

Aus dem Institut/der Klinik für Allgemein-, Visceral- und
Transplantationschirurgie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Der Einfluss von Faktoren der Organspendeprozedur auf Transplantat-
und Patientenüberleben bei der Nierentransplantation unter besonderer
Berücksichtigung immunologischer Aspekte

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Henrik Oliver Berdel

aus München

Datum der Promotion: 05.12.2014

Inhaltsverzeichnis

DECKBLATT	I
INHALTSVERZEICHNIS	II
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	IV
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	VII
TABELLENVERZEICHNIS	IX
ZUSAMMENFASSUNG	XI
ABSTRACT	XIII
1 EINLEITUNG	1
1.1 GESCHICHTE DER ORGANTRANSPLANTATION	1
1.2 INDIKATIONEN DER NIERENTRANSPLANTATION.....	1
1.3 DIE ZUTEILUNG DER SPENDERORGANE (ALLOKATION).....	3
1.4 DAS DILEMMA DER GERINGEN ORGANVERFÜGBARKEIT	4
1.5 VORAUSSETZUNGEN DER NIERENTRANSPLANTATION.....	5
1.5.1 <i>Evaluation des Empfängers</i>	5
1.5.2 <i>Evaluation des Spenders</i>	6
1.5.3 <i>Die Lebendspende</i>	7
1.6 NICHTIMMUNOLOGISCHE RISIKOFAKTOREN.....	9
1.6.1 <i>Organpräservation</i>	10
1.7 IMMUNOLOGISCHE FAKTOREN.....	10
1.7.1 <i>Blutgruppenkompatibilität</i>	11
1.7.2 <i>Histokompatibilität und Crossmatching</i>	12
2 FRAGESTELLUNG	13
3 MATERIAL UND METHODEN	14
3.1 UNTERSUCHUNGSMATERIAL.....	15
3.2 UNTERSUCHUNGSGEGENSTAND	15
3.3 DIE NTX-DATENBANK	16
3.3.1 <i>Gliederung der Datenbank</i>	16
3.3.1.1 Hauptmenü.....	16
3.3.2 Einteilung der Untermenüs	17
3.3.2.3 Eingabefeld Immunstatus.....	19
3.4 PATIENTENEVALUATION	20
3.5 IMMUNSUPPRESSION	20
3.6 KOMPLIKATIONEN	21
3.7 FAKTOREN DER ORGANSPENDEPROZEDUR	21
3.8 OUTCOME - PARAMETER	22
3.9 STATISTIK	23
4 ERGEBNISSE	24
4.1 ALLGEMEINE DATEN	24
4.2 HISTOKOMPATIBILITÄT.....	25
4.2.1 <i>Transplantatüberleben in Abhängigkeit von Histokompatibilität</i>	25
4.2.2 <i>Patientenüberleben in Abhängigkeit von Histokompatibilität</i>	26
4.2.3 <i>Transplantatüberleben in Abhängigkeit von HLA-A Kompatibilität</i>	26
4.2.4 <i>Patientenüberleben in Abhängigkeit von HLA-A Kompatibilität</i>	28
4.2.5 <i>Transplantatüberleben in Abhängigkeit von HLA-B Kompatibilität</i>	30
4.2.6 <i>Patientenüberleben in Abhängigkeit von HLA-B Kompatibilität</i>	32
4.2.7 <i>Transplantatüberleben in Abhängigkeit von HLA-DR Kompatibilität</i>	33

4.2.8	<i>Patientenüberleben in Abhängigkeit von HLA-DR Kompatibilität</i>	35
4.2.9	<i>Transplantatüberleben in Abhängigkeit von HLA-A, -B und -DR Kompatibilität</i>	36
4.2.9	<i>Patientenüberleben in Abhängigkeit von HLA-A, -B und -DR Kompatibilität</i>	38
4.3	PRÄFORMIERTE ANTIKÖRPER	39
4.3.1	<i>Transplantatüberleben in Abhängigkeit von Peak-PRA</i>	39
4.3.1.1	<i>Transplantatüberleben in Abhängigkeit vom Immunisierungsstatus nach Peak-PRA</i>	40
4.3.2	<i>Patientenüberleben in Abhängigkeit von Peak-Prozent präformierter Antikörper</i>	42
4.3.3	<i>Transplantatüberleben in Abhängigkeit von Prozent aktueller präformierter Antikörper</i>	42
4.3.4	<i>Patientenüberleben in Abhängigkeit von Prozent aktueller präformierter Antikörper</i>	43
4.4	AB-O BLUTGRUPPENKOMPATIBILITÄT	43
4.4.1	<i>Transplantatüberleben in Abhängigkeit von Blutgruppenkompatibilität</i>	43
4.4.2	<i>Patientenüberleben in Abhängigkeit von Blutgruppenkompatibilität</i>	44
4.5	CYTOMEGALOVIRUS - MATCH	46
4.5.1	<i>Transplantatüberleben in Abhängigkeit von CMV-Match</i>	46
4.5.1	<i>Patientenüberleben in Abhängigkeit von CMV-Match</i>	47
4.6	KALTE ISCHÄMIEZEIT	48
4.6.1	<i>Transplantatüberleben in Abhängigkeit von der kalten Ischämiezeit</i>	48
4.6.2	<i>Patientenüberleben in Abhängigkeit von der kalten Ischämiezeit</i>	49
4.6.3	<i>Tabellarische Übersicht der kalten Ischämiezeiten bei Transplantat- und Patientenüberleben</i>	50
4.7	PERFUSIONSQUALITÄT	50
4.7.1	<i>Transplantatüberleben in Abhängigkeit von Perfusionsqualität</i>	50
4.7.2	<i>Patientenüberleben in Abhängigkeit von Perfusionsqualität</i>	51
4.8	MATCH NACH ALTER	53
4.8.1	<i>Transplantatüberleben in Abhängigkeit von Match nach Alter</i>	53
4.8.2	<i>Patientenüberleben in Abhängigkeit von Match nach Alter</i>	53
4.9	MATCH NACH BODY MASS INDEX	54
4.9.1	<i>Transplantatüberleben in Abhängigkeit von BMI-Match</i>	54
4.9.1.1	<i>Transplantatüberleben in Abhängigkeit von Adipositas in Empfänger und Spender</i>	54
4.9.2	<i>Patientenüberleben in Abhängigkeit von BMI-Match</i>	56
4.9.2.1	<i>Patientenüberleben in Abhängigkeit von Adipositas in Empfänger und Spender</i>	56
4.10	KONSERVIERUNGSLÖSUNG	58
4.10.1	<i>Transplantatüberleben in Abhängigkeit von Konservierungslösung</i>	58
4.10.2	<i>Patientenüberleben in Abhängigkeit von Konservierungslösung</i>	59
4.11	OPERATIONSVOLUMEN	60
4.11.1	<i>Transplantatüberleben in Abhängigkeit von Operationsvolumen</i>	60
4.11.2	<i>Patientenüberleben und Operationsvolumen</i>	62
5	DISKUSSION	63
5.1	HISTOKOMPATIBILITÄT	64
5.2	PRÄFORMIERTE ANTIKÖRPER	65
5.3	BLUTGRUPPENKOMPATIBILITÄT	66
5.4	CMV-MATCH	68
5.5	KALTE ISCHÄMIEZEIT	69
5.6	PERFUSIONSQUALITÄT	70
5.7	ALTERSMATCH	70
5.8	BMI-MATCH	72
5.9	KONSERVIERUNGSLÖSUNG	73
5.10	OPERATIONSVOLUMEN	74
	WIDMUNG	86
	ERKLÄRUNG AN EIDES STATT	87
	CURRICULUM VITAE	88

Abkürzungsverzeichnis

A

Abb.	Abbildung
AIDS	Acquired Immunodeficiency Syndrome
AUC	Area under the curve
AZ	Allgemeinzustand

