47	0,145
6 Monate	28,79 (15,53 - 66,58)	8	37,88 (22,1 - 89,19)	41	0,088
1 Jahr	24,21 (15,37 - 69,95)	6	40,66 (18,41 - 70,97)	41	0,236
2 Jahre	39,71 (11,97 - 53,06)	4	36,42 (13,86 - 74,22)	31	0,756
3 Jahre		0	33,63 (21,87 - 76,52)	17	
4 Jahre		0	32,55 (17,51 - 54,14)	13	
5 Jahre		0	32,73 (24,16 - 37,01)	8	
6 Jahre		0	29,17 (26,65 - 34,07)	3	

Tabelle 4-20: Kreatinin-Clearance nach MDRD (in ml/min) nach Transplantation (ESP-Subgruppen, „patients at risk“= Anzahl der Patienten mit vorliegendem Messwert zum jeweiligen Zeitpunkt)

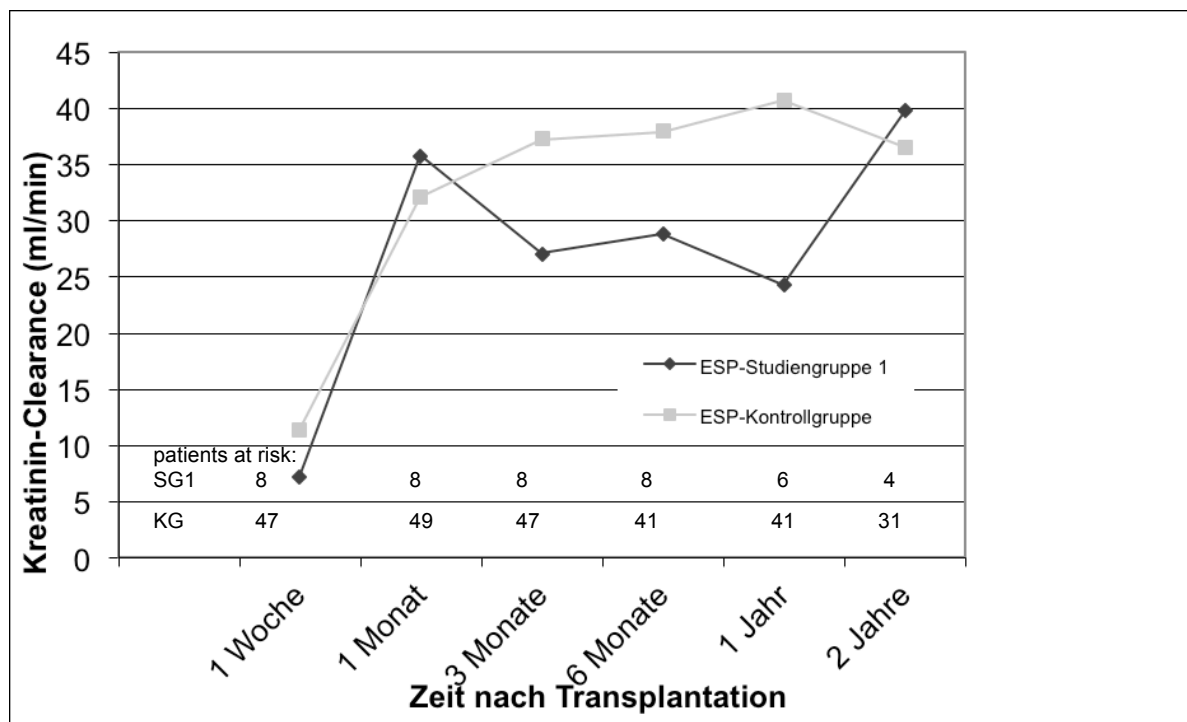


Abbildung 4-7: Kreatinin-Clearance nach MDRD (in ml/min) nach Transplantation (ESP-Subgruppen); SG 1 = Studiengruppe 1 (ESP-Subgruppe), KG = Kontrollgruppe (ESP-Subgruppe); („patients at risk“ = Anzahl der Patienten mit vorliegendem Messwert zum jeweiligen Zeitpunkt)

4.1.9.8. Transplantat- und Empfängerüberleben

In der ESP-Studiengruppe 1 gab es einen Transplantatverlust durch chronische Transplantatnephropathie sowie einen durch arterielle Thrombose. In der Kontrollgruppe kam es zu insgesamt 8 Transplantatverlusten unterschiedlicher Ätiologie (Tab. 4-21). Die Ursachen des Transplantatversagens waren zwischen beiden ESP-Subgruppen gleich verteilt.

	Studiengruppe 1 ESP n=8	Kontrollgruppe ESP n=51	
gesamt (%)	2 (25)	8 (15,6)	
davon:			
chronische Transplantatnephropathie (%)	1 (50)	1 (12,5)	p=0,143
akute Rejektion (%)	0	3 (37,5)	
unklar/andere (%)	0	3 (37,5)	
arterielle Thrombose (%)	1 (50)	0	
venöse Thrombose (%)	0	1 (12,5)	

Tabelle 4-21: Ursachen des Transplantatversagens (ESP-Subgruppen)

Zensiertes Transplantatüberleben

Das zensierte mittlere Transplantatüberleben (Tod mit funktionierendem Transplantat = kein Transplantatverlust) lag in der ESP-Studiengruppe 1 bei $31,8 \pm 1,3$ Monaten, in der Kontrollgruppe bei $92,5 \pm 5,9$ Monaten (Log-Rank-Test 0,275) (Abb. 4-8). Einschränkend sind hier jedoch die kurze Nachbeobachtungszeit und die kleine Gruppengröße der ESP-Studiengruppe zu nennen.

Das kumulative zensierte 1-Jahres-Transplantatüberleben lag in der ESP-Studiengruppe 1 bei 100%. Für die ESP-Kontrollgruppe betragen das zensierte Transplantatüberleben 90,2% nach 1 Jahr sowie 83,3% nach 3 und 5 Jahren.

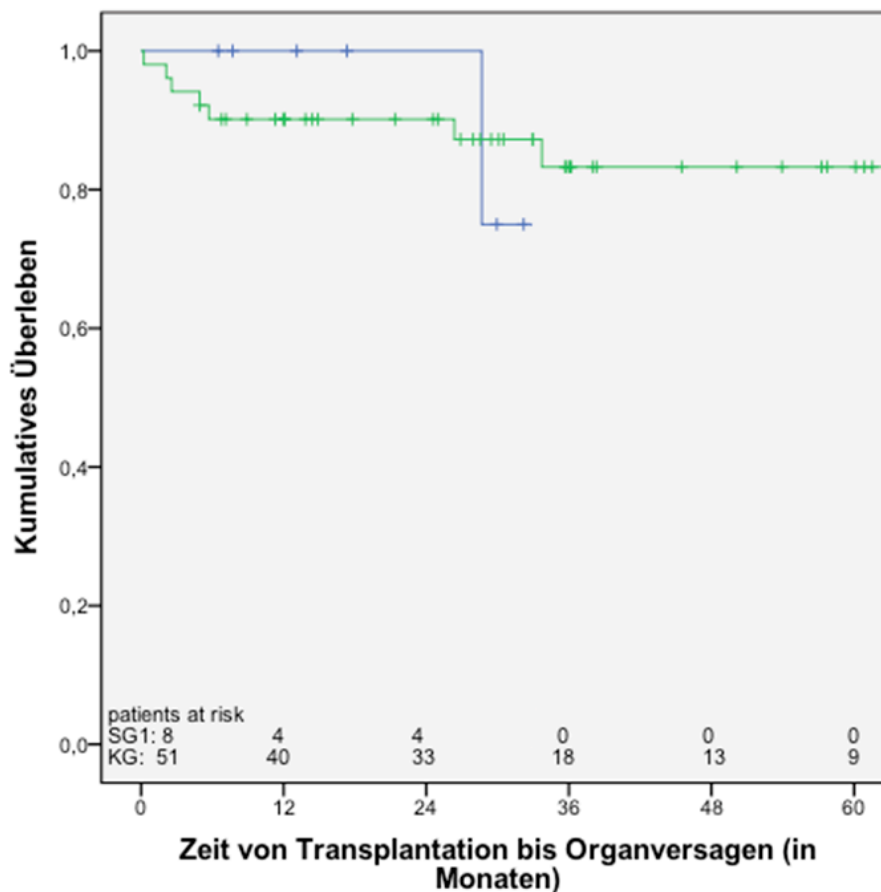


Abbildung 4-8: Kaplan-Meier für zensiertes Transplantatüberleben der ESP-Gruppen (in Monaten) (Log-Rank-Test: 0,275); blau: SG 1 = Studiengruppe 1 (ESP Subgruppe), grün: KG = Kontrollgruppe (ESP-Subgruppe); „patients at risk“ = Anzahl der Patienten mit vorliegendem Messwert zum jeweiligen Zeitpunkt

Unzensiertes Transplantatüberleben

Das mittlere unzensierte Transplantatüberleben (Tod mit funktionierendem Transplantat = Transplantatverlust) in der ESP-Studiengruppe 1 lag bei $23,3 \pm 4,5$ Monaten, in der ESP-Kontrollgruppe bei $63,5 \pm 7,9$ Monaten. Die Differenz war statistisch nicht signifikant (Log-Rank-Test 0,055) (Abb. 4-9).

Das kumulative unzensierte 1-Jahres-Transplantatüberleben in der ESP-Studiengruppe 1 lag bei 75%. Nach 3 Jahren war kein funktionierendes Transplantat mehr in dieser Subgruppe vorhanden. Für die ESP-Kontrollgruppe betrug das unzensierte Transplantatüberleben nach 1 Jahr 80,4%, sowie 66,1% nach 3 und 5 Jahren.

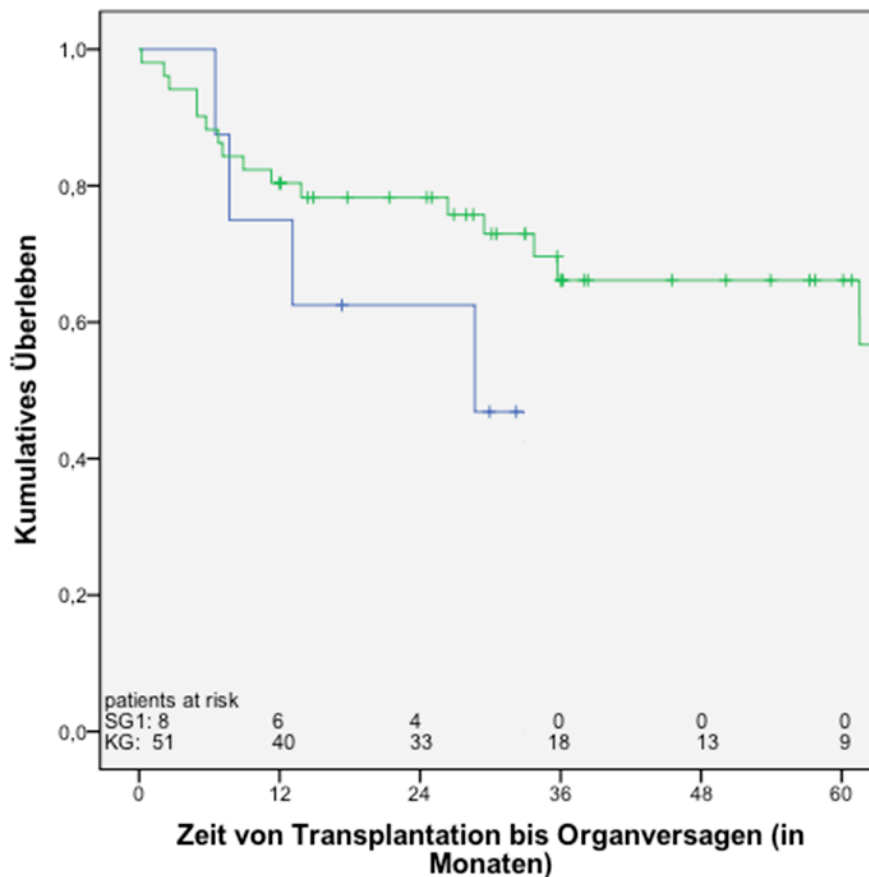


Abbildung 4-9: Kaplan-Meier für unzensiertes Transplantatüberleben der ESP-Gruppen (in Monaten) (Log-Rank-Test: 0,055); blau: SG 1 = Studiengruppe 1 (ESP Subgruppe), grün: KG = Kontrollgruppe (ESP-Subgruppe); „patients at risk“ = Anzahl der Patienten mit vorliegendem Messwert zum jeweiligen Zeitpunkt

Empfängerüberleben

Das mittlere Empfängerüberleben lag in der ESP-Studiengruppe 1 bei $23,9 \pm 4,1$ Monaten, in der ESP-Kontrollgruppe bei $68,5 \pm 9,6$ Monaten. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (Log-Rank-Test 0,284) (Abb. 4-10). Das kumulative 1-Jahres-Empfängerüberleben in der ESP-Studiengruppe 1 betrug 75%, das 3- und 5-Jahres-Empfängerüberleben jeweils 62,5%. In der ESP-Kontrollgruppe lag das 1-Jahres-Empfängerüberleben bei 84,4%, nach 3 und 5 Jahren bei 74%.