B

Bzw.	Beziehungsweise
------	-----------------

C

Ca.	Circa
CAPD	Continuous ambulatory peritoneal dialysis
CMV	Zytomegalie-Virus
CPRA	Calculated Panel Reaktiver Antikörper
CT	Computertomographie
CTD	Chronische Transplantatdysfunktion

D

Dr. med.	Doctor medicinae
----------	------------------

E

E	Empfänger
EBV	Epstein-Barr-Virus
ECD	Extended Criteria Donor
ED	Erstdiagnose
EK	Erythrozytenkonzentrat
EKG	Elektrokardiogramm
Et al.	Et alii / - aliae
Etc.	Et cetera
EPTS	Estimated post transplant survival
ES	Empfänger und Spender
ESP	Eurotransplant Senior Program
ETKAS	Eurotransplant Kidney Allocating System
EZ	Ernährungszustand

F

FFP	Fresh-Frozen-Plasma
G	
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
H	
HA	Humanalbumin
HBC	Hepatitis C Virus
HBsAG	Hepatitis B Surface Antigen
HBV	Hepatitis B Virus
HES	Hydroxyethyl starch
HD	Hämodialyse
HIV	Humanes Immundefizienz Virus
HLA	Human Leukocyte Antigen
HR	Hazard Ratio
HTK-Lösung	Histidin-Tryptophan-Kaliumhydrogen-2-Ketoglutarat-Lösung
I	
Inf	Infinity (Englisch für Unendlichkeit)
ID	Identifikationsnummer
IQR	Interquartile range (Interquartilsabstand)
IS	Immunsuppression
IST/ITS	Intensivstation
J K	
KDOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
KDPI	Kidney Donor Profile Index
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
KIZ	Kalte Ischämiezeit
KPD	Kidney Paired Donation
L M	
M	Median
MM	Mismatch/-es
MDRD	Modification of Diet in Renal Diseases Study Group
MHC	Major Histocompatibility Complex
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert

MWU	Mann-Whitney-U-Test
N	
N	Number/Nummer
NTX	Nierentransplantation
N/V	Nicht vorhanden
O	
OP	Operation
OPTN	Organ Procurement and Conservation System
P	
PAKPEAK	Präformierte Antikörper Peak
PD	Privat Dozent
pH	Negativer dekadischer Logarithmus der Wasserstoffionen- Aktivität
PRA	Panel Reaktiver Antikörper
Q R	
ROC	Receiver Operating Characteristic
RR	Relatives Risiko
S	
S	Spender
s.	Siehe
SCD	Standard criteria donor
SD	Standardabweichung, Englisch: Standard Deviation
SDD	Selektive Darmdekontamination
T	
Tab.	Tabelle
TBC	Tuberkulose
TK	Thrombozyten-Konzentrat
TX	Transplantat
U	
U.a.	Unter anderem/anderen
UNOS	United Network for Organ Sharing
USA	United States of America
UW-Lösung	University of Wisconsin-Lösung
V W X Y Z	

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Relatives Todesrisiko von 23.275 Empfängern einer ersten postmortalen Nierenspende (nach Wolfe, R.A., et al., Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. N Engl J Med, 1999. 341(23): p. 1725-30, [7])	2
Abbildung 2: Dynamik der Eurotransplant Warteliste und durchgeführter Transplantationen 1969 bis 2012 (Quelle: Eurotransplant International Foundation – Annual Report, [13])	4
Abbildung 3: Trend der Lebend- versus postmortalen Nierenspenden in den USA von 1998 – 2008 (Quelle: Mandelbrot, D.A. and M. Pavlakis, <i>Living donor practices in the United States</i> . Adv Chronic Kidney Dis, 2012. 19(4): p. 212-9, [30])	8
Abbildung 4: Patienten- und 3-Jahre-Transplantatüberlebensraten nach HLA A, -B und -DR Mismatches (Quelle: Opelz, G. and B. Dohler, <i>Effect of human leukocyte antigen compatibility on kidney graft survival: comparative analysis of two decades</i> . Transplantation, 2007. 84(2): p. 137-43, [49]).....	12
Abbildung 5: Hauptmenü der NTX-Datenbank	17
Abbildung 6: Eingabefeld Immunstatus.....	20
Abbildung 7: Histogramm der Anzahl an Mismatches (MM)	25
Abbildung 8: Kastengraphik und Grenzwertoptimierungskurve zu HLA Mismatches (HLAMM) und Patientenüberleben	26
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zu Transplantatüberleben in Abhängigkeit von HLA-A Mismatches	28
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zu Patientenüberleben in Abhängigkeit von HLA-A Mismatches	29
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zu Transplantatüberleben in Abhängigkeit von HLA-B Mismatches	31
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zu Patientenüberleben in Abhängigkeit von HLA-B Mismatches	32
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve zu Transplantatüberleben in Abhängigkeit von HLA-DR Mismatches	34
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven Patientenüberleben in Abhängigkeit von HLA-DR Mismatches	36
Abbildung 15: Kastengraphik und Grenzwertoptimierungskurve zu Prozent Peak-PRA und Transplantatüberleben; PAKPEAK: Präformierte Antikörper Peak (in Prozent).....	40
Abbildung 16: Balkendiagramm zu Transplantatüberleben in Abhängigkeit von Immunisierungsstatus nach Prozent Peak-PRA	41
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven zu Transplantatüberleben in Abhängigkeit von Immunisierungsstatus nach Prozent Peak-PRA	41
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven zu Transplantatüberleben in Abhängigkeit von Blutgruppenkompatibilität	44
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve zu Patientenüberleben in Abhängigkeit von Blutgruppenkompatibilität	45
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven zu Transplantatüberleben in Abhängigkeit von CMV-Match	46
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven zu Patientenüberleben in Abhängigkeit von CMV-Match	47
Abbildung 22: Kastengrafik und Grenzwertoptimierungskurve zu KIZ und Transplantatüberleben	48

Abbildung 23: Kastengrafik und Grenzwertoptimierungskurve zu KIZ und Patientenüberleben	49
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven zu Transplantatüberleben in Abhängigkeit von Perfusionsqualität	51
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven zu Patientenüberleben in Abhängigkeit von Perfusionsqualität	52
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven zu Transplantatüberleben in Abhängigkeit von Adipositas in Empfänger und Spender	55
Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurven zu Patientenüberleben in Abhängigkeit von Adipositas in Empfänger und Spender	57
Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurven zu Transplantatüberleben in Abhängigkeit von Konservierungslösung	58
Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurven zu Patientenüberleben in Abhängigkeit von Konservierungslösung	60
Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurven zu Transplantatüberleben in Abhängigkeit von Operationsvolumen	61
Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurven zu Patientenüberleben in Abhängigkeit von Operationsvolumen	63

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Indikationen der Nierentransplantation in 2012 (Modifiziert nach: "Deutsche Stiftung Organtransplantation", www.dso.de , [9]).....	3
Tabelle 2: Kontraindikationen der postmortalen Nierenspende (modifiziert nach Norman, D.J., <i>Primer on Transplantation</i> . Vol. 2. 2001, USA. [29]).....	7
Tabelle 3: Kontraindikationen der Lebendnierenspende (Modifiziert nach: Kher, A. and D.A. Mandelbrot, <i>The living kidney donor evaluation: focus on renal issues</i> . Clin J Am Soc Nephrol, 2012. 7(2): p. 366-71, [32])	9
Tabelle 4: Kriterien zum Einschluss in die Studie (Modifiziert nach: „Auswirkung von nicht- immunologischen Empfängerfaktoren auf Transplantat- und Patientenüberleben bei der Nierentransplantation“ [63]).....	15
Tabelle 5: Faktoren der Organspendeprozedur	16
Tabelle 6: Aufbau der Untermenüs; Modifiziert nach: „Auswirkung von nicht-immunologischen Empfängerfaktoren auf Transplantat- und Patientenüberleben bei der Nierentransplantation“ [63]	19
Tabelle 7: Blutgruppenkompatibilität nach ETKAS und ESP (Modifiziert nach: www.eurotransplant.org : Eurotransplant Manual, Version 1.8, 28.2.2011, Seite 13; [66]).....	22
Tabelle 8: Stadieneinteilung der Niereninsuffizienz nach KDOQI 2002 (Modifiziert nach: National Kidney, F., <i>KDOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification</i> . Am J Kidney Dis, 2002. 39(2 Suppl 1): Seiten S1-266, [69]).....	23
Tabelle 9: HLA-A Mismatches und Transplantatüberleben	27
Tabelle 10: Ergebnisse der Cox-Regressionsanalyse zu HLA-A Mismatches und Transplantatüberleben	28
Tabelle 11: HLA-A Mismatches und Patientenüberleben	29
Tabelle 12: Ergebnisse der Cox-Regressionsanalyse zu HLA-A Mismatches und Patientenüberleben	30
Tabelle 13: HLA-B Mismatches und Transplantatüberleben	30
Tabelle 14: Ergebnisse der Cox-Regressionsanalyse zu HLA-B Mismatches und Transplantatüberleben	31
Tabelle 15: HLA-B Mismatches und Patientenüberleben.....	32
Tabelle 16: Ergebnisse der Cox-Regressionsanalyse zu HLA-B Mismatches und Patientenüberleben	33
Tabelle 17: HLA-DR Mismatches und Transplantatüberleben.....	33
Tabelle 18: Ergebnisse der Cox-Regressionsanalyse zu HLA-DR Mismatches und Transplantatüberleben	35
Tabelle 19: HLA-DR Mismatches und Patientenüberleben.....	35
Tabelle 20: Ergebnisse der Cox-Regressionsanalyse zu HLA-DR Mismatches und Patientenüberleben	36
Tabelle 21: Transplantatüberleben in Abhängigkeit von HLA-A, -B und -DR Kompatibilität.....	37
Tabelle 22: Ergebnisse der Cox-Regressionsanalyse zu HLA-A, -B und -DR Mismatches und Transplantatüberleben	38
Tabelle 23: HLA-A, -B, und -DR Mismatches und Patientenüberleben	38
Tabelle 24: Ergebnisse der Cox-Regressionsanalyse zu HLA-A, -B und -DR Mismatches und Patientenüberleben	39
Tabelle 25: Prozent Peak-PRA und Transplantatüberleben.....	40

Tabelle 26: Transplantatüberleben in Abhängigkeit von Blutgruppenkompatibilität.....	43
Tabelle 27: Patientenüberleben und Blutgruppenkompatibilität.....	44
Tabelle 28: Transplantatüberleben und CMV-Match	46
Tabelle 29: Patientenüberleben und CMV-Match	47
Tabelle 30: Übersicht der kalten Ischämiezeiten in Minuten bei Transplantat- und Patientenüberleben	50
Tabelle 31: Transplantatüberleben und Perfusionsqualität	50
Tabelle 32: Ergebnisse der Cox-Regressionsanalyse zu Perfusionsqualität und Transplantatüberleben	51
Tabelle 33: Patientenüberleben und Perfusionsqualität	52
Tabelle 34: Ergebnisse der Cox-Regressionsanalyse zu Perfusionsqualität und Transplantatüberleben	53
Tabelle 35: Transplantatüberleben und Adipositas in Empfänger und Spender (E = Empfänger; S = Spender, ES = Empfänger und Spender)	54
Tabelle 36: Ergebnisse der Cox-Regressionsanalyse zu Transplantatüberleben in Abhängigkeit von Adipositas in Empfänger und Spender	56
Tabelle 37: Patientenüberleben und Adipositas in Empfänger und Spender	56
Tabelle 38: Ergebnisse der Cox-Regressionsanalyse zu Patientenüberleben in Abhängigkeit von Adipositas in Empfänger und Spender	57
Tabelle 39: Transplantatüberleben in Abhängigkeit von Konservierungslösung	58
Tabelle 40: Konservierungslösung und Patientenüberleben	59
Tabelle 41: Operationsvolumen und Transplantatüberleben	60
Tabelle 42: Operationsvolumen und Patientenüberleben.....	62

Zusammenfassung

Einleitung

Die Transplantation von Organen unverwandter Individuen wurde erst durch das Verständnis der Grundlagen der Transplantationsimmunologie und die Einführung immunsuppressiver Medikamente zur Prävention und Behandlung von Rejektionen ermöglicht. Verschiedene immunologische und nichtimmunologische Faktoren können das Patienten- und Transplantatüberleben bei der Nierentransplantation beeinflussen. Die Übereinstimmung der HLA-Antigene spielt hierbei traditionell eine zentrale Rolle. Es hat sich herausgestellt, dass bestimmte Risikofaktoren mit sich stetig verbessernder Immunsuppression weniger schlechte Auswirkungen auf den Transplantationserfolg haben, und einige Autoren zweifeln heute sogar an der Wichtigkeit der Histokompatibilität. Die Diskrepanz zwischen Angebot und Nachfrage von Spendernieren und die Notwendigkeit mehr Organe für mehr Patienten zugänglich zu machen haben dazu geführt, herkömmliche Risikofaktoren wiederholt in Frage zu stellen. Ziel dieser retrospektiven klinischen Studie war es, den Einfluss einiger Faktoren der Organspendeprozedur bezüglich Transplantat- und Patientenüberleben zu analysieren.

Material und Methodik

515 Patienten, welche zwischen dem 01.01.2001 und dem 31.12.2005 an der Klinik für Allgemein-, Visceral- und Transplantationschirurgie der Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow eine Spenderniere erhielten, wurden analysiert. Untersuchungsgegenstand waren Histokompatibilität, präformierte Antikörper, Blutgruppenkompatibilität, CMV-Match, kalte Ischämiezeit, Altersmatch, BMI-Match, Perfusionsqualität, Konservierungslösung und Operationsvolumen. Die statistische Analyse wurde mittels der Software R, Version 2.15.1, durchgeführt. Chi-Quadrat-Test und Mann-Whitney-U-Test dienten dem Nachweis signifikanter Risikofaktoren, während die Errechnung von Patienten- und Transplantatüberlebenswahrscheinlichkeiten nach der Kaplan-Meier-Methode erfolgte. Das Cox-Regressionsmodell wurde für anschließende univariate und multivariate Analysen verwendet.

Ergebnisse

Unter allen untersuchten Faktoren der Organspendeprozedur hatten Peak-PRA ($p = 0,035$) und interessanterweise bei der Subanalyse des HLA-Locus DR eine Anzahl von 3 Mismatches einen signifikanten Einfluss auf das Transplantatüberleben ($p = 0,024$). Eine Anzahl von 2 Mismatches bei der kumulativen Analyse von HLA-A, -B und -DR Mismatches zeigte in der multivariaten Analyse eine Tendenz zu einem signifikanten Ergebnis ($p = 0,068$). Der Mann-Whitney-U-Test

zeigte, dass die kalte Ischämiezeit mit einem signifikanten niedrigeren Transplantatüberleben ($p = 0,023$) und einer Tendenz zu früherem Patiententod ($p = 0,056$) verknüpft war. Diese Ergebnisse ließen sich aber in der Cox-Regressionsanalyse nicht bestätigen.

Schlussfolgerung

In dieser Studie hatten die alloantigen-abhängigen Risikofaktoren HLA- und Blutgruppenkompatibilität keinen klaren signifikanten Einfluss auf Transplantat- und Patientenüberleben. Unter Betrachtung der einzelnen loci spielte HLA-DR eine besondere Rolle. Gegenüber dem aktuellen PRA hatte nur der Peak-PRA einen signifikanten Einfluss auf das Transplantatüberleben. An unserem Zentrum kann der Peak-PRA für Entscheidungen in peri- und postoperativer Immunsuppression bei einem Trennwert von 10% mit einbezogen werden. Alle untersuchten alloantigen-unabhängigen Faktoren zeigten in der Cox-Regression keinen signifikanten Einfluss auf Transplantat- und Patientenüberleben.