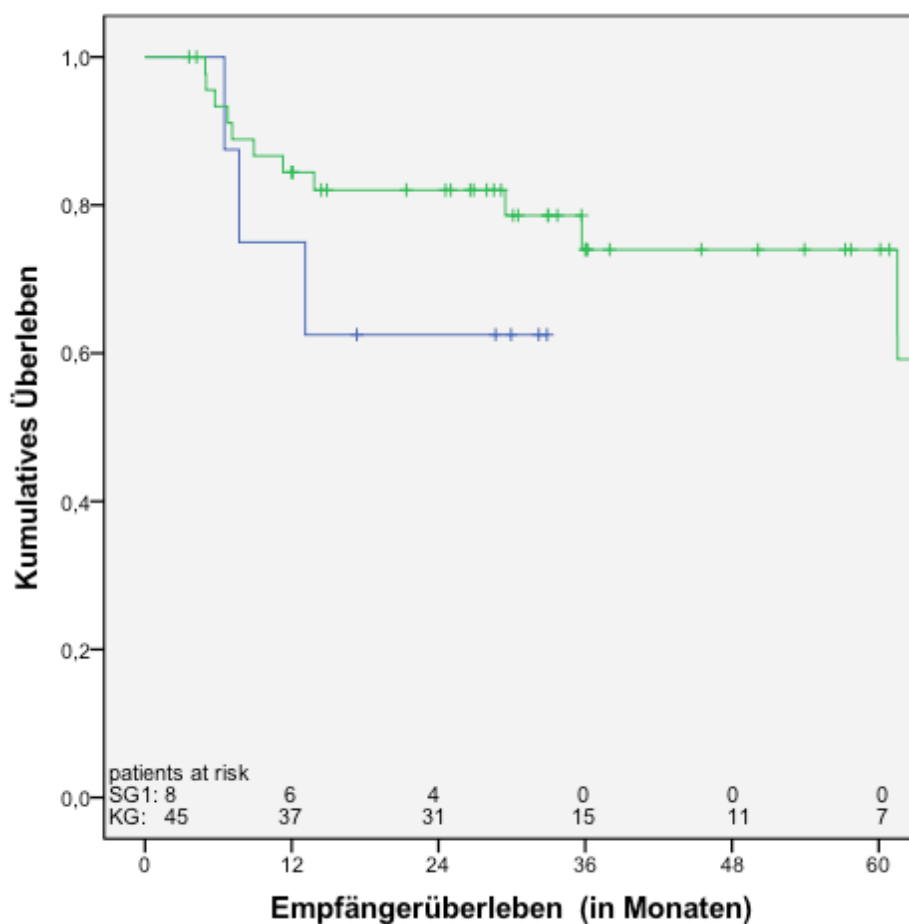


Abbildung 4-10: Kaplan-Meier für Empfängerüberleben der ESP-Gruppen (in Monaten) (Log-Rank-Test: 0,284); blau: SG 1 = Studiengruppe 1 (ESP Subgruppe), grün: KG = Kontrollgruppe (ESP-Subgruppe); „patients at risk“ = Anzahl der Patienten mit vorliegendem Messwert zum jeweiligen Zeitpunkt

Die Cox-Regressionsanalyse zeigte hier, dass weder eine verzögerte Transplantatfunktion (DGF) ($p=0,292$), noch die kalte Ischämiezeit ($p=0,371$), die Gruppenzugehörigkeit ($p=0,271$) oder die akute Rejektion ($p=0,333$) einen signifikanten Einfluss auf das zensierte Transplantatüberleben hatten.

In der Studiengruppe starb je ein Patient aufgrund einer Infektion, an einer kardiovaskulären Ursache sowie an einem Malignom. In der Kontrollgruppe waren die häufigsten Todesursachen infektiöser Genese (Tab. 4-22). Die Todesursachen waren zwischen beiden Subgruppen gleich verteilt.

	Studiengruppe 1 ESP n=8	Kontrollgruppe ESP n=51	p
verstorben gesamt (%)	3 (37,5)	14 (27,4)	
Infektiös (%)	1 (12,5)	5 (9,8)	0,678
andere/unklar (%)	0	4 (7,8)	
Kardiovaskulär (%)	1 (12,5)	3 (5,9)	
Malignom (%)	1 (12,5)	2 (3,9)	

Tabelle 4-22: Todesursachen der Empfänger (ESP-Subgruppen)

4.2. Studiengruppe 2: an der Charité, Campus Mitte abgelehnte aber an einem anderen Zentrum transplantierte Nieren

In dem beschriebenen Zeitraum der Studie konnten 72 verstorbene Spender identifiziert werden, deren Nieren der Charité, Campus Mitte angeboten, hier abgelehnt und im Verlauf an einem anderen Zentrum transplantiert wurden. Da von 38 Spendern beide Nieren angeboten und an unserem Zentrum abgelehnt worden waren, erhielten wir die Daten von insgesamt 110 transplantierten Nieren.

4.2.1. Demografische Daten der Empfänger (Studiengruppe 2)

Die verfügbaren demografischen Daten der Empfänger von an der Charité, Campus Mitte abgelehnten Nieren verstorbener Spender, die dann an einem anderen Zentrum transplantiert wurden (Studiengruppe 2) sind in Tabelle 4-23 zusammengefasst. Signifikante Unterschiede zu den Nieren, die an anderen Zentren abgelehnt aber an der Charité, Campus Mitte akzeptiert und transplantiert wurden (Studiengruppe 1) zeigten sich nicht. Daten zu den Grunderkrankungen der Empfänger der Studiengruppe 2 lagen uns nicht vor.

	Studiengruppe 2 n=110	Studiengruppe 1 n=111	p
Alter Empfänger (Jahre) median	58 (4 – 78)	54,5 (3,6-74,4)	0,075
Nierenvortransplantationen (%)			
0	95 (86,4)	89 (80,2)	0,316
1	12 (10,9)	17 (15,3)	
2	3 (2,7)	4 (3,6)	
unbekannt	0	1 (0,9)	

Tabelle 4-23: Übersicht der Empfängerdaten von Studiengruppe 2 im Vergleich zu Studiengruppe 1

4.2.2. Demografische Daten der Spender (Studiengruppe 2)

Tabelle 4-24 gibt eine Übersicht über die demografischen Spenderdaten der Studiengruppe 2. Dabei unterschied sich nur das Spenderalter signifikant zwischen den Studiengruppen 1 und 2.

	Studiengruppe 2 n=110	Studiengruppe 1 n=111	p
Männliche Spender (%)	50 (50)	67 (60,4)	0,123
Alter Spender (Jahre) median	62 (1 – 88)	54 (2 – 88)	0,003 *
Gewicht Spender (kg) median	80 (8 – 160)	80 (16 – 140)	0,672
Größe Spender (cm) median	170 (68 – 185)	175 (107 – 190)	0,137
BMI Spender	26 (12 – 47)	26 (14 – 43,2)	0,644

Tabelle 4-24: Übersicht der Spenderdaten von Studiengruppe 1 und 2 (* = signifikanter Unterschied)

Tabelle 4-25 listet die Todesursachen der Spender der Studiengruppe 2 auf. Beide Gruppen unterschieden sich nicht signifikant bezüglich traumatischen und nicht-traumatischen Todesursachen.

	Studiengruppe 2 n=110	Studiengruppe 1 n=111	
traumatisch (%)	11 (10)	11 (10)	p=1,0
nicht-traumatisch (%)	99 (90)	100 (90)	
Schädel-Hirn-Trauma (%)	11 (10)	11 (9,9)	
intrakranielle Blutung (%)	45 (40,9)	62 (55,9)	
Hirninfarkt (%)	25 (22,7)	21 (18,9)	
ischämisch-hypoxischer Hirnschaden (%)	27 (24,5)	6 (5,4)	
andere Ursache (%)	2 (1,8)	11 (9,9)	

Tabelle 4-25: Todesursachen der Spender von Studiengruppe 1 und 2

4.2.3. Peri- und postoperative Daten

Die kalten Ischämiezeiten unterschieden sich signifikant zwischen Studiengruppe 2 und 1 (Tab. 4-26). Die gemischten Ischämiezeiten sowie die Anzahl an HLA-Mismatches waren aufgrund der in der Einleitung beschriebenen Besonderheiten in der Datenakquisition nicht zu eruieren.

	Studiengruppe 2 n=110	Studiengruppe 1 n=111	p
kalte Ischämiezeit (Std.) median	16 (4 – 50)	12,5 (4,0 – 30,2)	0,028 *

Tabelle 4-26: Kalte Ischämiezeiten von Studiengruppe 1 und 2 (* = signifikanter Unterschied)

Tabelle 4-27 vergleicht die Kreatininwerte der beiden Studiengruppen zu den jeweiligen Messzeitpunkten. Da es sich bei den Werten der Studiengruppe 2 um kategoriale Werte handelt, wurden die Kreatininwerte der Studiengruppe 1 ebenfalls entsprechend kategorisiert. Dabei waren die Empfänger der niedrigeren Kreatinin-Kategorie automatisch auch Bestandteil der höheren Kategorien (z.B. war ein Empfänger mit einem Kreatinin-Wert der Kategorie $< 1,47$ mg/dl automatisch Teil der Kategorien $< 2,94$ mg/dl und $< 4,54$ mg/dl). Wenn kumulativ bis zur höchsten Kreatinin-Kategorie von $< 4,54$ mg/dl nicht alle Empfänger erfasst worden waren, so lag der Wert der fehlenden Empfänger entweder oberhalb davon, war ein Transplantatversagen aufgetreten oder die Empfänger waren „lost to follow-up“. In Klammern stehen jeweils die Patientenzahl in der Kategorie und die Gesamtzahl der zur Verfügung stehenden Werte des jeweiligen Messzeitpunkts.

	mg/dl	Studiengruppe 2	Studiengruppe 1	p
Kreatinin nach 3 Monaten	< 1,47	36% (30/84)	30% (31/105)	0,434
	< 2,94	96% (81/84)	84% (88/105)	0,007 *
	< 4,54	99% (83/84)	96% (101/105)	0,384
Kreatinin nach 6 Monaten	< 1,47	38% (30/79)	33% (34/102)	0,534
	< 2,94	99% (78/79)	85% (87/102)	0,001 *
	< 4,54	100% (79/79)	98% (100/102)	0,505
Kreatinin nach 1 Jahr	< 1,47	32% (23/71)	42% (41/97)	0,203
	< 2,94	96% (68/71)	92% (89/97)	0,359
	< 4,54	99% (70/71)	99% (96/97)	1,0
Kreatinin nach 2 Jahren	< 1,47	34% (21/62)	40% (27/68)	0,586
	< 2,94	95% (59/62)	87% (59/68)	0,132
	< 4,54	98% (61/62)	99% (67/68)	1,0
Kreatinin nach 3 Jahren	< 1,47	31% (15/48)	40% (21/52)	0,407
	< 2,94	94% (45/48)	88% (46/52)	0,49
	< 4,54	98% (47/48)	100% (52/52)	0,48
Kreatinin nach 4 Jahren	< 1,47	24% (10/42)	33% (13/40)	0,464
	< 2,94	93% (39/42)	88% (35/40)	0,477
	< 4,54	95% (40/42)	100% (40/40)	0,494
Kreatinin nach 5 Jahren	< 1,47	29% (9/31)	33% (9/27)	0,781
	< 2,94	94% (29/31)	96% (26/27)	1,0
	< 4,54	100% (31/31)	100% (27/27)	1,0
Kreatinin nach 6 Jahren	< 1,47	22% (5/23)	53% (10/19)	0,055
	< 2,94	91% (21/23)	84% (16/19)	0,644
	< 4,54	100% (23/23)	100% (19/19)	1,0
Kreatinin nach 7 Jahren	< 1,47	28% (5/18)	75% (6/8)	0,038 *
	< 2,94	94% (17/18)	88% (7/8)	0,529
	< 4,54	100% (18/18)	100% (8/8)	1,0
Kreatinin nach 8 Jahren	< 1,47	93% (14/15)	100% (4/4)	0,757
	< 2,94	93% (14/15)	100% (4/4)	1,0
	< 4,54	100% (15/15)	100% (4/4)	1,0
Kreatinin nach 9 Jahren	< 1,47	100% (2/2)	100% (1/1)	1,0
	< 2,94	100% (2/2)	100% (1/1)	1,0
	< 4,54	100% (2/2)	100% (1/1)	1,0

Tabelle 4-27: Vergleich der Kreatininwerte der Studiengruppen 1 und 2 nach Kreatinin-Kategorien (* = signifikanter Unterschied)

4.2.4. Transplantat- und Empfängerüberleben

Angaben zu Ursachen des Transplantatversagens waren für die Empfänger der Studiengruppe 2 nicht zu eruieren.

Zensiertes Transplantatüberleben

Das mittlere zensierte Transplantatüberleben (Tod mit funktionierendem Transplantat = kein Transplantatverlust) lag in der Studiengruppe 2 bei $71,41 \pm 5,59$ Monaten im Vergleich zu $93,3 \pm 4,0$ Monate in der Studiengruppe 1. Dieser Unterschied war statistisch signifikant (Log-Rank-Test 0,005) (Abb. 4-11).

Das kumulative zensierte 1-, 3- und 5-Jahres-Transplantatüberleben lag in der Studiengruppe 2 bei 78,6%, 70,0% und 68,7% im Vergleich zu 95,4%, 90% und 80,6% in der Studiengruppe 1.

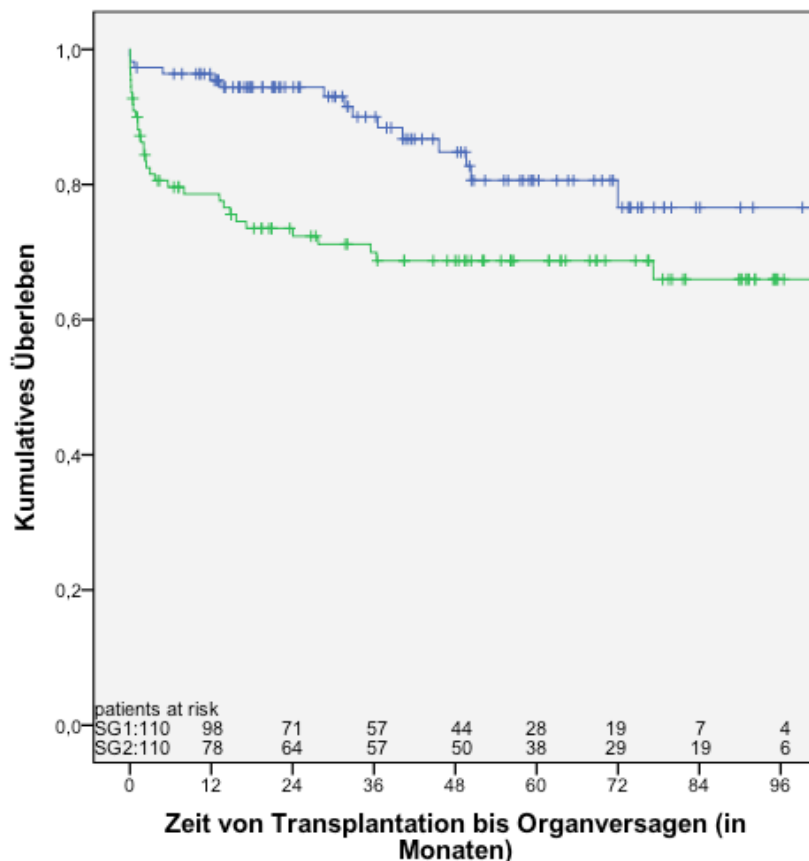


Abbildung 4-11: Kaplan-Meier für zensiertes Transplantatüberleben (in Monaten) (Log-Rank-Test: 0,005) (blau = Studiengruppe 1 = SG1, grün = Studiengruppe 2 = SG2); „patients at risk“ = Anzahl der Patienten mit vorliegendem Messwert zum jeweiligen Zeitpunkt

Unzensiertes Transplantatüberleben

Das mittlere unzensierte Transplantatüberleben (Tod mit funktionierendem Transplantat = Transplantatverlust) lag in der Studiengruppe 2 bei $56,83 \pm 6,10$ Monaten, im Vergleich dazu bei der Studiengruppe 1 bei $84,1 \pm 4,4$ Monaten. Die Differenz war statistisch signifikant (Log-Rank-Test 0,006) (Abb. 4-12).

Das kumulative unzensierte 1-, 3- und 5-Jahres-Transplantatüberleben lag in der Studiengruppe 2 bei 70,9%, 62,0% und 60,9% (Studiengruppe 1: 91,8%, 84,4% und 68,9%).