Schlagwörter: Nierentransplantation, Histokompatibilität, Transplantatüberleben, Patientenüberleben

Abstract

The Influence of Factors of Organ Donation Procedure on Graft and Patient Survival in Renal Transplantation with special Consideration of Immunologic Aspects

Introduction

Transplantation of abdominal organs in unrelated individuals was possible only after understanding the basics of transplant immunology, and introducing immunosuppressive medications for the prevention and treatment of rejection. Different immunological- and non-immunological factors are known to have an impact on graft and patient survival in renal transplantation. Of the immunological factors HLA-compatibility traditionally plays a central role. It has been shown that with improvements made in immunosuppression certain risk factors may have less detrimental influences on the success of transplantation, and some authors are questioning the importance of histocompatibility in general. The discrepancy between supply and demand of donor kidneys and the necessity of making more organs available for more patients have resulted in re-evaluating conventional risk factors and once again testing their importance. The aim of this clinical retrospective study was to analyze the influence of several factors of the organ donation procedure on graft and patient survival.

Materials and Methods

515 patients, who were transplanted between 01/01/2001 and 12/31/2005 at the Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow, were studied. Object of the study were HLA compatibility, preformed antibodies, blood group compatibility, CMV match, cold ischemia time, age match, BMI match, quality of perfusion, preservation solution and surgical case volume. The statistical analysis was done with the Software R, Version 2.15.1. Pearson's Chi-Square-Test and Mann-Whitney-U-Test were used to assess for significance of the tested risk factors, and the Kaplan-Meier-Method to determine probabilities of patient and graft survival. Univariate and multivariate analyses ensued via Cox-Regression.

Results

Among all examined risk factors the percentage of peak preformed antibodies ($p = 0.035$), and interestingly, in a sub analysis of the locus DR, a number of 3 mismatches had a significant impact on graft survival ($p = 0.024$). 2 mismatches in the cumulative analysis of HLA-A, -B und -DR loci showed a tendency towards a significant impact on graft survival ($p = 0.068$). The Mann-Whitney-U-Test showed that cold ischemia time was significantly associated with organ

survival ($p = 0.023$), and appeared to have a tendency towards a significant decrease in patient survival ($p = 0.056$). However, these results were not reproducible in the multivariate analyses (Cox-Regression).

Conclusion

In this study of the alloantigen dependant factors HLA-, and blood group compatibility showed no clear significant influence on graft or patient survival. In the sub analyses of the different HLA loci, HLA-DR played a significant role. As opposed to the current PRA, the peak-PRA showed a significant association with graft survival, and may be considered in decisions of peri- and postoperative immune suppression at our center using a cut off of 10%. All alloantigen independent factors analyzed showed no significant influence on outcome in the Cox regression analysis.

Keywords: Renal transplantation, histocompatibility, graft survival, patient survival

1 Einleitung

1.1 Geschichte der Organtransplantation

Die Organtransplantation repräsentiert eine der größten medizinischen Erfolgsgeschichten des zwanzigsten Jahrhunderts. Die frühesten Versuche von Organtransplantationen am Menschen wurden in den frühen 1900'er Jahren mit Xenograft-Transplantaten von Tierspendern durchgeführt. Aufgrund der kurzen oder fehlenden Funktion dieser Transplantate wurde dies schnell wieder verlassen [1]. Zur gleichen Zeit führte Alexis Carrel Transplantationen in Tierversuchen durch und entwickelte moderne Techniken der Gefäßanastomosen. Dies führte dazu, dass ihm 1912 der Nobelpreis der Medizin verliehen wurde [2]. Diesem folgten Medawar und Burnet, die 1960 den Nobelpreis der Medizin für ihre umfangreiche Forschung zur Rejektion und Rejektionsprävention in Mäusen gewannen [3] und herausfanden, dass der Rejektionsprozess immunologisch begründet ist. Dies bewirkte zu Beginn der 1950'er Jahre die Wiederaufnahme des Versuchs der Nierentransplantation am Menschen. Joseph Murray, eigentlich Plastischer Chirurg, begann in Boston mit Experimenten der Nierentransplantation an Hunden. 1954 führte er dann die erste erfolgreiche Nierentransplantation am Menschen durch. Das Spenderorgan kam als Lebendspende von einem eineiigen Zwilling. Acht Jahre später gelang Murray zudem auch die erste erfolgreiche Nierentransplantation mit dem Organ eines nicht verwandten Spenders bei Verwendung des Immunsuppressivums Azathioprin. 1990 wurde auch Murray der Nobelpreis für Medizin verliehen [4]. Der Fortschritt in der immunsuppressiven Therapie, die Einführung der Human Leukocyte Antigen (HLA)-Typisierung und der Transplantatkonservierung sowie die wachsende klinische Erfahrung brachten nach und nach weitere Verbesserungen mit sich, die fortan nicht nur die Transplantation von Nieren-, sondern auch anderer lebensnotwendiger Organe ermöglichten [1].

1.2 Indikationen der Nierentransplantation

Die Lebensqualität nach Nierentransplantation ist besser als die unter chronischer Dialyse [5, 6]. Eine Nierentransplantation bietet zudem eine projizierte Lebensverlängerung von etwa 10 Jahren. Unter den Patienten mit Nierenversagen, die auf die Warteliste für Nierentransplantation gesetzt wurden, ist das Gesamtüberleben derjenigen besser, welche ein Transplantat erhielten [7]. Die Langzeit-Mortalität von transplantierten Patienten nach drei bis vier Jahren war in dieser Studie 48-83% niedriger als die derjenigen, welche auf der Warteliste verblieben. Darunter stellten sich Patienten im Alter von 20 bis 39 und junge Diabetiker als besonders begünstigt heraus. Interessanterweise war die Mortalität der transplantierten Patienten in den ersten 106

Tagen post transplantationem höher als die der dialysierten Gruppe. Dieses lässt sich anhand der perioperativen Komplikationen erklären, und da die Komplikationsrate nach 10 Monaten unter die der dialysierten Gruppe fiel und die Ein-Jahres-Mortalität sich um weitere 10 Prozent senkte, ist zu erwarten, dass die Überlebensrate im Vergleich wahrscheinlich weiterhin steigen wird (Abbildung 1).

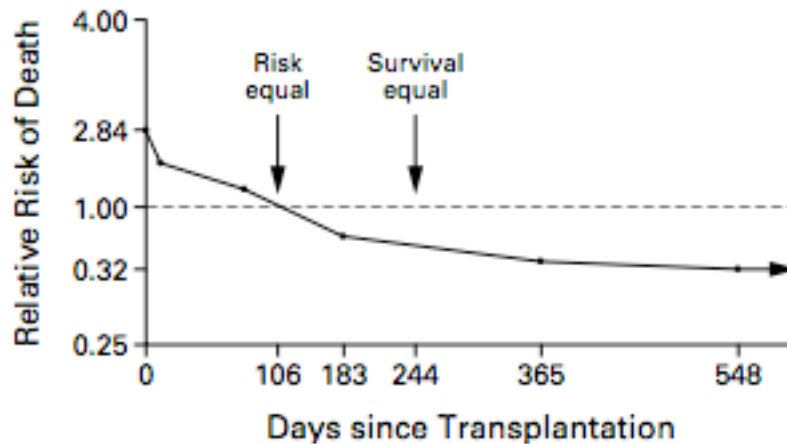


Abbildung 1: Relatives Todesrisiko von 23.275 Empfängern einer ersten postmortalen Nierenspende (nach Wolfe, R.A., et al., Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. N Engl J Med, 1999. 341(23): p. 1725-30, [7])

Auch nach Transplantatversagen zeigt eine wiederholte Nierentransplantation eine geringere Mortalität gegenüber konservativer Nierenersatztherapie [8]. Die Nierentransplantation hat sich somit in der zweiten Hälfte des 20-sten Jahrhunderts zum Goldstandard der Therapie des irreversiblen Nierenversagens entwickelt. Die drei häufigsten Indikationen der Nierentransplantation im Jahre 2012 in Deutschland waren das chronische nephritische Syndrom (21,9%), zystische Nierenerkrankungen (20,0%) und chronische Nierenerkrankungen (14,7%), was insgesamt 56,6 Prozent aller Transplantationsindikationen darstellt [9]. Die übrigen Indikationen sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Indikationen	Patientenanzahl (%)
Chronisches nephritisches Syndrom	517 (21,9)
Zystische Nierenerkrankung	474 (20,0)
Chronische Nierenerkrankung	348 (14,7)
Primär insulinabhängiger Diabetes Mellitus (Typ-1-Diabetes)	326 (13,8)
Hypertensive Nierenerkrankung	262 (11,1)
Nephrotisches Syndrom	154 (6,5)
Sonstige Erkrankungen der Niere und des Ureters, anderenorts nicht klassifiziert	88 (3,7)
Chronische tubulointerstitielle Nephritis	77 (3,3)
Nicht primär insulinabhängiger Diabetes mellitus (Typ-2-Diabetes)	68 (2,9)
Nicht näher bezeichnetes nephritisches Syndrom	51 (2,2)
Gesamt	2365 (100)

Tabelle 1: Indikationen der Nierentransplantation in 2012 (Modifiziert nach: "Deutsche Stiftung Organtransplantation", www.dso.de, [9])

1.3 Die Zuteilung der Spenderorgane (Allokation)

Die Verteilung der Organe in Deutschland, sowie in Belgien, Kroatien, Luxemburg, Niederlande, Österreich und Slowenien, wird durch das Eurotransplant Kidney Allocating System (ETKAS) durchgeführt. Bei der Verteilung werden die Dringlichkeit, HLA-Kompatibilität, Mismatch Wahrscheinlichkeit, Wartezeit, die Distanz zum Empfänger und eine internationale Balance berücksichtigt. Diese Faktoren werden von ETKAS in einem Punktesystem zusammengefasst und bilden die Basis für faire Empfängerlisten der unterschiedlichen transplantierbaren Organe [10]. Das Eurotransplant Senior Programm (ESP), auch unter dem Synonym „Old-for-Old-Programm“ bekannt, ist ein zusätzliches Allokationsverfahren, welches erfolgreich die Wartezeit der über 65 jährigen Patienten verringern kann und dazu beiträgt, die unter 1.4 beschriebene Schere zwischen der Anzahl der Patienten auf der Warteliste und der Anzahl der durchgeführten Transplantationen zu verkleinern [11]. Die unter dem ESP allozierten Organe werden nach folgenden Voraussetzungen verteilt: Blutgruppenkompatibilität, Spenderalter größer oder gleich 65 Jahren (65+), Empfängeralter 65+, Prozent präformierter Antikörper geringer als 5% und keine vorherigen Transplantationen [12]. Auch gilt die Voraussetzung der lokoregionalen Allokation

unter ESP, um die kalte Ischämiezeit (KIZ) so kurz wie möglich zu halten. Somit wird unter Vernachlässigung der HLA-Kompatibilität die Wartezeit verringert. Die damit verringerte KIZ hat eine gute Primärfunktion zur Folge, und bisher ist kein Unterschied bezüglich Langzeitüberleben des Patienten im Vergleich zur herkömmlichen Allokation via ETKAS nachweisbar [11].

1.4 Das Dilemma der geringen Organverfügbarkeit

Leider verweilen viele Patienten wegen der geringen Menge verfügbarer Organe auf der Warteliste und bleiben damit chronisch dialysepflichtig. Während sich die Anzahl der Patienten auf der Warteliste Ende des letzten Jahrhunderts explosionsartig vermehrt hatte (Abbildung 2), und die Anzahl der durchgeführten Nierentransplantationen im Vergleich nur leicht gestiegen war, kann seit der Jahrtausendwende ein leichter Rückgang der Patientenzahl auf der Warteliste und eine Zunahme der durchgeführten Nierentransplantationen registriert werden [13]. Dennoch warteten im Jahre 2012 in Deutschland mit 10.525 Patienten nach wie vor mehr als doppelt so viele Menschen auf eine neue Niere, als mit 4812 durchgeführten Nierentransplantationen Spenderorgane vermittelt werden konnten. Die mittlere Wartezeit auf ein Transplantat im Jahr 2012 in Deutschland betrug 5-6 Jahre [14].

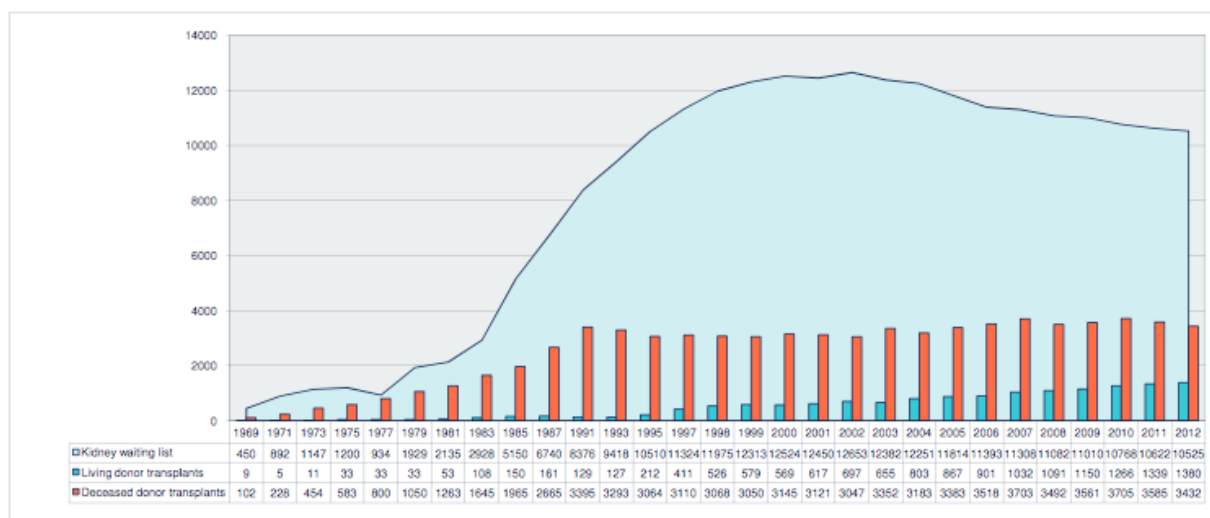


Abbildung 2: Dynamik der Eurotransplant Warteliste und durchgeführter Transplantationen 1969 bis 2012 (Quelle: Eurotransplant International Foundation – Annual Report, [13])

Das Ziel die Schere zwischen der Anzahl der Patienten auf der Warteliste und der Anzahl der Transplantationen zu verkleinern stellt eine der größten Herausforderungen in der Transplantationsmedizin dar und bildet die Grundlage vieler Forschungsansätze. Da der Katalog an Voraussetzungen für eine Nierentransplantation lang ist, werden mit dem Fortschritt der

immunsuppressiven Therapie immer wieder neue Untersuchungen angestellt, die diese Voraussetzungen in Frage stellen. Die Hoffnung besteht, dass sich die Schere verkleinert, wenn mehr Organe den Kriterien für Transplantation in mehr Patienten entsprechen [15].

1.5 Voraussetzungen der Nierentransplantation

Verschiedene immunologische und nichtimmunologische Faktoren können das Patienten- und Transplantatüberleben beeinflussen. Historische Erfolge in der Transplantationsmedizin bezüglich Langzeitüberleben und Lebensqualität haben dazu geführt, dass manche Faktoren, die als absolute Kontraindikationen galten, eine Transplantation heute immer häufiger und mit mehr Sicherheit erlauben. Im Folgenden werden einige dieser Faktoren empfänger- und spenderspezifisch abgehandelt.