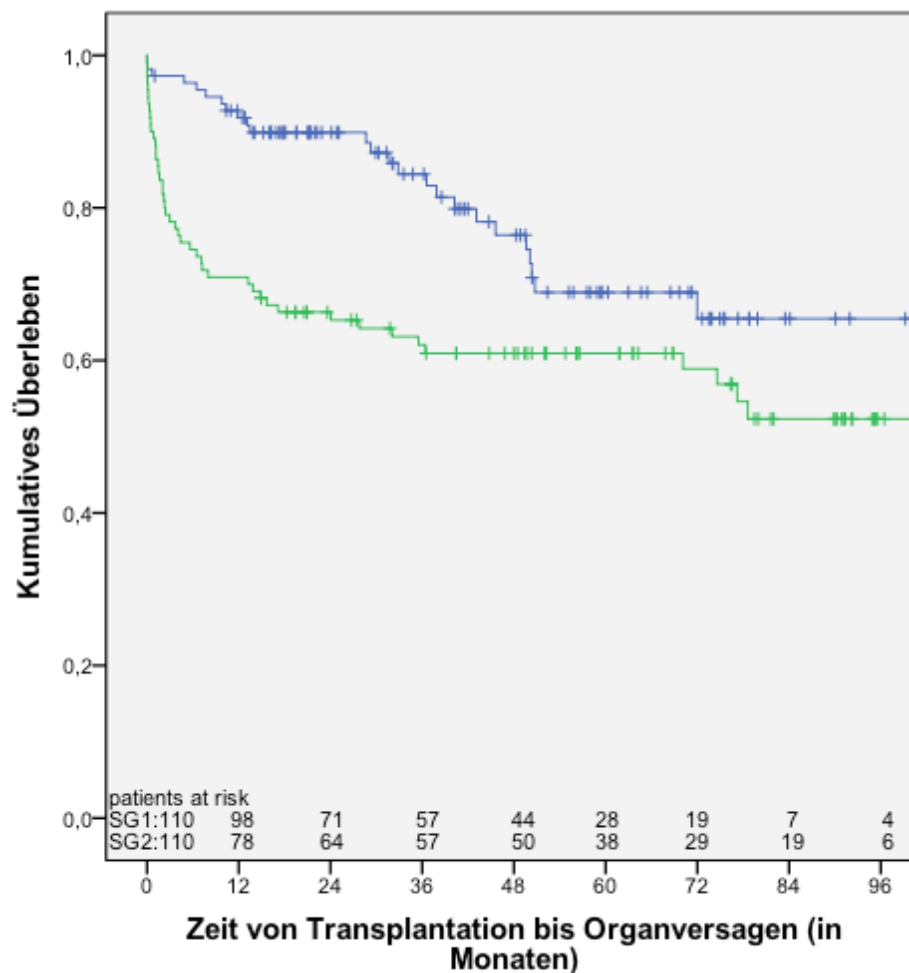


Abbildung 4-12: Kaplan-Meier für unzensiertes Transplantatüberleben (in Monaten) (Log-Rank-Test: 0,006) (blau = Studiengruppe 1 = SG1, grün = Studiengruppe 2 = SG2); „patients at risk“ = Anzahl der Patienten mit vorliegendem Messwert zum jeweiligen Zeitpunkt

Empfängerüberleben

Das mittlere Empfängerüberleben lag in der Studiengruppe 2 bei $87,52 \pm 3,99$ Monaten (Studiengruppe 1: $93,7 \pm 3,8$ Monate). Die Differenz war statistisch nicht signifikant (Log-Rank-Test 0,214). (Abb. 4-13).

Das kumulative 1-, 3- und 5-Jahres-Empfängerüberleben lag in der Studiengruppe 2 bei 88,2%, 79,9% und 78,8%, im Vergleich dazu in der Studiengruppe 1 bei 94,2%, 91,8% und 80,4%).

Angaben zu Todesursachen der Empfänger waren für die Studiengruppe 2 nicht zu eruieren.

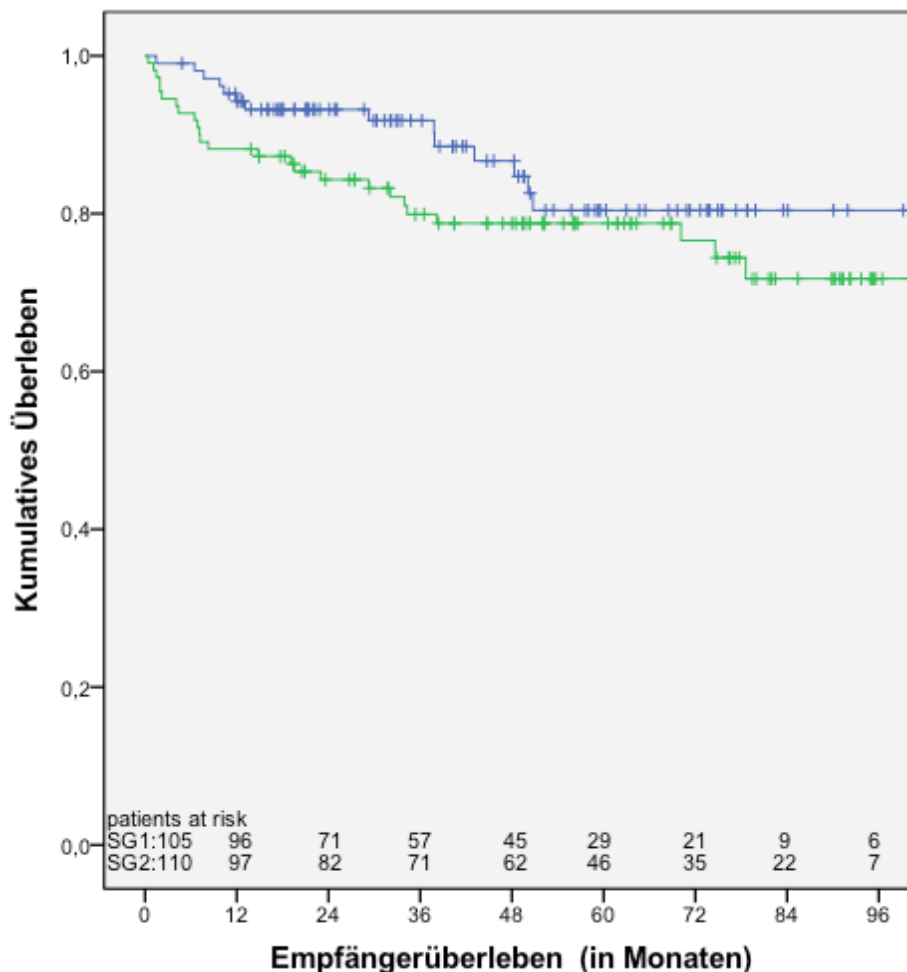


Abbildung 4-13: Kaplan-Meier für Empfängerüberleben (in Monaten) (Log-Rank-Test: 0,214) (blau = Studiengruppe 1 = SG1, grün = Studiengruppe 2 = SG2); „patients at risk“ = Anzahl der Patienten mit vorliegendem Messwert zum jeweiligen Zeitpunkt

5. Diskussion

Die Nierentransplantation ist das anerkannt beste Nierenersatzverfahren und verbessert die Lebensqualität und Lebensdauer im Vergleich zur Dialyse (Port et al. 1993; Wolfe et al. 1999; Oniscu et al. 2005). Dies gilt auch für die Transplantation von Nieren verstorbener nicht optimaler Donoren. Ojo et al. zeigten, dass das Patientenüberleben bei Empfängern von ECD-Nierentransplantaten im Durchschnitt um 5 Jahre verlängert werden konnte im Gegensatz zu Patienten, die weiterhin dialysiert wurden (Ojo et al. 2001). Zudem haben Dialysepatienten im Vergleich zur Normalbevölkerung ein deutlich erhöhtes Risiko an kardiovaskulären Erkrankungen zu versterben (Pozzoni et al. 2004; De Jager et al. 2009). Auch sind die Krankheitskosten nach NTX geringer als an der Dialyse (Haller et al. 2011). Insgesamt ist deshalb bei terminaler Niereninsuffizienz eines transplantablen Dialysepatienten immer eine zeitnahe NTX anzustreben.

Da der Organbedarf jedoch zunehmend schlechter durch die Organangebote gedeckt wird, bedeutet dies für Patienten auf der Warteliste für eine Nierentransplantation eine zunehmende Wartezeit mit daraus resultierender erhöhter dialyseassoziiierter Morbidität und verminderter Lebensqualität sowie für eine zunehmende Anzahl an Patienten sogar den Tod auf der Warteliste (Ojo et al. 2001). Auch wird mit zunehmender Wartezeit an der Dialyse der Transplantationserfolg schlechter (Meier-Kriesche et al. 2002). Zahlreiche Bemühungen wurden deshalb in den letzten Jahren unternommen, um eine Steigerung der Nierentransplantationszahlen zu erreichen. Insbesondere werden Nieren verstorbener Spender mit „erweiterten Spenderkriterien“ zunehmend transplantiert, zudem gibt es bei Eurotransplant u.a. das Eurotransplant Senior Programm (ESP) zur vermehrten Utilisierung und optimalen Allokation älterer Spendernieren.

Im Algorithmus einer Nierentransplantation werden die über Eurotransplant einem Zentrum angebotenen Nieren für den individuellen potentiellen Empfänger begutachtet. In Abhängigkeit von dieser individuellen Spender-/Empfängerkonstellation werden die angebotenen Organe akzeptiert oder aber abgelehnt, wobei nach Ablehnung einer Spenderniere an einem Zentrum Eurotransplant eine Weitervermittlung anstrebt. Die Akzeptanzkriterien für angebotene Nieren verstorbener Spender sind dabei zentrumsspezifisch und autark vom jeweiligen Zentrum definiert, Ablehnungskriterien

des einen Zentrums sind so z.B. nicht immer identisch mit denen eines anderen.

In Zeiten zunehmender Organknappheit stellt sich heute die Frage, ob ein Zentrum Nierenangebote überhaupt noch aus Gründen marginaler Organqualität ablehnen sollte. Wir führten deshalb für den Zeitraum von Mai 1999 bis Dezember 2007 eine retrospektive Studie durch für Nieren verstorbener Spender mit marginaler Organqualität. Dabei verglichen wir Spendernieren, die andere Transplantationszentren aufgrund marginaler Organqualität abgelehnt hatten, die danach unserem Zentrum angeboten, hier akzeptiert und transplantiert wurden (Studiengruppe 1) mit denen „normaler“ Nieren verstorbener Spender, die im gleichen Zeitraum primär unserem Zentrum angeboten und hier transplantiert wurden (Kontrollgruppe). Die dezidierten Gründe für die Ablehnung der Nieren aus der Studiengruppe 1 in anderen Zentren waren nicht bekannt. Die Arbeitshypothese war, dass Spendernieren, die an anderen Zentren abgelehnt und bei uns transplantiert wurden (Studiengruppe 1), qualitativ schlechter sind als die regulär an unser Zentrum allokierten Nieren (Kontrollgruppe). Surrogatparameter dafür sind eine schlechtere (und ggf. verzögerte) Transplantatfunktion sowie ein schlechteres TX-Überleben.

Weiterhin verglichen wir Spendernieren der Studiengruppe 1 mit Spendernieren, die unserem Zentrum angeboten, hier aufgrund marginaler Organqualität abgelehnt aber im Verlauf an anderen Zentren transplantiert wurden (Studiengruppe 2). Die zu prüfende Hypothese war, dass die Nieren der Studiengruppe 2 schlechtere Ergebnisse haben bzgl. der Nierenfunktion und des Transplantatüberlebens und somit eine Ablehnung an unserem Zentrum „gerechtfertigt“ war.

Zudem erfolgte eine Subgruppenanalyse der im Eurotransplant Senior Programm transplantierten Nieren im Vergleich der Studiengruppe 1 mit den Nieren der Kontrollgruppe unseres Zentrums. Die Hypothese für diese Untersuchung war, dass Nieren, die im ESP transplantiert werden, eine höhere Empfindlichkeit gegenüber nicht-immunologischen Schäden, wie z.B. einer verlängerten KIZ (Transportzeit) haben, wie sie bei woanders abgelehnten und erst im Verlauf bei uns akzeptierten und transplantierten Nieren zu erwarten ist (Asderakis et al. 2001; Johnston et al. 2004). Dies konnten Frei et al. in einer großen Analyse des ESP zeigen. Dort fand sich pro Stunde KIZ eine Zunahme des Risikos eines Transplantatverlusts um 3% (Frei et al.

2008). Giessing et al. konnten jedoch zeigen, dass das Alter von Spender und/oder Empfänger allein keine Kontraindikation zur Annahme eines Nierenangebotes darstellen sollte (Giessing et al. 2003; Giessing et al. 2009). In der hier erfolgten Studie wäre als Folge unserer Hypothese eine schlechtere Funktion und ggf. ein schlechteres Transplantatüberleben der ESP-Subpopulation der Studiengruppe 1 zu erwarten.

In den vergangenen Jahren wurden zahlreiche Studien zur Transplantation von Spendernieren mit erweiterten Kriterien durchgeführt, die ein gutes Funktionspotential und eine gute Überlebensrate für Transplantat und Empfänger zeigen konnten. So veröffentlichten Metzger et al. 2003 eine Studie, in der ECD-Nieren zwischen 1995 und 2000 in den USA transplantiert wurden (Metzger et al. 2003). Dabei fand sich ein 1-, 3- und 5-Jahres-Transplantatüberleben von 81,7%, 65,1% und 48,6%, das Patientenüberleben lag bei 90,6%, 78,5% und 69,9%. Eine spanische Studie aus 2005 zeigte für ≥ 60 -jährige Donoren 1-, 3- und 5-Jahres-Transplantatüberlebensraten von 87%, 78% und 70% (Cacho et al. 2005). Gambino et al. veröffentlichten 2006 ihre Ergebnisse zu ECD-Nieren aus Italien (Gambino et al. 2006). Dabei fanden sie ein 1-Jahres-Transplantatüberleben von 87,4%. Lai et al. analysierten retrospektiv 2 Kohorten von ECD-Patienten (50- bis 59-jährige und >60 -jährige Spender) in Bezug auf Empfänger- und Transplantatüberleben (Lai et al. 2011). Dabei konnte kein Unterschied in Bezug auf 5-Jahres-Patienten- (92,3% vs. 86,7%) und –transplantatüberleben (70,8% vs. 69,8%) nachgewiesen werden.

Unsere Studiengruppen bestehen nicht nur aus Spendern mit den oben beschriebenen ECD-Kriterien, sondern vielmehr aus Nieren verstorbener Spender, die in der subjektiven Einschätzung unseres oder eines anderen Zentrums aufgrund marginaler Qualität abgelehnt und im Verlauf dennoch transplantiert wurden. Die Zahl an Studien, die das Schicksal an einem Zentrum abgelehnter und im Verlauf woanders transplantiertes Nieren erfassen, ist gering. Insgesamt wurden hierzu bisher sechs Untersuchungen publiziert. Dabei fanden sich Fallzahlen von 22 bis 170 Empfänger, ein Studienzeitraum von einem bis sechs Jahren und eine Nachbeobachtung von einem bis fünf Jahren. Eine Darstellung der demografischen Daten bzw. der Transplantatfunktion und des Transplantat- und Empfängerüberlebens dieser sechs Studien sowie die Ergebnisse der hier präsentierten Untersuchung findet sich in den Tabellen 5-1 und 5-2.

Publikation	Jahr	Land/ Zeitraum	Nachbeobachtung (Monate)	Fallzahl		Donoralter (Jahre ± SD)		p	HLA Match/Mismatch		p	KIZ (Stunden ± SD)		p
				SG	KG	SG	KG		SG	KG		SG	KG	
Lee	1996	USA 01/1995 - 03/1996	12	31	56	52±17	40±17	0,002	0,9±0,7 matches	1,6±1,9 matches	ns	22±8	21±8	ns
Cadillo- Chavez	2006	Puerto Rico, USA 2002 - 2004	-	101	keine	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dahmane	2006	Frankreich 01/1992 - 12/1998	≥ 60	170	170	50,2±13,5	39,5±12,6	<0,0001	2,9±1,1 mismatches	2,8 ± 1,1 mismatches	ns	28,3±8	28,5±10	ns
Foster	2008	USA 07/04 - 09/06	12	22	86	39,8±11,8	39,2±12,9	ns	-	-	-	-	-	-
Abbadie	2009	Frankreich 01/2000 – 12/2006	≥ 12	44	keine	58,6±11,9	-	-	-	-	-	26,5	-	-
Farid	2009	Großbritannien 01/2000 – 12/2005	36	60	402	42	-	-	-	-	-	21,25	-	-
Roller *		Deutschland 05/1999 – 12/2007	≥ 12	111	343	54	52	ns	3 mismatches	3 mismatches	ns	12,5	11,0	0,005
Roller **		Deutschland 05/1999 – 12/2007	≥ 12	110	111	62	54	0,003	-	3	-	16	12,5	0,028

Tabelle 5-1: Übersicht der Studien zu primär abgelehnten und im Anschluss transplantierten Nieren. SG= Studiengruppen= primär abgelehnt, im Verlauf dann aber transplantiert, KG= Kontrollgruppen= primär transplantiert, „-“ = keine Angabe, KIZ= kalte Ischämiezeit, *= woanders abgelehnt, in CCM transplantiert, **= in CCM abgelehnt, woanders transplantiert; SD = Standardabweichung)

	Transplantatfunktion (Kreatinin in mg/dl ± SD GFR nach Cockcroft-Gault in ml/min)			Transplantatüberleben			Patientenüberleben		
	SG	KG	p	SG	KG	p/Log-rank	SG	KG	p/Log-rank
Lee	Krea 6 Monate: 1,9±0 GFR 3 Monate: 53±23	Krea 6 Monate: 1,6±0,6 GFR 3 Monate: 59±26	ns ns	1-JÜ: 97%	1-JÜ: 91%	ns	1-JÜ: 100%	1-JÜ: 95%	ns
Cadillo-Chavez	-	-	-	81,2% (Zeit unbekannt)	-	-	-	-	-
Dahmane	GFR 3 Monate: 40,2 GFR 5 Jahre: 33,3	GFR 3 Monate: 52,3 GFR 5 Jahre: 48,5	-	5-JÜ unzensiert: 70,4% 5-JÜ zensiert: 79,3%	5-JÜ unzensiert: 76,7% 5-JÜ zensiert: 85%	0,129 0,19	5-JÜ: 88,2%	5-JÜ: 88,9%	ns
Foster	GFR 6 Monate: 76,4	GFR 6 Monate: 63,3	-	6-Monate: 94%	6-Monate: 83%	-	-	-	-
Abbadie	Krea 1 Jahr: 1,82 ± 0,73 GFR 1 Jahr: 46,6 ± 18,8	-	-	1-JÜ: 95,4% 2-JÜ: 93,2% 1-JÜ zensiert: 97,7% 2-JÜ zensiert: 93,2%	-	-	1-JÜ 97% 2-JÜ 97%	-	-
Farid	Krea 1 Jahr: 1,36 Krea 3 Jahre: 1,43	Krea 1 Jahr: 1,46 Krea 3 Jahre: 1,53	- 0,97	3-JÜ: 86,6%	3-JÜ: 87,7%	0,89	3-JÜ: 96%	3-JÜ: 95%	0,89
Roller *	Krea 1 Jahr: 1,72 Krea 3 Jahre: 1,72 GFR 1 Jahr: 41,38 GFR 3 Jahre: 40,97 (nach MDRD)	Krea 1 Jahr: 1,53 Krea 3 Jahre: 1,53 GFR 1 Jahr: 47,59 GFR 3 Jahre: 48,22 (nach MDRD)	0,09 0,10 0,02 0,02	1-JÜ unzensiert: 91,8% 3-JÜ unzensiert: 84,4% 5-JÜ unzensiert: 68,9% 1-JÜ zensiert: 95,4% 3-JÜ zensiert: 90% 5-JÜ zensiert: 80,6%	1-JÜ unzensiert: 92,4% 3-JÜ unzensiert: 82,9% 5-JÜ unzensiert: 76,2% 1-JÜ zensiert: 94,7% 3-JÜ zensiert: 88,1% 5-JÜ zensiert: 81,5%	Log-Rank 0,683 Log-Rank 0,909	1-JÜ: 94,2% 3-JÜ: 91,8% 5-JÜ: 80,4%	1-JÜ: 96,8% 3-JÜ: 92,8% 5-JÜ: 92,1%	Log-Rank 0,093
Roller **				1-JÜ unzensiert: 70,9% 3-JÜ unzensiert: 62,0% 5-JÜ unzensiert: 60,9% 1-JÜ zensiert: 78,6% 3-JÜ zensiert: 70,0% 5-JÜ zensiert: 68,7%	1-JÜ unzensiert: 91,8% 3-JÜ unzensiert: 84,4% 5-JÜ unzensiert: 68,9% 1-JÜ zensiert: 95,4% 3-JÜ zensiert: 90% 5-JÜ zensiert: 80,6%	Log-Rank 0,006 Log-Rank 0,005	1-JÜ: 88,2% 3-JÜ: 79,9% 5-JÜ: 78,8%	1-JÜ: 94,2% 3-JÜ: 91,8% 5-JÜ: 80,4%	Log-Rank 0,214

Tabelle 5-2: Ergebnisse der Studien zu primär abgelehnten und im Anschluss transplantierten Nieren. SG= Studiengruppen, KG=Kontrollgruppen, JÜ= Jahresüberleben, ns= nicht signifikant ($p>0.05$), GFR= glomeruläre Filtrationsrate in ml/min (immer nach Cockcroft-Gault bis auf eigene Untersuchung (dort nach MDRD); Krea= Kreatinin in mg/dl, „ -“= keine Angabe, *= woanders abgelehnt, in CCM transplantiert, **= in CCM abgelehnt, woanders transplantiert

5.1. Studiengruppe 1 vs. Kontrollgruppe

Demografische Daten und **Grunderkrankungen der Empfänger** der Studiengruppe 1 und der Kontrollgruppe unterschieden sich für Geschlecht, Alter, Wartezeit und Vortransplantationen ebenso wenig wie bzgl. der Grunderkrankungen und Zeit an der Dialyse. Eine signifikante Differenz war lediglich in Bezug auf die Dialyseart nachzuweisen. Ein Einfluss der Dialyseart auf die Transplantatfunktion ist bisher jedoch nicht nachgewiesen (Caliskan et al. 2009; Yang et al. 2009). Somit ist dieser Unterschied in unserer Studie wahrscheinlich für das Ergebnis nicht von Bedeutung.

Die **demografischen Daten der Spender** unterschieden sich bzgl. des Alters und der Physis (Gewicht, BMI) nicht signifikant, auch immunologisch waren keine Unterschiede nachzuweisen. Lediglich bzgl. des Spendergeschlechts (Studiengruppe 1 männlich: 60,4 % vs. Kontrollgruppe männlich: 49,9%) und der Spendergröße (175 cm vs. 170 cm) fanden sich signifikante Differenzen, wobei Letztere am ehesten aus der Verteilung der Geschlechter resultiert. Ein Einfluss des Spendergeschlechts auf die Transplantatfunktion ist nicht gesichert. Während Zukowski et al. (Zukowski et al. 2011) bei NTX einer männlichen Spenderniere auf einen weiblichen Empfänger einen früheren Transplantatverlust nachweisen konnten, fanden McGee et al. (McGee et al. 2010) diesen Einfluss durch steigenden BMI des männlichen Spenders kompensiert. Valdes et al. (Valdes et al. 1997) konnten hingegen keinen Einfluss des Spendergeschlechts auf das Transplantatüberleben nachweisen.

Der Anteil traumatischer **Todesursachen** der Nierenspender war in der Kontrollgruppe signifikant höher als in der Studiengruppe 1. Jung et al. konnten zeigen, dass Nieren von Donoren nach traumatischer Todesursache einen höheren Anteil an verzögerter Transplantatfunktion aufwiesen und der Kreatininwert in den ersten 3 Monaten nach NTX signifikant höher lag (Jung et al. 2010). Transplantat- oder Empfängerüberleben blieben jedoch von der Todesart unbeeinträchtigt. Die Auswertung von UNOS-Daten von 86.000 Donoren zeigte, dass Nieren von an traumatischen Ursachen verstorbenen Spendern ein besseres Transplantatüberleben und eine geringere Rate an Rejektionen aufweisen (Singhal et al. 2009), so dass die in dieser Studie gefundene Konstellation zu Gunsten der Kontrollgruppe die weiter unten beschriebenen positiven Ergebnisse für die Studiengruppe eher unterbewerten.

Peri- und intraoperative Daten

Während sich die **HLA-Mismatche** sowie die **Anastomosenzeiten** beider Gruppen nicht signifikant unterschieden, fanden sich signifikante Unterschiede für die **kalte Ischämiezeit (KIZ)** der Donororgane (Studiengruppe 1: 12,5 h vs. Kontrollgruppe 11,0 h). Dies ist am ehesten dadurch bedingt, dass die Organe der Gruppe 1 schwieriger zu vermitteln waren und die Ablehnung und Neuallokation Zeit in Anspruch nahm.

Die Dauer der KIZ hat signifikanten Einfluss auf die frühe Transplantatfunktion und das Transplantat- und Patientenüberleben. Während Perez Valdivia et al. (Perez Valdivia et al. 2011) eine Risikosteigerung für eine DGF von 1,05 pro Stunde KIZ ausmachten und die KIZ somit einen höheren Einfluss auf die Entstehung einer DGF hatte als das Donoralter, fanden Mikhalski et al. (Mikhalski et al. 2008), dass je Stunde verlängerter KIZ das Risiko einer Rejektion um 4% stieg. Allerdings war in der letztgenannten Studie die KIZ um annähernd 6 Stunden different zwischen den untersuchten Gruppen und zudem um mehr als 5 Stunden länger als in unserer Studie. Auch Quiroga et al. fanden, dass die KIZ eine unabhängige Variable für das Auftreten einer DGF ist (Quiroga et al. 2006).

Bei den sechs Studien, die sich mit primär abgelehnten und im Verlauf doch transplantierten Nieren beschäftigten, lag die KIZ zwischen 9 und 16 Stunden über derjenigen unserer Studie. Die kürzeste KIZ mit rund 21,25 Stunden war die in der Studie von Farid et al. (Farid et al. 2009), während die längste KIZ in der Studienpopulation von Dahmane (Dahmane et al. 2006) lag (28,3 Stunden). Obwohl in unserer Studie die KIZ zwischen Studien- und Kontrollgruppe nur um 1,5 Stunden differierte, war dieser Unterschied statistisch signifikant. Zudem fand sich laut multivariater Regressionsanalyse ein 1,79-fach erhöhtes Risiko einer DGF als Folge dieser verlängerten KIZ, welche ihrerseits das Rejektionsrisiko signifikant erhöhte. Die in dieser Studie untersuchten Transplantate, die ja schon aufgrund einer vermeintlich marginalen Organqualität woanders abgelehnt wurden, sind offensichtlich sogar gegenüber einer vergleichbar kurzen KIZ äußerst vulnerabel. Dies unterstreicht die zwingende Notwendigkeit eine Transplantation zu jeder Tages- und Nachtzeit durchzuführen, um die KIZ so kurz wie möglich zu halten. Auch wenn einige Autoren die Durchführung nächtlicher Transplantationen als potentiell risikobehafteter ansehen

als die im Tagdienst durchgeführten NTX, hielt deren Hypothese einer multivariaten Analyse nicht Stand (Fechner et al. 2008).

Postoperativer Verlauf

In der Studiengruppe 1 fand sich signifikant häufiger eine **verzögerte Transplantatfunktion (DGF)** als in der Kontrollgruppe (45,9% vs. 30,3%). Das Auftreten einer DGF nach NTX variiert zwischen 2% und 50% (Ojo et al. 1997; Gjertson 2000; Jacobs et al. 2004). Die DGF wird in der Literatur sehr unterschiedlich definiert. Yarlagadda et al. fanden insgesamt 18 verschiedene Definitionen (Yarlagadda et al. 2008). Die am häufigsten angewandte und auch bei uns verwendete Definition ist die „Notwendigkeit einer Dialyse innerhalb der ersten Woche nach Transplantation“. Der bei unserer Studie gefundene signifikante Unterschied zwischen der Studien- und Kontrollgruppe spricht für die Hypothese, dass Organe, die aufgrund schlechter Organqualität an NTX-Zentren abgelehnt werden, wenn schon nicht qualitativ schlechter als die „normal“ allokierten Spendernieren (s. Transplantatüberleben) so doch zumindest empfindlicher für nicht-immunologische Schäden sind, da keine signifikante HLA-Differenz in unserer Studie gefunden wurde. In den sechs Studien zur NTX woanders abgelehnter Nieren wurden bei Lee et al. keine signifikanten Unterschiede im Auftreten einer DGF zwischen Studien- und Kontrollgruppe gefunden (jeweils 29%) (Lee et al. 1996), ebenso wenig bei Farid et al. (38% vs. 28%) (Farid et al. 2009) und Abbadie et al. (in 50% aller Fälle) (Abbadie et al. 2009). Dahmane et al. fanden jedoch eine signifikante Differenz von 63% DGF in der Studiengruppe vs. 32% in der Kontrollgruppe (Dahmane et al. 2006), möglicherweise als Folge der sehr langen KIZ und höheren HLA-MM-Situation im Vergleich zu den anderen Studien. Allerdings führte diese Differenz wie auch in unserer Studie nicht zu einem signifikanten Einfluss auf das Transplantatüberleben.