1.5.1 Evaluation des Empfängers

Im Allgemeinen gilt, dass eine glomeruläre Filtrationsrate (GFR) von unter 20 ml/min Patienten als geeignete Kandidaten für eine Nierentransplantation qualifiziert, und selbst wenn ein Patient vor Erreichen dieser GFR von seinem Nephrologen oder Transplantations-Chirurg auf die Warteliste gesetzt wird, zählt die Wartezeit erst ab Erreichen dieses Grenzwertes [16]. Der ideale Empfänger einer Nierentransplantation ist ein junger Patient ohne systemische Grunderkrankungen, welche das Transplantatüberleben negativ beeinflussen oder unabhängig von der nephrologischen Grunderkrankung und Transplantation zum verfrühten Tod führen [17]. Das Konzept des Hochrisiko-Patienten hat sich seit den ersten Phasen der Organtransplantation gewandelt. Die ersten publizierten Studien zu diesem Thema in den siebziger Jahren beschreiben Empfänger, welche den bestmöglichen Grundvoraussetzungen entsprachen, um die Operation und die sich anschließende immunsuppressive Therapie mit möglichst geringem Schaden zu überstehen [18, 19]. Hochrisiko-Variablen beinhalteten Diabetes, Alter >55 Jahre, Niereninsuffizienz basierend auf urologischen Malformationen, Tuberkulose, systemischer Lupus erythematodes und/oder psychologische Grunderkrankungen. Goldman beschrieb zu dieser Zeit ähnliche Risikofaktoren in der nicht-transplantations- oder kardiovaskulären Chirurgie: Herzinsuffizienz, Herzinfarkt 6 Monate vor dem geplanten Eingriff, Alter >70 Jahre, notfallchirurgische Eingriffe und schlechter medizinischer Allgemeinzustand [20]. Später wandelte sich das Konzept des Hochrisiko-Patienten und brachte vor dem Hintergrund der akuten Rejektion vor allem die immunologischen Faktoren als Garanten des Langzeiterfolgs in den Vordergrund. Somit galten nun eher hypersensitivierte, polytransfundierte Patienten als Hochrisiko-Kandidaten [21, 22]. Mit dem Fortschritt der immunsuppressiven Therapie und der Entwicklung von besseren

Techniken des Crossmatching um präformierte Antikörper zu detektieren, hat sich die Inzidenz der akuten Rejektion drastisch verringert [23]. Das Langzeitüberleben allerdings hat sich vornehmlich wegen der kardiovaskulären Grunderkrankungen nur geringfügig verbessert. Somit hat sich das Hochrisiko-Konzept erneut redefiniert [24] und bewegt sich wieder auf die ursprüngliche Definition zu. Die zeitgemäße klinische Praxis in der Behandlung des Transplantationskandidaten zielt darauf ab, die Auswirkung der identifizierten Risikofaktoren zu minimieren, da für die meisten Patienten mit Nierenversagen keine Nierentransplantation zu erhalten das größte Risiko darstellt. In der Empfängerevaluation werden demzufolge neben der standardisierten Anamnese folgende Tests durchgeführt: Cytomegalovirus (CMV)-, Syphilis-, Humanes Immunodefizienz Virus (HIV)- und Hepatitis-Serologie, Kreatinin Clearance, Parathormon, Kalziumwert, Phosphatwert, Koagulationsparameter, Papanicolaou Test, Blutgruppen- und HLA-Typisierung, urologische Evaluation inklusive eines Zysturethrogramms in selektierten Patienten, um Obstruktion und Reflux auszuschließen, gastroenterologische Evaluation einschließlich routinierter Kolonoskopie, und eine psychologische Evaluation [17]. Akute oder chronische Infektionen und Krebserkrankungen werden nach Sabiston weiterhin als absolute Kontraindikationen beschrieben, wobei bei letzteren ein rezidivfreies Intervall von circa 2 Jahren normalerweise akzeptiert wird. Weitere Kontraindikationen stellen schwere psychische Grunderkrankungen, Medikamenten-, Drogen- oder Alkoholsucht und primäre Oxalose, sowie eine unzureichende Therapietreue des Patienten dar [25]. Eine vorsichtige Aufarbeitung kardiovaskulärer Erkrankungen inklusive Stresstest und Herzkatheteruntersuchung kann notwendig werden, insbesondere bei Diabetikern und älteren Patienten. Eine schwere aortoiliakale Arteriosklerose wird von vielen Transplantationszentren als relative Kontraindikation angesehen. Hierzu sind neuere, wenn auch kleine Studien in Zusammenarbeit mit Gefäßchirurgen während oder vor Transplantation jedoch vielversprechend [26, 27]. Letztlich stellt das Empfängeralter keine Kontraindikation mehr dar [28].

1.5.2 Evaluation des Spenders

Die Mehrheit der zur Verfügung stehenden Spendernieren stammen von postmortalen Spendern, welche einen irreversiblen Hirntod in Folge eines katastrophalen intra-kraniellen Ereignisses erlitten haben [16]. Die ideale postmortale Spenderniere ist einfach zu identifizieren: 1) Ein junger Erwachsener ohne signifikante Komorbiditäten; 2) Hirntod in Folge irreversiblen Hirnschadens; 3) Kein extrazerebrales Trauma; 4) Kurzer Krankenhaus-Aufenthalt; 5) Normaler Blutdruck und normale Herzfrequenz ohne Verwendung kreislaufunterstützender Medikamente; und 6) exzellente Nierenfunktion [29]. Einige spender-spezifischen Eigenschaften haben einen

negativen Einfluss auf die Transplantatfunktion und führen zu einer höheren Beanspruchung von Ressourcen: Höheres Spenderalter, „Non-Heartbeating-Status“, Hypertonus oder Diabetes mellitus und Spender-Instabilität während der Phase des Hirntodes oder der Organentnahme [16]. Zusammenfassend wurde bei Präsenz eines oder mehrerer dieser Kriterien der Begriff „Extended Criteria Donors“ (ECD) eingeführt. Aufgrund des gewaltigen Unterschieds in Angebot und Nachfrage von Spendernieren besteht weiterhin großes Interesse, den Spender-Pool so weit es geht zu vergrößern. Traditionell absolute Kontraindikationen werden demzufolge wiederholt in Frage gestellt, basieren vornehmlich auf dem Grundsatz die Übertragung infektiöser Grunderkrankungen zu vermeiden bzw. den Verlauf maligner Grunderkrankungen nicht zu beschleunigen, und variieren zwischen Transplantationszentren [16, 29]. Ein Beispiel aktueller absoluter und relativer Kontraindikationen ist in Tabelle 2 aufgeführt.

Absolute Kontraindikationen	Relative Kontraindikationen
Unbekannte Todesursache	Alter <3 oder >65
Extra-kranielle Krebserkrankung	Intra-kranielle Krebserkrankung
Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) oder HIV+	Hepatitis C Antikörper +
HBsAg+	Hepatitis B Core Antikörper +
Unbehandelte Sepsis (insbesondere fungal)	Bakteriämie oder parenchymale bakterielle Infektion
Intravenöser Drogenmissbrauch	Komplikation bei Organentnahme (insbesondere vaskuläre Verletzung) Anatomische Anomalien (z.B. Hufeisenniere) Präexistente renale Grunderkrankung, Diabetes mellitus oder Hypertonus

Tabelle 2: Kontraindikationen der postmortalen Nierenspende (modifiziert nach Norman, D.J., *Primer on Transplantation*. Vol. 2. 2001, USA. [29])

1.5.3 Die Lebendspende

Die meisten Transplantationszentren stimmen darin überein, dass die Nieren-Lebendspende der postmortalen Spende aufgrund geringerer logistischer Probleme in Verbindung mit langer Wartezeit und klaren Vorteilen bezüglich Kurz- und Langzeit-Transplantatüberleben zu bevorzugen ist [16]. Auch die Bereitschaft zur Spende ist mit der niedrigeren Morbidität der laparoskopischen Nephrektomie, der generell niedrigen Komplikationsrate der

Lebendnierenspende und der bewiesenen geringen Langzeitmorbidität des Spenders gestiegen [30]. Die Zahl der Lebendspenden steigt kontinuierlich an, und zu Beginn des 21ten Jahrhunderts war die Zahl der Lebendspenden in den USA sogar vorübergehend höher als die der postmortalen Spenden (siehe Abbildung 3).