Ein signifikant höherer Anteil an **akuten Rejektionen** oder **chronischer Transplantatnephropathie** fand sich in unserer Untersuchung nicht, obwohl dies in einigen Studien als Folge einer verlängerten KIZ beschrieben wurde (Moreira et al. 2011). Eine kanadische Studie aus dem Jahr 2000 konnte zudem die DGF sowie die akute Rejektion als Risikofaktoren für ein Transplantatversagen in den ersten 5 Jahren post transplantationem identifizieren (Prommool et al. 2000).

Insgesamt kann die DGF einen erheblichen negativen Einfluss auf den Transplantationserfolg einer NTX haben. Während Shoskes et al. fanden, dass die DGF ein wichtiger eigenständiger Faktor eines reduzierten TX-Überlebens ist (Shoskes et al. 1998) konnten Ojo et al. sogar zeigen, dass das Vorliegen einer DGF einen stärkeren negativen Einfluss auf die Transplantatfunktion hat als ein schlechtes HLA-Matching (Ojo et al. 1997).

Bezüglich **postoperativer Komplikationen** fand sich kein Unterschied zwischen der Studiengruppe 1 und der Kontrollgruppe. Die mit Abstand häufigste Komplikation unserer Studie war die Lymphozele. Dabei waren Studiengruppe 1 und Kontrollgruppe in etwa gleich häufig betroffen (23,4% vs. 19,5%). In der Literatur schwanken die Angaben zum Auftreten postoperativer Lymphozelen zwischen 1% und 20% (Duepree et al. 2001; Doehn et al. 2002; Nghiem et al. 2005). Operative Revisionen von Lymphozelen sind in der Regel dann indiziert, wenn Blutgefäße und somit der Blutstrom beeinträchtigt werden oder es zu einer relevanten Urin-Abflussstörung des Transplantats oder einer Infektion der Lymphozele kommt. Als Standardtherapie nicht infizierter Lymphozelen, welche mit geringen Rezidiven assoziiert ist, hat sich die laparoskopische Fensterung etabliert (Ulrich et al. 2010). Diese wurde in der Studiengruppe 1 bei 15,3% der Patienten bzw. bei 11,4% in der Kontrollgruppe angewendet. Smyth et al. konnten in ihrer Studie nachweisen, dass bei einer optimalen Therapie der Lymphozelen diese keinen negativen Effekt auf die Langzeittransplantatfunktion haben (Smyth et al. 2006), so dass deren Einfluss in dieser Studie sicher ebenfalls vernachlässigbar ist.

Bei den Harnleiterkomplikationen war das Auftreten in den untersuchten Gruppen etwa gleich häufig. Zu den Komplikationen zählten vor allem Harnleiterstenosen im Bereich der Ureterozystoneostomie und distale Harnleiternekrosen. In vielen Fällen war eine wiederholte temporäre DJ-Wiedereinlage als Therapie ausreichend. Unsere Ergebnisse liegen in dem in der Literatur angegebenen Durchschnitt. Dort werden Harnleiterkomplikationen mit 2,5% bis 15% beziffert (Samhan et al. 2005). Harnleiterstrikturen und -leckagen zählen dabei zu den häufigsten Formen ureteraler Komplikationen. Ihr Auftreten kann zu signifikanter Morbidität des Empfängers sowie zu

Transplantatverlust und Tod des Empfängers führen (Makisalo et al. 1997). Ein frühzeitiges Erkennen sowie eine adäquate Therapie müssen deshalb garantieren, dass das Risiko eines eventuellen Transplantatverlusts minimiert wird.

Das Auftreten von postoperativen Gefäßkomplikationen wird in der Literatur mit 3-15% angegeben (Aktas et al. 2011) und kann zu signifikanter Morbidität führen (Kobayashi et al. 2007). In unserer Studiengruppe 1 gab es bei 7,2% und in der Kontrollgruppe bei 2,9% der Empfänger Komplikationen an den Gefäßen, welche somit im mittleren bzw. unteren Bereich der anderswo publizierten vaskulären Komplikationsraten liegen.

Insgesamt konnte in unserer Studie kein erhöhtes Komplikationsrisiko für Donororgane marginaler Qualität gefunden werden. Argumente gegen eine Akzeptanz solcher Nieren können sich somit nicht auf peri- und postoperative Komplikationen berufen. Ein spezifischer Vergleich dieser Komplikationen mit anderen Studien zu primär abgelehnten Nieren ist nicht möglich, da hierzu keine Angaben gemacht wurden.

Die **Nierenfunktion** gemessen am Verlauf der postoperativen Kreatininwerte der transplantierten Nieren aus der Studiengruppe 1 und der Kontrollgruppe zeigte überwiegend annähernd gleiche Ergebnisse. Die signifikante Differenz zum Zeitpunkt 1 Woche nach NTX kann nicht nur in der schlechteren Organqualität der NTX Nieren begründet liegen sondern Folge der signifikant höheren Anzahl an verzögerter NTX-Funktion in der Studiengruppe 1 sein (45,9% vs. 30,3%).

Poggio et al. belegten 2006, dass die Berechnung der Nierenfunktion mit der MDRD-Formel die Kreatinin-Clearance bei Nierentransplantierten genauer bestimmt als die Nankivell- oder Cockcroft-Gault-Formel (Poggio et al. 2006). Deshalb erfolgte für eine bessere Einschätzung der Nierenfunktion auch in dieser Studie die Berechnung der Kreatinin-Clearance der Empfänger nach der MDRD-Formel. Hier fand sich im Vergleich der Studiengruppe 1 mit der Kontrollgruppe eine niedrigere Clearance für alle Zeitpunkte bis 6 Jahre nach NTX wobei die Differenzen bis zum 3. Jahr signifikant waren. Dies unterstreicht die insgesamt schlechtere funktionelle Organqualität der woanders abgelehnten Nieren, so dass die ablehnenden Zentren wohl „berechtigte“ Gründe für die marginale Organqualität hatten, die zu einer Ablehnung des initialen Nierenangebots geführt hatten. Trotzdem gab es in Bezug auf die Dialysefreiheit der

Empfänger keine Unterschiede (s.u.), so dass die GFR nach MDRD nicht allein relevant ist. Vielmehr zeigen unsere Ergebnisse, dass auch bei schlechterer GFR der Patient sicher von einer NTX - im Sinne einer Dialysefreiheit - profitieren kann.

Die von uns bestimmten Kreatininwerte sind vergleichbar mit denen aus den anderen Studien zu primär abgelehnten und im Verlauf transplantierten Nieren (s. Tabelle 5-2). So fanden Lee et al. Werte um 1,9 mg/dl 6 Monate nach Transplantation in der Studiengruppe (Lee et al. 1996), bei uns lag der entsprechende Wert bei 1,68 mg/dl. Signifikante Unterschiede zwischen Studien- und Kontrollgruppe konnten zu diesem Zeitpunkt weder bei Lee noch bei uns gefunden werden. Dahmane et al. gaben keine Kreatininwerte an (Dahmane et al. 2006). Hier wurde die Funktion lediglich über die Clearance mittels Cockcroft-Gault-Formel bestimmt. Diese war signifikant geringer in der Studien- als in der Kontrollgruppe ab dem 7. postoperativen Tag. Die Clearance lag nach 3 Monaten bei 40,2 ml/min in der Studiengruppe sowie bei 52,3 ml/min in der Kontrollgruppe (bei uns 34,83 ml/min vs. 45,98 ml/min). Nach 5 Jahren lag die Clearance bei Dahmane et al. bei 33,3 ml/min in der Studiengruppe bzw. bei 48,5 ml/min in der Kontrollgruppe (zum Vergleich bei uns 43,23 ml/min bzw. 47,22 ml/min).

Ein direkter Vergleich zwischen den Studien ist nur eingeschränkt möglich, da die Clearance anhand zweier verschiedener Methoden bestimmt wurde (Cockcroft-Gault vs. MDRD). Auch die anderen bereits zitierten Studien verwendeten in ihrer Auswertung zumeist die Formel nach Cockcroft-Gault. Eine deutlich höhere Clearance (nach Cockcroft-Gault) als die in unserer Studie gefundene demonstrierten Foster et al. (Foster et al. 2008). Eine Besonderheit dieser Studie bestand jedoch darin, dass eine Periode mit strikteren Organannahmekriterien mit einer anschließend weniger restriktiven Periode verglichen wurde. So betrug die Clearance in der ersten Periode nach 6 Monaten 76,4 ml/min, in der zweiten jedoch nur 63,3 ml/min. Abbadie et al. fanden für die von ihnen abgelehnten Nieren einen Kreatininwert von 1,82 mg/dl nach einem Jahr und eine entsprechende Clearance von 46,6 ml/min (Abbadie et al. 2009). Insgesamt ist somit die Transplantatfunktion der Studiengruppe 1 unserer Untersuchung mindestens gleichwertig wie die der Vergleichsstudien.

Weder das zensierte noch das unzensierte **Transplantatüberleben** (s. Tabelle 5-2) unterschieden sich signifikant zwischen der Studiengruppe 1 und der Kontrollgruppe.

Das unzensierte 1-Jahres-Transplantatüberleben von 91,8% für die Studiengruppe ist zudem vergleichbar mit dem anderer Studien. Gleiches gilt für das unzensierte 3- und 5-Jahrestransplantatüberleben (84,4 % bzw. 68,9%). Lee et al. fanden für primär abgelehnte Nieren ein 1 –Jahresüberleben von 97% (Lee et al. 1996). Es ist jedoch unklar, ob es sich hierbei um das zensierte oder unzensierte Überleben handelt. In unserer Studie lag der Anteil des zensierten Transplantatüberlebens in der Studiengruppe nach 1 Jahr bei 95,4%. Dahmane et al. fanden bei wegen schlechter Qualität primär abgelehnten Nieren ein unzensiertes 5-Jahresüberleben von 70,4% (Dahmane et al. 2006), Farid et al. ein 3-Jahres-Transplantatüberleben von 86,6% (Farid et al. 2009). Auch Abbadie et al. konnten nach einem Jahr ein TX-Überleben von 95,4% für die von ihnen abgelehnten Nieren verzeichnen (unzensiert 97,7%) (Abbadie et al. 2009).

Der Vergleich unserer Studiengruppe mit den großen Transplantationsdatenbanken aus den USA oder von CTS fällt ebenfalls positiv aus. In den USA liegen laut Jahresbericht von OPTN/SRTR 2009 (OPTN/SRTR 2009) das unzensierte 1- und 5-Jahresüberleben von Nieren ohne ECD-Kriterien bei 92 % und 72%. Über die Datenbank von CTS wurden zwischen 1998 und 2009 insgesamt 69761 Nieren von verstorbenen Spendern aus Europa ausgewertet (CTS). Dabei lag das 1-, 3- und 5-Jahres-Transplantatüberleben bei ca. 90%, 84% und 77%.

Die häufigste Ursache für ein **Transplantatversagen** in unserer Studie war die chronische Transplantatnephropathie (CTN), welche in der Literatur für bis zu 40% aller Transplantatversagen verantwortlich gemacht wird (Chapman 2005; Dudley et al. 2005). Der CTN-Anteil lag bei uns mit 58,8% bzw. 42,3% leicht über dem aus anderen Veröffentlichungen. Eine möglich Erklärung für die höhere CTN-Rate an unserem Zentrum ist, dass die Diagnose bei klinischem Verdacht auch ohne vorherige histologische Sicherung gestellt wurde und Nieren mit unklarer Ursache des TX-Versagens somit ebenfalls in dieser Gruppe registriert wurden. Insgesamt zeigen die Transplantatüberlebensraten dieser Studie, dass das Transplantatüberleben vermeintlich qualitativ „schlechter“ Donororgane, die an anderen Zentren abgelehnt wurden, sich nicht signifikant vom Transplantatüberleben „normaler“ Spendernieren unterscheidet. Dies ist somit ein generelles Argument gegen jegliche Ablehnung

angebotener Donororgane.

Beim **Empfängerüberleben** gab es keine signifikanten Differenzen zwischen der Studiengruppe 1 und der Kontrollgruppe. Mit 94,2%, 91,8% bzw. 80,4% 1-, 3- bzw. 5-Jahresüberleben der Studien-Empfänger lag das Ergebnis unserer Untersuchung im Bereich der anderen Studien (s. Tabelle 5-2). Lee et al. hatten 100% 1-Jahres-Empfängerüberleben, Abbadie et al. berichteten von 97% im ersten Jahr. Nach 3 Jahren lebten bei Farid et al. noch 96% der Empfänger und bei Dahmane nach 5 Jahren noch 88,2%.

Beim Vergleich mit den Datenbanken von OPTN und CTS besteht nach 1 Jahr ein durchschnittlich schlechteres Empfängerüberleben von 0-2%, nach 5 Jahren von 4-9%. Laut OPTN-Jahresbericht von 2009 betrug das Empfängerüberleben in den USA nach 1 Jahr 96%, nach 5 Jahren 84% für „regulär“ allokierte Nieren (OPTN/SRTR 2009). CTS bezifferte das Patientenüberleben für Transplantationen zwischen 1998 und 2009 auf ca. 95% nach 1 Jahr, 92,5% nach 3 Jahren und 89% nach 5 Jahren (CTS). Diese Diskrepanz ist sicher vergleichsweise gering und akzeptabel im Vergleich zu fortgesetzter Dialyse und der dort assoziierten Morbidität und Mortalität.

Die **Todesursachen der Empfänger** unterschieden sich nicht in den Gruppen. In unserer Studie starben die meisten Empfänger sowohl in der Studiengruppe 1 als auch in der Kontrollgruppe an Infektionen. Neben anderen bzw. unklaren Ursachen waren zudem kardiovaskuläre Ursachen häufig (1,8% bzw. 2,04%). Ein Vergleich mit den anderen Studien primär abgelehnter Nieren ist leider nicht möglich, da dort auf die Todesursachen der Empfänger nicht eingegangen wurde. Die Todesursachen in unserer Studie legen jedoch nahe, dass Nierentransplantatempfänger auch und gerade dieser besonderen Spenderorgane engmaschig an Transplantations- und kooperierende Zentren angebunden sein müssen, um frühzeitig infektiöse und/oder kardiovaskuläre Komplikationen behandeln zu können.

5.2. Subgruppenanalyse ESP-Studiengruppe 1 vs. ESP-Kontrollgruppe

Die Subgruppenanalyse hat auf Grund der geringen Fallzahl nur eine limitierte Aussagekraft. In der ESP-Subgruppe waren in der Studiengruppe 1 signifikant mehr männliche **Empfänger** (25%) als in der Kontrollgruppe (66,7%). Studien fehlen zur Einschätzung des Einflusses des Empfängergeschlechts auf das Transplantationsergebnis im Old-for-old-Programm. Alle übrigen demografischen Daten der Empfänger (Alter, Wartezeit, Vortransplantationen, Dialyseart, Grunderkrankung) unterschieden sich nicht. Auch die demografischen Daten der **Spender** (Geschlecht, Alter, Gewicht, Größe, BMI) unterschieden sich nicht, ebenso wenig die Todesursachen.

Bzgl. der **intraoperativen Daten** der ESP-Subgruppen dieser Studie waren die medianen **kalten Ischämiezeiten (KIZ)** jeweils niedriger als in den Gesamtgruppen, jedoch fand sich kein signifikanter Unterschied der KIZ im Vergleich der Subgruppen. Die Erklärung hierfür ist, dass im ESP die Allokation regional erfolgt bei bekannter Empfindlichkeit älterer Spendernieren gegenüber nicht-immunologischen Schäden. Somit ist zumindest in unserem Zentrum die Forderung des ESP erfüllt, dass besonders bei älteren Spendernieren die kalte Ischämiezeit so gering wie möglich gehalten werden sollte, da etwa das Auftreten einer akuten Tubulusnekrose mit postoperativer erneuter Dialysepflicht und verlängertem Krankenhausaufenthalt mit jeder zusätzlichen Stunde der KIZ deutlich ansteigt (Tandon et al. 2000). Auch bzgl. der **Anastomosenzeit** und der **HLA-MM**-Situation fanden sich keine signifikanten Unterschiede der ESP-Subgruppen dieser Studie.

Eine Gegenüberstellung unserer Daten mit vergleichbaren Studien für die ESP-Gruppen ist nicht möglich. Lee et al. bildeten zwar eine Subgruppe für abgelehnte Nieren von Spendern ≥ 60 Jahre (Lee et al. 1996), jedoch lag das Empfängeralter in deren Studiengruppe bei 53 Jahren und in der Kontrollgruppe bei 48 Jahren. Somit ist diese vorliegende Studie die erste, die sich mit dieser Subgruppenanalyse überhaupt befasst.

Der **postoperative Verlauf** unterschied sich ebenfalls nicht signifikant zwischen den ESP-Subgruppen der Studiengruppe 1 vs. Kontrollgruppe. Dies betraf sowohl den

Anteil an DGF (50% vs. 43,1%), als auch den Anteil akuter Rejektionen (50% vs. 35,3%) und den Anteil chronischer Transplantatnephropathie (12,5% vs. 1,9%). In der Studie von Lee et al. wurde eine DGF-Rate von 39% in der Studiengruppe sowie von 14% in der Kontrollgruppe gefunden (Lee et al. 1996) Dieser in unserer Studie höherer Anteil an DGF entzieht sich jedoch der Interpretation, da die Studie von Lee et al. aus o.g. Gründen nur sehr bedingt zum Vergleich zitiert werden kann.

Bzgl. **postoperativer Komplikationen** (Lymphozelen, Harnleiterkomplikationen, Gefäßkomplikationen) gab es – wie schon im Vergleich der gesamten Kohorte der Studiengruppe 1 und der Kontrollgruppe – keine signifikante Unterschiede. Trifft es schon für die gesamte Kohorte zu, dass Argumente gegen eine Akzeptanz von Donororganen marginaler Qualität nicht die peri- und postoperativen Komplikationen sein können, so gilt dies auch für die ESP-Nieren. Wie bereits für die Gesamtgruppen erwähnt, sind entsprechende Vergleiche mit den anderen zuvor genannten Studien aufgrund dort fehlender Angaben nicht möglich.

Bzgl. der **Transplantatfunktion** unterschieden sich die Gruppen zu keinem Zeitpunkt, weder in Bezug auf die Kreatinin-Spiegel noch im Vergleich der Kreatinin-Clearance-Werte in der Berechnung der GFR nach MDRD. Lee et al. gaben für ihre Subgruppe lediglich Kreatininwerte bis 6 Monate nach NTX an. Diese lagen hier bei 2,2 mg/dl für die Studien- und bei 2,0 mg/dl für die Kontrollgruppe, wobei die Werte unserer Studie nach 6 Monaten besser waren (1,86 mg/dl bzw. 1,73 mg/dl).

Auch beim zensierten und unzensierten **Transplantatüberleben** fanden sich keine signifikanten Unterschiede (100% bzw. 75%) zwischen dieser Studie und anderen Publikationen. Unsere Resultate waren vergleichbar mit der Studie von Lee et al. (1-Jahres-Transplantatüberleben 100%), allerdings fehlte dort die Angabe, ob das Überleben zensiert oder unzensiert war. (Lee et al. 1996). Im Vergleich zu den Jahresberichten von OPTN/SRTR 2009 (zensiertes 1- und 5-Jahresüberleben in den USA für ECD-Nieren 85% und 57%) (OPTN/SRTR 2009) und CTS (in der Kategorie „Spenderalter 61-70 Jahre“ 95% nach einem Jahr, 76% und 67% nach 3 und 5 Jahren - Spender >70 Jahren nach einem Jahr 91%, nach 3 und 5 Jahren 69% und 59%) sind die in unserer Studie gefundenen Überlebensraten ebenfalls sehr gut. Dies spricht

wiederum dafür, dass woanders abgelehnte Spendernieren von Spendern ≥ 65 Jahre zurecht an unserem Zentrum akzeptiert und transplantiert wurden.

Das **Empfängerüberleben** unterschied sich zwischen den beiden Subgruppen nicht, ebenso wenig waren die **Todesursachen** im Subgruppenvergleich signifikant different. Das 1-Jahres-Empfängerüberleben unserer Studie lag in der ESP-Studiengruppe bei 75%. Die Überlebensrate der Studie von Lee et al. (100%) ist nicht vergleichbar, da dort die Empfänger –wie oben beschrieben – 12-17 Jahre jünger waren. (Lee et al. 1996). Laut OPTN-Jahresbericht von 2009 betrug das Empfängerüberleben in den USA nach 1 Jahr 92% und nach 5 Jahren 72% bei ECD-Empfängern (OPTN/SRTR 2009). CTS gibt für die Jahre von 1998 und 2009 ein 1-, 3- und 5-Jahres-Empfängerüberleben bei den Spendern zwischen 61 und 70 Jahren von 93%, 88% und 80% und bei den Spendern >70 Jahre von 91%, 83% und 74% an (CTS). Ein höheres Empfängeralter prädestiniert zu einem erhöhten Mortalitätsrisiko an Infektionskrankheiten und an kardiovaskulären Ursachen (Kasiske et al. 1996). So fanden Meier-Kriesche et al. ein um das fünffache erhöhtes Mortalitätsrisiko bei Empfängern >65 Jahren im Vergleich mit Empfängern im Alter zwischen 30 und 39 Jahren (Meier-Kriesche et al. 2000). Diese Infektionen sind meist bakterieller Natur. In einer Fall-Kontroll-Studie (Trouillhet et al. 2005) zum Vergleich der Häufigkeit von Infektionen bei Empfängern jünger vs. älter als 65 Jahre konnten die Autoren keine signifikant differente Inzidenz von Pilz- und Virusinfektionen nachweisen, jedoch traten bakterielle Infektionen bei 70% der älteren Empfänger auf im Vergleich zu nur 28% bei jüngeren. Bzgl. kardiovaskulärer Erkrankungen nach Transplantation konnten Aker et al. ein Alter >50 Jahren zum TX-Zeitpunkt als unabhängigen Risikofaktor für deren Auftreten ausmachen (Aker et al. 1998). Aus diesen Daten wird ersichtlich, dass eine engmaschige Nachsorge gerade der älteren Empfänger von großer Wichtigkeit ist. Ein entsprechend engmaschiges Nachsorge-Programm existiert an der Charité, Campus Mitte und bildete somit die Grundlage für das gute Empfängerüberleben in dieser speziellen Altersgruppe.

Aus den Daten der Subgruppen-Untersuchung kann geschlussfolgert werden, dass Organangebote, die im Rahmen des ESP zuvor an einem anderen Zentrum aufgrund marginaler Nierenqualität abgelehnt wurden, durchaus angenommen und mit gutem Ergebnis transplantiert werden können. Einschränkend für die Deutung der

Transplantatfunktion und des Transplantat- und Empfängerüberlebens müssen der kurze Nachbeobachtungszeitraum sowie die geringe Fallzahl für die ESP-Studiengruppe erwähnt werden.

5.3. Studiengruppe 2 vs. Studiengruppe 1

Angaben zu **demografischen Daten der Empfänger** waren aus den eingangs geschilderten Gründen kaum zu erhalten, lediglich das Alter und die Anzahl an Vortransplantationen konnten eruiert werden. Ein Unterschied zwischen Studiengruppe 2 und Studiengruppe 1 fand sich nicht. Angaben zu **Grunderkrankungen der Empfänger** waren nicht zu eruieren.

Die **demografischen Daten der Spender** der Studiengruppe 2 unterschieden sich nicht von denen der Studiengruppe 1 (Geschlecht, Alter, Größe, Gewicht, BMI), ebenso wenig der Anteil traumatischer vs. nicht traumatischer **Todesursachen**.

An **peri- und postoperativen Daten** konnte lediglich die Transportzeit (**KIZ**) eruiert werden. Diese war in der Studiengruppe 2 signifikant länger als in der Studiengruppe 1 (16h vs. 12,5h) als Ausdruck der erschwerten Vermittelbarkeit dieser Organe. Wie erwähnt hat eine verlängerte KIZ möglicherweise einen negativen Einfluss auf die frühe Funktionsrate der transplantierten Niere (Quiroga et al. 2006; Perez Valdivia et al. 2011) sowie auf das Transplantatüberleben (Salahudeen et al. 2004; Giblin et al. 2005), dies insbesondere bei Nieren nicht optimaler Donoren. Andere Studien konnten jedoch zeigen, dass sich eine verlängerte KIZ zwar insgesamt schädigend auf die Transplantatfunktion auswirken kann, dieser Effekt jedoch bei ECD-Nieren nicht ausgeprägter ist (Johnston et al. 2004; Kayler et al. 2011).

Angaben zur immunologischen Situation (**HLA**) fehlten ebenso wie Daten zu **DGF, Rejektionen** und **peri- bzw. postoperativen Komplikationen**.

Im Vergleich der **Transplantatfunktion** zwischen Studiengruppe 2 und 1 fanden sich nur an 3 Zeitpunkten signifikante Unterschiede, zweimal zu Gunsten der Studiengruppe 2 (nach 3 und 6 Monaten) und einmal zu Gunsten der Studiengruppe 1 (nach 7 Jahren).

Die Interpretation dieser signifikanten Differenzen ist schwierig, da nur der Anteil an Empfängern, die einer jeweiligen Kreatiningruppe zugeordnet wurde, verglichen wurde und nicht der tatsächliche Kreatininwert. Mit Ausnahme eines „Kategoriezuordnungszeitpunkts“ nach 7 Jahren kann jedoch konstatiert werden, dass die Funktion der Nieren der Studiengruppe 2 nicht schlechter war als die der Studiengruppe 1 und somit die an der Charité abgelehnten und woanders transplantierten Nieren trotz der signifikant längeren KIZ eine gute Funktion aufwiesen. Daraus resultiert erneut die Einschätzung, dass auch diese Nieren möglicherweise nicht an der Charité, Campus Mitte hätten abgelehnt werden sollen. Zumal eine Akzeptanz und Transplantation dieser Organe an der Charité eine verkürzte KIZ zur Folge gehabt und sich somit möglicherweise eine bessere Transplantatfunktion ergeben hätte als die jetzt nach NTX an einem anderen Zentrum abgebildete.

Mehr als 2/3 der an der Charité abgelehnten und woanders transplantierten Nieren funktionierte auch noch nach 5 Jahren und gewährte dem Empfänger Dialysefreiheit. Trotzdem war der Unterschied in Bezug auf das **zensierte und unzensierte Transplantatüberleben** signifikant zu Gunsten der Studiengruppe 1. Dies belegt somit unsere Hypothese in Bezug auf die Organqualität, dass die an unserem Zentrum abgelehnten und danach an einem anderen Zentrum akzeptierten und transplantierten Nieren verstorbener Spender qualitativ schlechter sind als die Nieren verstorbener Spender, die an unserem Zentrum als erstes angeboten, hier akzeptiert und transplantiert wurden.

Das zensierte TX-Überleben der Studiengruppe 2 unterschied sich nach 1, 3 und 5 Jahren zwischen 11,9% und 20% zu Ungunsten der Studiengruppe 2, das unzensierte TX-Überleben zwischen 8% und 22,4%. Dieser Unterschied ist möglicherweise erklärbar durch die marginale Organqualität, die ja zur Ablehnung an unserem Zentrum führte. Allerdings darf der Einfluss der um 3,5 Stunden längeren Ischämiezeit der Studiengruppe 2 nicht unberücksichtigt bleiben, da, wie bereits zuvor erwähnt, eine verlängerte KIZ negative Folgen für das Transplantatüberleben hat. Zudem liegen möglicherweise signifikant differente HLA-Mismatches zu Ungunsten der Studiengruppe 2 vor, was aufgrund fehlender Angaben zur HLA-Situation der Studiengruppe 2 leider nicht überprüfbar ist. Dass der Anteil an HLA-Übereinstimmungen zwischen Donor und

Empfänger nicht nur einen Einfluss auf die Transplantatfunktion sondern auch auf das Transplantatüberleben hat, ist hinlänglich beschrieben und unbestritten (Held et al. 1994; Opelz et al. 2007) und wird durch das Einbeziehen der HLA-Matches in die Allokation bei Eurotransplant unterstrichen (De Fijter 2009).

Dass die Zentren, die das an der Charité abgelehnte Nierenangebot für morbidere Patienten akzeptierten und dies zumindest Einfluss auf das unzensurierte TX-Überleben hatte, ist eher unwahrscheinlich, da sich das **Empfängerüberleben** beider Gruppen nicht signifikant unterschied, auch wenn sich Unterschiede zwischen 1,6% (nach 5 Jahren) und 11,9% (nach 3 Jahren) zu Ungunsten der Studiengruppe 2 fanden. Das Transplantatüberleben für die Studiengruppe 2 liegt 10 - 20 Prozentpunkte unter den Werten der anderen Studien zu primär abgelehnten und woanders transplantierten Nieren. Auch für das Patientenüberleben gibt es Differenzen von rund 11 bis 16% zu Lasten der Studiengruppe 2 im Vergleich zur Literatur. Dies erklärt sicher auch das von uns gefundene „suboptimale“ Ergebnis dieser Organe.

Sowohl die Spendernieren verstorbener Donoren, die woanders abgelehnt und an der Charité transplantiert wurden als auch diejenigen Nieren, die an der Charité abgelehnt und woanders transplantiert wurden, zeigten akzeptable Funktions- und Überlebensraten. Dies legt den Schluss nahe, dass - sofern die KIZ kurz ist bei Nieren die aufgrund marginaler Qualität an einem anderen Zentrum abgelehnt wurden – bei sorgfältiger Auswahl keine Nachteile im Vergleich zu primär angebotenen Nieren bestehen. Somit ist ein zentraler Bestandteil guter Nierenfunktion die zu jeder Tages- und Nachtzeit realisierte Nierentransplantation, um die Ischämiezeit so kurz wie möglich zu halten.