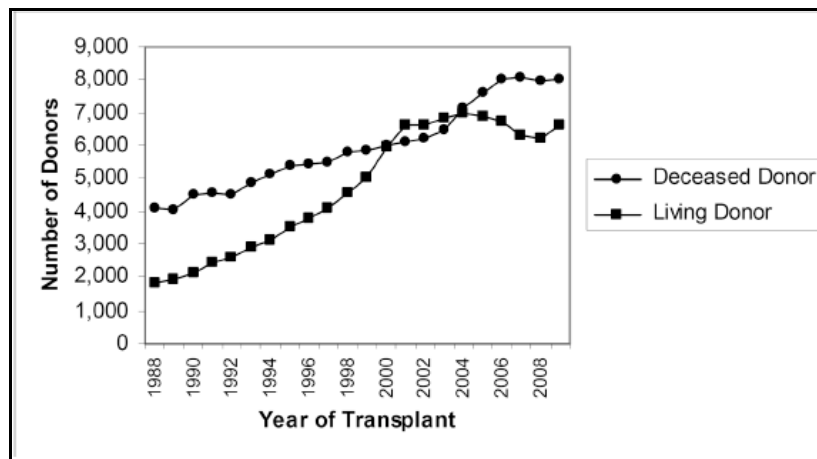


Abbildung 3: Trend der Lebend- versus postmortalen Nierenspenden in den USA von 1998 – 2008 (Quelle: Mandelbrot, D.A. and M. Pavlakis, *Living donor practices in the United States*. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2012. 19(4): p. 212-9, [30])

Da etwa ein Drittel aller möglichen Lebendspenden aufgrund von Blutgruppeninkompatibilität oder Sensibilisierung erschwert werden, wurden sogenannte „Kidney Paired Donation“ (KPD) Programme eingeführt, bei denen kompatible Paarungen unter den inkompatiblen Paaren gefunden und ausgetauscht werden [31]. Voraussetzung für die Lebendspende ist eine umfassende Anamnese und Untersuchung des Spenders, und aufgrund des medizinischen Grundsatzes „primum nil nocere“ gestalteten sich die absoluten und relativen Kontraindikationen der Lebendspende etwas anders als die der postmortalen Spende (siehe Tabelle 3, [32]).

Absolute Kontraindikationen	Relative Kontraindikationen
Alter < 18 Jahre	Alter 18-21 Jahre
Mentale Unfähigkeit eine aufgeklärte Entscheidung zu fällen	Kreatinin-Clearance von 2 SD unter dem Altersdurchschnitt
Unkontrollierte Hypertonie oder Hypertonie mit Endorgan-Schädigung	Hypertonie bei nicht weißem ethnischen Hintergrund
Diabetes	Hypertonie in einem jungen Spender
BMI >35	Prädiabetes in einem jungen Spender
Aktive oder inkomplett behandelte Krebserkrankung	BMI >30
	Mikroalbuminurie oder Proteinurie
	Störung der Blutgerinnung
Unbehandelte psychiatrische Erkrankung	Thrombose oder Embolie in der Krankengeschichte
	Nephrolithiasis
Nephrolithiasis mit hoher Rezidiv-Wahrscheinlichkeit	
Beweis von Spender-Nötigung	Maligne Erkrankung in der Krankengeschichte, insbesondere bei Metastasierung
Persistierende Infektion	Signifikante kardiovaskuläre Erkrankung

Tabelle 3: Kontraindikationen der Lebendnierenspende (Modifiziert nach: Kher, A. and D.A. Mandelbrot, *The living kidney donor evaluation: focus on renal issues*. Clin J Am Soc Nephrol, 2012. 7(2): p. 366-71, [32])

1.6 Nichtimmunologische Risikofaktoren

In der Literatur sind zahlreiche nichtimmunologische Risikofaktoren bei der Nierentransplantation beschrieben, die sich auf Patienten- und Transplantatüberleben auswirken. Viele dieser Faktoren sind in der Evaluation des Empfängers und des Spenders bereits erwähnt worden. Prinzipiell ist es das Ziel, bei stetig sich verbessernder Immunsuppression und Verbesserung diagnostischer und therapeutischer Ansätze [23] diejenigen Faktoren zu isolieren, welche weniger relevant geworden sind und somit in der Allokation vernachlässigt werden können. Allerdings muss auch ein potentieller synergistischer Effekt verschiedener negativer Einflussfaktoren berücksichtigt werden [33]. Unter den alloantigen-unabhängigen Faktoren wird zum Beispiel der negative Einfluss folgender Faktoren diskutiert: CMV Infektion des Spenders, lange kalte Ischämiezeit und hohes Spenderalter [34-36]. Andere Faktoren wie zum Beispiel das

Alter und der Body Mass Index (BMI) des Empfängers werden weniger mit schlechtem Outcome assoziiert, bzw. kontrovers diskutiert [37, 38].

1.6.1 Organpräservation

Ein weiterer nichtimmunologischer Faktor, der in den letzten Jahren vermehrte Aufmerksamkeit erregt hat, ist die Organ- Konservierungslösung. Wichtig für den Erfolg der Organtransplantation war mitunter die Entwicklung von Methoden, den Schaden durch kalte Ischämie und Reperfusion zu minimieren [39]. Generell werden zwei Formen der Organkonservierung beschrieben: Kontinuierliche pulsierende maschinelle Perfusion und Aufbewahrung in einer kalten Konservierungslösung [17]. Maschinelle Perfusion spielt bei kalten Ischämiezeiten von mehr als 24 Stunden eine Rolle und wird bei Ischämiezeiten von kürzer als 24 Stunden kaum verwendet. Da diese Methode aufgrund logistischer Gründe in den Hintergrund getreten ist [40] und in unserem Zentrum kaum maschinell perfundierte Nieren transplantiert werden, wird hier der Fokus auf die Konservierungslösung gelegt. Die Niere wird während der Organentnahme-Prozedur mit kalter Konservierungslösung gespült, und dann bei 4-10 Grad Celsius gelagert [17]. Die beiden meist benutzten Konservierungslösungen sind die University of Wisconsin (UW-) Lösung und Histidin-Tryptophan-Kaliumhydrogen-2-ketoglutarat (HTK-) Lösung. Die UW-Lösung gilt seit den 1980er Jahren als Goldstandard [41]. Ihre kationische Zusammensetzung (hohe Kalium- und niedrige Natrium Konzentration) imitiert ein intrazelluläres Milieu und verhindert somit Diffusion entlang eines elektrochemischen Gradienten. Des Weiteren enthält die UW-Lösung inerte Bestandteile, den Kolloid-Träger Hydroxyethylstarch (HES), Sauerstoff-Radikal-Fänger, Glutathion, Allopurinol und Adenosin [40]. HTK, eine Konservierungslösung mit Histidin als Puffer und zwei anderen Substraten, errang zuletzt aufgrund geringerer Kosten, niedrigeren Risikos der Hyperkaliämie nach Reperfusion, verbesserter mikrovaskulärer Perfusion, geringerer Viskosität und besserer Zellkonservierung bei größeren Temperaturschwankungen mehr Popularität [39, 40].