Ein weiteres Fazit dieser Untersuchung ist, dass an transplantierenden Zentren wahrscheinlich zu häufig Ablehnungen von Nierenangeboten stattfinden. Lee et al. schlussfolgerten 1996 (zu einer Zeit, in der ECD-Nieren kein Standard waren), dass durch eine sorgfältige Überprüfung der Spenderkriterien die Zahl der früher als nicht verwertbar geltenden Spendernieren verringert werden könnte (Lee et al. 1996). Zu der gleichen Empfehlung kommen Dahmane et al. (Dahmane et al. 2006). Cadillo-Chavez et al. (Cadillo-Chavez et al. 2006) nahmen ihr Ergebnis zum Anlass, die

Annahmekriterien für Spendernieren des eigenen Zentrums zu erweitern. Ähnliches berichteten Foster et al. (Foster et al. 2008), Abbadie et al. (Abbadie et al. 2009) und Farid (Farid et al. 2009). Eine Überarbeitung der individuell in anderen ET-Zentren festgelegten Annahme- und Ablehnungskriterien für Spendernieren scheint als Resultat unserer Untersuchung sinnvoll. Dies sollte jedoch auch für unser Zentrum gelten.

Dass die bei uns abgelehnten und andernorts transplantierten Nieren ein schlechteres zensiertes und unzensiertes Transplantatüberleben im Vergleich zur Studiengruppe 1 zeigten, ist hingegen eine Bestätigung unserer zentrumsinternen Annahme- aber insbesondere auch unserer Ablehnungskriterien. Zusätzliche Untersuchungen, wie z.B. eine Nierenbiopsie vor Transplantation, können in besonderen Situationen hilfreich sein. In der Literatur wird unterschiedlich diskutiert, wie maßgeblich die Informationen einer Biopsie sind (Pokorna et al. 2000; Edwards et al. 2004). Punkte-Systeme (Scores), wie die von Nyberg (Nyberg et al. 2001) oder Remuzzi (Remuzzi et al. 1999) sind ebenfalls nicht sicher in Bezug auf die Langzeit-NTX-Funktion. Hingegen sollte die Berücksichtigung der Todesart des verstorbenen Nierenspenders in die Entscheidung über Akzeptanz oder Ablehnung eines Spenderorgans mit einbezogen werden (Marconi et al. 2011).

5.4. Limitationen

Abschließend sei auf die Schwachstellen unserer Studie hingewiesen, welche die Aussagefähigkeit der Studie einschränken. Hierzu zählt der retrospektive Charakter der Untersuchung, ebenfalls ist die Fallzahl in der Subgruppenanalyse für weitergehende Schlussfolgerungen zu gering. Das Fehlen einiger Parameter der CTS-Datenbank oder z.B. immunologischer Parameter in der Studiengruppe 2 ist bereits erwähnt worden.

6. Zusammenfassung

In Deutschland warten derzeit über 8000 Patienten auf eine Nierentransplantation. Auch wenn die Durchführung von Lebendspenden jährlich zunimmt, besteht nach wie vor eine große Diskrepanz zwischen Bedarf und durchgeführten Nierentransplantationen, die nur mit Hilfe von Nieren verstorbener Spender zu verringern ist. Für Patienten auf der Warteliste für eine Nierentransplantation bedeutet die aufgrund des Organmangels zunehmende Wartezeit eine erhöhte dialyseassoziierte Morbidität aber auch eine erhöhte Mortalität und verminderte Lebensqualität.

Ziel dieser Studie war es zu eruieren, ob vor dem Hintergrund des ausgeprägten Organmangels Nierenangebote verstorbener Spender überhaupt abgelehnt werden „dürfen“, auch wenn diese Organe eine marginale Organqualität aufweisen. Hierzu wurden Ergebnisse nach NTX von Nieren, die aufgrund marginaler Organqualität in anderen Zentren abgelehnt jedoch bei uns akzeptiert und transplantiert wurden mit Nieren „normaler“ Qualität verglichen, die vorher nicht woanders abgelehnt worden waren. Eine Subgruppenanalyse der im ESP-Programm transplantierten Nieren erfolgte ebenfalls. Weiterhin analysierten wir Funktion und Überleben von Nieren, die an der Charité wegen marginaler Organqualität abgelehnt und in auswärtigen Zentren transplantiert wurden.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigten:

1. Die an anderen Zentren abgelehnten und danach an der Charité akzeptierten und transplantierten Nieren verstorbener Spender sind funktionell und in Bezug auf das Transplantatüberleben nicht signifikant schlechter als diejenigen Nieren verstorbener Spender, die unserem Zentrum als erstes angeboten, hier akzeptiert und transplantiert wurden. Dies trifft zumindest für Nieren zu, deren KIZ gering ist.
2. Das Gleiche gilt für die erstmals überhaupt erfolgte Studie der Subgruppe von Nieren älterer verstorbener Spender (≥ 65 Jahre) die im Rahmen des ESP transplantiert wurden.
3. Die an unserem Zentrum abgelehnten und danach an einem anderen Zentrum

akzeptierten und transplantierten Nieren verstorbener Spender zeigten ein schlechteres Transplantatüberleben. Dennoch war ihre Nierenfunktion akzeptabel. Dies kann als Bestätigung der an unserem Zentrum etablierten Akzeptanz- bzw. Ablehnungskriterien für Nieren verstorbener Spender gewertet werden.

In Zeiten eklatanten Organmangels existieren wenige Argumente, ein Spenderorgan nicht zu akzeptieren. In Anbetracht der erhöhten Morbidität und Mortalität der Warteliste-Patienten an der Dialyse im Vergleich zu transplantierten Patienten scheint es sinnvoll, annähernd alle Nieren verstorbener Spender zu transplantieren. Eine maximale Reduktion nicht-immunologischer Schäden durch minimale Transportzeit – gleichbedeutend mit der Durchführung einer NTX als dringlicher Eingriff zu jeder Tages- und Nachtzeit - muss ebenso zentrale Säule eines Transplantationsprogramms sein wie die genaue Evaluation der Spenderkriterien, der Empfänger und eine engmaschige Nachsorge nach NTX, um einen langfristigen Transplantationserfolg zu sichern.

7. Literaturverzeichnis

Abbadie, O., T. Lobbedez, M. Ficheux, et al. [Is clinical judgment a suitable method to select marginal allograft for transplantation? A single centre experience]. *Nephrol Ther* 2009;5:559-567.

Aker, S., K. Ivens, Z. Guo, B. Grabensee and P. Heering. Cardiovascular complications after renal transplantation. *Transplantation Proceedings* 1998;30:2039-2042.

Aktas, S., F. Boyvat, S. Sevmis, et al. Analysis of vascular complications after renal transplantation. *Transplant Proc* 2011;43:557-561.

Alexander, J. W. and W. K. Vaughn. The use of "marginal" donors for organ transplantation. The influence of donor age on outcome. *Transplantation* 1991;51:135-141.

Alexandre, G. P., J. P. Squifflet, M. De Bruyere, et al. Present experiences in a series of 26 ABO-incompatible living donor renal allografts. *Transplantation Proceedings* 1987;19:4538-4542.

Asderakis, A., P. Dyer, T. Augustine, et al. Effect of cold ischemic time and HLA matching in kidneys coming from "young" and "old" donors: do not leave for tomorrow what you can do tonight. *Transplantation* 2001;72:674-678.

Birkeland, S. A. and H. H. Storm. Risk for tumor and other disease transmission by transplantation: a population-based study of unrecognized malignancies and other diseases in organ donors. *Transplantation* 2002;74:1409-1413.

Borel, J. F. History of the discovery of cyclosporin and of its early pharmacological development. *Wiener klinische Wochenschrift* 2002;114:433-437.

Borel, J. F., C. Feurer, H. U. Gubler and H. Stahelin. Biological effects of cyclosporin A: a new antilymphocytic agent. *Agents Actions* 1976;6:468-475.

Bowman, L. J. and D. C. Brennan. The role of tacrolimus in renal transplantation. *Expert opinion on pharmacotherapy* 2008;9:635-643.

Brook, N. R., J. R. Waller and M. L. Nicholson. Nonheart-beating kidney donation: current practice and future developments. *Kidney Int* 2003;63:1516-1529.

Bundeskanzleramt Österreich. Entnahme von Organen oder Organteilen Verstorbener zum Zwecke der Transplantation. 2010. Zugriff: 04.04.2011; <http://www.ris.bka.gv.at>

Bundesministerium der Justiz. Gesetz über die Spende, Entnahme und Übertragung von Organen und Geweben. 2011. Zugriff: 05.10.2011, <http://www.gesetze-im-internet.de/tpg/index.html>

Cacho, D. T., L. I. Cusi, A. A. Pique, et al. Elderly donor kidney transplant: factors involved in graft survival. *Transplantation Proceedings* 2005;37:3690-3692.

Cadillo-Chavez, R., E. A. Santiago-Delpin, Z. Gonzalez-Caraballo, et al. The fate of organs refused locally and transplanted elsewhere. *Transplant Proc* 2006;38:892-894.

Caliskan, Y., H. Yazici, N. Gorgulu, et al. Effect of pre-transplant dialysis modality on kidney transplantation outcome. *Peritoneal dialysis international : journal of the International Society for Peritoneal Dialysis* 2009;29 Suppl 2:S117-122.

Calne, R. Y. and J. E. Murray. Inhibition of the rejection of renal homografts in dogs by Burroughs Wellcome 57-322. *Surg Forum* 1961;12:118-120.

Chapman, J. R. Longitudinal analysis of chronic allograft nephropathy: clinicopathologic correlations. *Kidney Int Suppl* 2005:S108-112.

Cohen, B., J. M. Smits, B. Haase, et al. Expanding the donor pool to increase renal transplantation. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2005;20:34-41.

CTS, Collaborative Transplant Study. Heidelberg. Zugriff: 20.05.2011
<http://www.ctstransplant.org>

Da Varagine, J. *Leggenda Aurea*. Firenze: Libreria Editrice Fiorentina; 1952.

Dahmane, D., V. Audard, C. Hiesse, et al. Retrospective follow-up of transplantation of kidneys from 'marginal' donors. *Kidney Int* 2006;69:546-552.

De Fijter, J. W. An old virtue to improve senior programs. *Transpl Int* 2009;22:259-268.

De Jager, D. J., D. C. Grootendorst, K. J. Jager, et al. Cardiovascular and noncardiovascular mortality among patients starting dialysis. *JAMA* 2009;302:1782-1789.

Doehn, C., P. Fornara, L. Fricke and D. Jocham. Laparoscopic fenestration of posttransplant lymphoceles. *Surg Endosc* 2002;16:690-695.

Domagala, P., A. Kwiatkowski, A. Perkowska-Ptasinska, et al. Assessment of kidneys procured from expanded criteria donors before transplantation. *Transplantation Proceedings* 2009;41:2966-2969.

Druml, W. and C. Druml. Emerich Ullmann (1861-1937): not only a pioneer of kidney transplantation. *J Nephrol* 2004;17:461-466.

DSO, Deutsche Stiftung Organtransplantation Jahresbericht 2010. Zugriff : 21.06.2011;
<http://www.dso.de>

Dudley, C., E. Pohanka, H. Riad, et al. Mycophenolate mofetil substitution for cyclosporine a in renal transplant recipients with chronic progressive allograft dysfunction: the "creeping creatinine" study. *Transplantation* 2005;79:466-475.

Duepre, H. J., P. Fornara, J. C. Lewejohann, et al. Laparoscopic treatment of lymphoceles in patients after renal transplantation. *Clin Transplant* 2001;15:375-379.

Edwards, E. B., M. P. Posner, D. G. Maluf and H. M. Kauffman. Reasons for non-use of recovered kidneys: the effect of donor glomerulosclerosis and creatinine clearance on graft survival. *Transplantation* 2004;77:1411-1415.

European Renal Association, E. D. a. T. A. (2011). ERA-EDTA Registry: ERA-EDTA Registry Annual Report 2009. Amsterdam, The Netherlands, Academic Medical Center, Department of Medical Informatics.

Eurotransplant, Annual Report 2008. Leiden, The Netherlands, 2009. Zugriff: 05.05.2011, <http://www.eurotransplant.org>

Eurotransplant, Annual Report 2010. Leiden, The Netherlands, 2011. Zugriff: 05.05.2011, <http://www.eurotransplant.org>

Farid, S., A. Aldouri, S. Fraser, et al. Outcomes of Kidney Grafts Refused by One or More Centers and Subsequently Transplanted at a Single United Kingdom Center. *Transplantation Proceedings* 2009;41:1541-1546.

Fechner, G., C. Pezold, S. Hauser, T. Gerhardt and S. C. Muller. Kidney's nightshift, kidney's nightmare? Comparison of daylight and nighttime kidney transplantation: impact on complications and graft survival. *Transplantation Proceedings* 2008;40:1341-1344.

Foster, C. E., 3rd, R. R. Weng, C. V. Smith and D. K. Imagawa. The influence of organ acceptance criteria on long-term graft survival: outcomes of a kidney transplant program. *Am J Surg* 2008;195:149-152.

Frei, U., J. Noeldeke, V. Machold-Fabrizii, et al. Prospective age-matching in elderly kidney transplant recipients--a 5-year analysis of the Eurotransplant Senior Program. *Am J Transplant* 2008;8:50-57.

Gambino, G., M. C. Gioviale, C. Maione, et al. Use of marginal donors in kidney transplantation: our experience. *Transplant Proc* 2006;38:999-1000.

Gentry, S. E., R. A. Montgomery and D. L. Segev. Kidney paired donation: fundamentals, limitations, and expansions. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2011;57:144-151.

Giblin, L., P. O'Kelly, D. Little, et al. A comparison of long-term graft survival rates between the first and second donor kidney transplanted--the effect of a longer cold ischaemic time for the second kidney. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2005;5:1071-1075.

Giessing, M. 10 Jahre "Eurotransplant Senior Program": Gibt es noch Altersgrenzen in der Nierentransplantation? *Urologe A* 2009;48:1429-1437.

Giessing, M., K. Budde, L. Fritsche, et al. "Old-for-old" cadaveric renal transplantation: surgical findings, perioperative complications and outcome. *Eur Urol* 2003;44:701-708.

Giessing, M., T. F. Fuller, F. Friedersdorff, et al. Outcomes of transplanting deceased-donor kidneys between elderly donors and recipients. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:37-40.

Gjertson, D. W. Impact of delayed graft function and acute rejection on kidney graft survival. *Clin Transpl* 2000;467-480.

Glander, P., K. Budde, D. Schmidt, et al. The 'blood group O problem' in kidney transplantation--time to change? *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:1998-2004.

Gloor, J. M., D. J. Lager, S. B. Moore, et al. ABO-incompatible kidney transplantation using both A2 and non-A2 living donors. *Transplantation* 2003;75:971-977.

Haller, M., G. Gutjahr, R. Kramar, F. Harnoncourt and R. Oberbauer. Cost-effectiveness analysis of renal replacement therapy in Austria. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2011;26:2988-2995.

Held, P. J., B. D. Kahan, L. G. Hunsicker, et al. The impact of HLA mismatches on the survival of first cadaveric kidney transplants. *The New England journal of medicine* 1994;331:765-770.

Ichimaru, N. and S. Takahara. Japan's experience with living-donor kidney transplantation across ABO barriers. *Nature clinical practice. Nephrology* 2008;4:682-692.

Jacobs, S. C., E. Cho, C. Foster, P. Liao and S. T. Bartlett. Laparoscopic donor nephrectomy: the University of Maryland 6-year experience. *J Urol* 2004;171:47-51.

Johnston, T. D., L. R. Thacker, H. Jeon, B. A. Lucas and D. Ranjan. Sensitivity of expanded-criteria donor kidneys to cold ischaemia time. *Clinical transplantation* 2004;18 Suppl 12:28-32.

Johnston, T. D., L. R. Thacker, H. Jeon, B. A. Lucas and D. Ranjan. Sensitivity of expanded-criteria donor kidneys to cold ischaemia time. *Clin Transplant* 2004;18 Suppl 12:28-32.

Jones, J. and C. Hampel. Erweiterung des Donorpools in der Nierentransplantation. *Der Urologe. Ausg. A* 2009;48:1459-1463.

Jung, G. O., M. R. Yoon, S. J. Kim, et al. The risk factors of delayed graft function and comparison of clinical outcomes after deceased donor kidney transplantation: single-center study. *Transplantation Proceedings* 2010;42:705-709.

Kälble, T., A. Alcaraz, K. Budde, et al. (2009). Guidelines on Renal Transplantation. *European Association of Urology Guidelines 2009 Edition*. EAU: 1-89.

Karpinski, J., G. Lajoie, D. Cattran, et al. Outcome of kidney transplantation from high-risk donors is determined by both structure and function. *Transplantation* 1999;67:1162-1167.

Kasiske, B. L., C. Guijarro, Z. A. Massy, M. R. Wiederkehr and J. Z. Ma. Cardiovascular disease after renal transplantation. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 1996;7:158-165.

Kayler, L. K., J. Magliocca, I. Zendejas, T. R. Srinivas and J. D. Schold. Impact of Cold Ischemia Time on Graft Survival Among ECD Transplant Recipients: A Paired Kidney Analysis. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2011.

Kobayashi, K., M. L. Censullo, L. L. Rossman, et al. Interventional radiologic management of renal transplant dysfunction: indications, limitations, and technical considerations. *Radiographics* 2007;27:1109-1130.

Koffman, G. and G. Gambaro. Renal transplantation from non-heart-beating donors: a review of the European experience. *J Nephrol* 2003;16:334-341.

Lackner, J., F. Wright and L. Banowsky. Expanded acceptance criteria for cadaveric renal donation. *Curr Opin Urol* 1997;7:114-120.

Lai, Q., F. Nudo, G. B. Levi Sandri, et al. Survival after kidney transplantation does not differ with 50-59- or over 60-year-old expanded-criteria donors. *Transplantation Proceedings* 2011;43:1030-1032.

Lee, C. M., J. D. Scandling, G. K. Shen, et al. The kidneys that nobody wanted: support for the utilization of expanded criteria donors. *Transplantation* 1996;62:1832-1841.

Levey, A. S., J. P. Bosch, J. B. Lewis, et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Annals of internal medicine* 1999;130:461-470.

Lopez-Navidad, A. and F. Caballero. Extended criteria for organ acceptance. Strategies for achieving organ safety and for increasing organ pool. *Clin Transplant* 2003;17:308-324.

Makisalo, H., B. Eklund, K. Salmela, et al. Urological complications after 2084 consecutive kidney transplantations. *Transplant Proc* 1997;29:152-153.

Marconi, L., P. Moreira, B. Parada, et al. Donor cause of brain death in renal transplantation: a predictive factor for graft function? *Transplant Proc* 2011;43:74-76.

Martin, S. T., E. M. Tichy and S. Gabardi. Belatacept: a novel biologic for maintenance immunosuppression after renal transplantation. *Pharmacotherapy* 2011;31:394-407.

Mayer, G. and G. G. Persijn. Eurotransplant kidney allocation system (ETKAS): rationale and implementation. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:2-3.

McGee, J., J. H. Magnus, T. M. Islam, et al. Donor-recipient gender and size mismatch affects graft success after kidney transplantation. *Journal of the American College of Surgeons* 2010;210:718-725 e711, 725-716.

Meier-Kriesche, H. U. and B. Kaplan. Waiting time on dialysis as the strongest modifiable risk factor for renal transplant outcomes: a paired donor kidney analysis. *Transplantation* 2002;74:1377-1381.

Meier-Kriesche, H. U., A. Ojo, J. Hanson, et al. Increased immunosuppressive vulnerability in elderly renal transplant recipients. *Transplantation* 2000;69:885-889.

Merion, R. M., V. B. Ashby, R. A. Wolfe, et al. Deceased-donor characteristics and the survival benefit of kidney transplantation. *JAMA* 2005;294:2726-2733.

Metzger, R. A., F. L. Delmonico, S. Feng, et al. Expanded criteria donors for kidney transplantation. *Am J Transplant* 2003;3 Suppl 4:114-125.

Mikhalski, D., K. M. Wissing, L. Ghisdal, et al. Cold ischemia is a major determinant of acute rejection and renal graft survival in the modern era of immunosuppression. *Transplantation* 2008;85:S3-9.

Montgomery, R. A., J. E. Locke, K. E. King, et al. ABO incompatible renal transplantation: a paradigm ready for broad implementation. *Transplantation* 2009;87:1246-1255.

Moreira, P., H. Sa, A. Figueiredo and A. Mota. Delayed renal graft function: risk factors and impact on the outcome of transplantation. *Transplantation Proceedings* 2011;43:100-105.

Murray JE, M. J., Harrison JH. . Renal homotransplantations in identical twins. *Am Coll Surg Forum* 1955:432.

Nghiem, D. D. and I. Beckman. Intraperitoneal catheter drainage of lymphocele: an outpatient procedure. *Transpl Int* 2005;18:721-723.

Nyberg, S. L., A. J. Matas, W. K. Kremers, et al. Improved scoring system to assess adult donors for cadaver renal transplantation. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2003;3:715-721.

Nyberg, S. L., A. J. Matas, M. Rogers, et al. Donor scoring system for cadaveric renal transplantation. *Am J Transplant* 2001;1:162-170.

Ojo, A. O., J. A. Hanson, H. Meier-Kriesche, et al. Survival in recipients of marginal cadaveric donor kidneys compared with other recipients and wait-listed transplant candidates. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:589-597.

Ojo, A. O., R. A. Wolfe, P. J. Held, F. K. Port and R. L. Schmouder. Delayed graft function: risk factors and implications for renal allograft survival. *Transplantation* 1997;63:968-974.

Oniscu, G. C., H. Brown and J. L. Forsythe. Impact of cadaveric renal transplantation on survival in patients listed for transplantation. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2005;16:1859-1865.

Opelz, G. and B. Dohler. Effect of human leukocyte antigen compatibility on kidney graft survival: comparative analysis of two decades. *Transplantation* 2007;84:137-143.

OPTN/SRTR. Annual Report of the U.S. Organ Procurement and Transplantation Network and the Scientific Registry of Transplant Recipients: Transplant Data 1997-2007. Department of Health and Human Services, Health Resources and Services Administration, Healthcare Systems Bureau, Division of Transplantation, Rockville, MD; United Network for Organ Sharing, Richmond, VA; University Renal Research and Education Association, Ann Arbor, MI. 2009.

Perez Valdivia, M. A., M. A. Gentil, M. Toro, et al. Impact of cold ischemia time on initial graft function and survival rates in renal transplants from deceased donors performed in Andalusia. *Transplantation Proceedings* 2011;43:2174-2176.

Petechuk, D. Organ transplantation. Westport, Conn.: Greenwood Press; 2006.

Poggio, E. D., X. Wang, D. M. Weinstein, et al. Assessing Glomerular Filtration Rate by Estimation Equations in Kidney Transplant Recipients. *American Journal of Transplantation* 2006;6:100-108.

Pokorna, E., S. Vitko, M. Chadimova, O. Schuck and H. Ekberg. Proportion of glomerulosclerosis in procurement wedge renal biopsy cannot alone discriminate for acceptance of marginal donors. *Transplantation* 2000;69:36-43.

Port, F. K., J. L. Bragg-Gresham, R. A. Metzger, et al. Donor characteristics associated with reduced graft survival: an approach to expanding the pool of kidney donors. *Transplantation* 2002;74:1281-1286.

Port, F. K., R. A. Wolfe, E. A. Mauger, D. P. Berling and K. Jiang. Comparison of survival probabilities for dialysis patients vs cadaveric renal transplant recipients. *JAMA* 1993;270:1339-1343.

Pozzoni, P., L. Del Vecchio, G. Pontoriero, S. Di Filippo and F. Locatelli. Long-term outcome in hemodialysis: morbidity and mortality. *J Nephrol* 2004;17 Suppl 8:S87-95.

Prommool, S., G. S. Jhangri, S. M. Cockfield and P. F. Halloran. Time dependency of factors affecting renal allograft survival. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2000;11:565-573.

Quiroga, I., P. McShane, D. D. Koo, et al. Major effects of delayed graft function and cold ischaemia time on renal allograft survival. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2006;21:1689-1696.

Remuzzi, G., J. Grinyo, P. Ruggenenti, et al. Early experience with dual kidney transplantation in adults using expanded donor criteria. Double Kidney Transplant Group (DKG). J Am Soc Nephrol 1999;10:2591-2598.

Rommel, W. and H. H. Schmidt. Organtransplantationen - Aktuelle rechtliche und organisatorische Rahmenbedingungen. Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 2010;45:348-354.

Rosengard, B. R., S. Feng, E. J. Alfrey, et al. Report of the Crystal City meeting to maximize the use of organs recovered from the cadaver donor. Am J Transplant 2002;2:701-711.

Salahudeen, A. K., N. Haider and W. May. Cold ischemia and the reduced long-term survival of cadaveric renal allografts. Kidney international 2004;65:713-718.

Samhan, M., M. Al-Mousawi, H. Hayati, M. Abdulhalim and M. R. Nampoory. Urologic complications after renal transplantation. Transplant Proc 2005;37:3075-3076.

Schröter, K., G. Lindemann-v. Trzebiatkowski and L. Fritsche. TBase2 - a Web-Based Electronic Patient Record. Fundamenta Informatica 2000;43:343-353.

Shoskes, D. A. and J. M. Cecka. Deleterious effects of delayed graft function in cadaveric renal transplant recipients independent of acute rejection. Transplantation 1998;66:1697-1701.

Singhal, A. K., X. Sheng, S. G. Drakos and J. Stehlik. Impact of donor cause of death on transplant outcomes: UNOS registry analysis. Transplant Proc 2009;41:3539-3544.

Smyth, G. P., G. Beitz, M. P. Eng, et al. Long-term outcome of cadaveric renal transplant after treatment of symptomatic lymphocele. J Urol 2006;176:1069-1072.

Starzl, T. E. Heterologous antilymphocyte globulin. N Engl J Med 1968;279:700-703.

Starzl, T. E., G. B. Klintmalm, K. A. Porter, S. Iwatsuki and G. P. Schroter. Liver transplantation with use of cyclosporin a and prednisone. *N Engl J Med* 1981;305:266-269.

Tandon, V., J. F. Botha, J. Banks, et al. A tale of two kidneys--how long can a kidney transplant wait? *Clin Transplant* 2000;14:189-192.

Trouillhet, I., N. Benito, C. Cervera, et al. Influence of age in renal transplant infections: cases and controls study. *Transplantation* 2005;80:989-992.

Tyden, G., G. Kumlien and I. Fehrman. Successful ABO-incompatible kidney transplantations without splenectomy using antigen-specific immunoadsorption and rituximab. *Transplantation* 2003;76:730-731.

Ulrich, F., S. Niedzwiecki, P. Fikatas, et al. Symptomatic lymphoceles after kidney transplantation - multivariate analysis of risk factors and outcome after laparoscopic fenestration. *Clin Transplant* 2010;24:273-280.

Valdes, F., S. Pita, A. Alonso, et al. The effect of donor gender on renal allograft survival and influence of donor age on posttransplant graft outcome and patient survival. *Transplantation Proceedings* 1997;29:3371-3372.

Wolfe, R. A., V. B. Ashby, E. L. Milford, 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;341:1725-1730.

Yang, Q., S. Zhao, W. Chen, et al. Influence of dialysis modality on renal transplant complications and outcomes. *Clinical nephrology* 2009;72:62-68.

Yarlagadda, S. G., S. G. Coca, A. X. Garg, et al. Marked variation in the definition and diagnosis of delayed graft function: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:2995-3003.

Zukowski, M., K. Koffis, J. Biernawska, et al. Donor-recipient gender mismatch affects early graft loss after kidney transplantation. *Transplantation Proceedings* 2011;43:2914-2916.

8. Tabellarischer Lebenslauf

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

9. Selbständigkeitserklärung

„Ich, Chris Roller, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Transplantation von Nieren verstorbener Spender mit marginaler Organ- oder Spenderqualität – Eine Vergleichsstudie“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Berlin, den 10.01.2012

10. Danksagung

Ich möchte meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Markus Giessing für die Überlassung dieses interessanten Themas und die intensive Betreuung ganz herzlich danken.

Besonders danke ich auch Dr. med. Frank Friedersdorff, der jederzeit für mich ansprechbar war und mir mit Rat und guten Tipps zur Seite stand.

Frau Pamela Ermonis und Herr Danilo Schmidt haben mich großzügig bei der Sammlung der Daten aus unserer Klinik unterstützt. Dr. Torsten Slowinski sowie Dr. Lutz Liefeldt gehört ein besonderer Dank für ihr unkompliziertes Engagement. Bei Herrn Prof. Dr. Gerhard Opelz und seinem Team von CTS, insbesondere Frau Ruhenstroth, möchte ich mich herzlich für die tolle Zusammenarbeit bedanken. Auch Frau Dr. med. Ineke Ticken von Eurotransplant gilt ein besonderer Dank für die geduldige Beantwortung der vielen Anfragen.

Meinen Eltern möchte ich an dieser Stelle meine Dankbarkeit aussprechen, ohne ihre großzügige Unterstützung in allen Lebenslagen wäre nichts möglich gewesen.

Danke auch Dir, Carsten, für Deine Geduld und Ruhe.