1.7 Immunologische Faktoren

Nachdem Carrel Anfang der 1900'er Jahre eine verlässliche Technik der vaskulären Anastomose einführte [2], blieb die Rejektion die größte Hürde der erfolgreichen Transplantation von Organen unverwandter Individuen. Erst nachdem die Grundlagen der Transplantationsimmunologie besser verstanden waren und Rejektionen mittels immunsuppressiver Medikamente erfolgreich verhindert und behandelt werden konnten, wurde dieses möglich [42]. Nach Schwartz's Principles of Surgery wird die Rejektion von Transplantaten ähnlich der Abwehr von Infektionen

von spezifischen körpereigenen Zellen, den T- und B Lymphozyten, in die Wege geleitet, welche fremde Antigene erkennen [42]. Hierbei spielen hauptsächlich Human Leukocyte Antigene (HLA) und Blutgruppenantigene eine Rolle, auf welche im Folgenden näher eingegangen wird.

1.7.1 Blutgruppenkompatibilität

Da sie nicht von menschlichen Leukozyten exprimiert werden, wurde während der Anfänge der Nierentransplantation davon ausgegangen, dass Blutgruppenantigene eine weniger große Rolle spielen [17]. Es wurde jedoch schnell herausgefunden, dass eine AB-0 Inkompatibilität oft zu akuter- oder hyperakuter Rejektion führte. Der eklatante Mangel an Spenderorganen hat zur Wiederaufnahme des Versuchs der Transplantation von Organen über immunologische Barrieren geführt [43]. Dabei stellte sich die AB-0-inkompatible Nierentransplantation als besonders interessant heraus, als AB-0-inkompatible Nierentransplantationen in Japan unter Anwendung von Protokollen der Präkonditionierung vergleichbare Ergebnisse in Transplantat- und Patientenüberleben gezeigt haben wie AB-0-kompatible Nierentransplantationen [44]. Viele der Studien zu AB-0-inkompatibler Nierenspende stammen aus Japan, wo dieses aufgrund eines sehr kleinen postmortalen Spenderpools früher erneut in Erwägung gezogen wurde. Mit dem Erfolg der Lebendspende und Fortbestehen unter anderem des Problems des Organmangels für Patienten mit der Blutgruppe 0, welche aufgrund von Antikörpern gegen Blutgruppe A und B selbst mit Programmen wie KPD geringere Chancen haben ein geeignetes Organ zu finden, ist die AB-0 inkompatible Nierentransplantation auch im Westen wieder interessant geworden und scheint in den USA vielversprechend [45]. Besonders erfolgreich ist die Transplantation von Spendern der Blutgruppe A2 in Empfänger der Blutgruppe 0 oder B, wegen der geringeren Expression des Antigens A auf der Oberfläche des Nierenendothels von A2 Nieren [17, 45]. Das Problem der humoralen Rejektion kann mit präoperativer Plasmapherese zur spezifischen Eliminierung von Immunglobulinen und Anti-CD 20 Therapie zur Ablation von B-Zellen begegnet werden, womit die Notwendigkeit der von anderen Autoren beschriebenen Splenektomie vernachlässigt werden kann [46]. Fakt ist jedoch, dass aufgrund des Wiederauftauchens der Antikörper ab einem gewissen Zeitraum nach Plasmapherese in den meisten Zentren vorwiegend blutgruppenkompatible Organe transplantiert werden, wenngleich viele der zum Teil oben aufgeführten Studien zur AB-0 inkompatiblen Nierentransplantation vielversprechend erscheinen [17].

1.7.2 Histokompatibilität und Crossmatching

Die HLA-Antigene sind auf dem kurzen Arm von Chromosom 6 kodiert, und der extreme Polymorphismus der HLA-Allele spielt eine zentrale Rolle in der immunologischen Abwehr [17]. Die Genprodukte der HLA-A, -B und -C loci werden auch als Major Histocompatibility Complex (MHC) Klasse I bezeichnet, während diejenigen der HLA-DP, -DQ und -DR loci als MHC Klasse II bekannt sind. Wir wissen, dass die MHC Gene für Zelloberflächenproteine kodieren, die von Leukozyten exprimiert werden und daher auch HLA genannt werden [47]. Alle Zellen mit Zellkern exprimieren MHC I (HLA I) Antigene auf ihrer Zelloberfläche, darunter auch Nephronzellen. MHC II (HLA II) Antigene sind wichtig für die Antigen-Präsentation und finden sich auf Zelloberflächen von B-Lymphozyten, dendritischen Zellen, Endothelzellen und aktivierten T-Lymphozyten [17]. Um das Risiko der immunologischen Transplantatrejektion zu umgehen, werden Empfänger und Spender nach HLA Antigenen „gematched“. Historisch gesehen fokussiert sich das Matchen auf die HLA Klassen A, B und DR [47]. Spender mit HLA-Identität an allen drei loci entsprechen einem 6-Antigen-Match. Wenn an allen drei loci kein Mismatch vorhanden ist, wird ein besseres Ergebnis bezüglich Transplantat- und Empfängerüberleben erwartet [48-50].

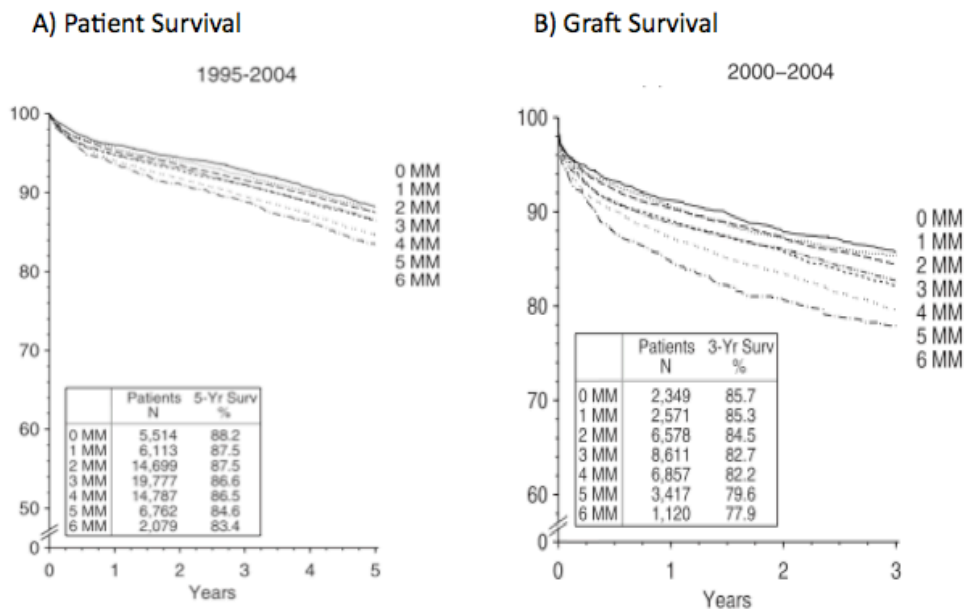


Abbildung 4: Patienten- und 3-Jahre-Transplantatüberlebensraten nach HLA A, -B und -DR Mismatches (Quelle: Opelz, G. and B. Dohler, *Effect of human leukocyte antigen compatibility on kidney graft survival: comparative analysis of two decades*. *Transplantation*, 2007. 84(2): p. 137-43, [49])

HLA-Sensibilisierung stellt die körpereigene Reaktion nach Exposition körperfremder Antigene dar. Dies kann durch den Nachweis von lymphozytotoxischen Antikörpern im Empfängerserum nachgewiesen werden und beruht üblicherweise auf Immunisierung durch Schwangerschaft, Bluttransfusion oder vorhergehender Transplantation [17]. Ein positives Crossmatch ergibt sich, wenn die Präsenz von spenderreaktiven Antikörpern bei der Inkubation von Empfängerserum mit Spenderzellen und Komplement nachgewiesen wird. Dies stellt eine Kontraindikation zur Nierentransplantation dar. Das Serum von Patienten, die ein Transplantat erwarten, wird periodisch gegen ein per Zufall selektiertes Panel von präformierten Antikörpern (Panel Reaktiver Antikörper – PRA) getestet, wobei präsensibilisierte Patienten überwiegend ein schlechteres Transplantatüberleben zeigen [51]. Nichtsdestotrotz stellt eine Präsensibilisierung keine Kontraindikation zur Transplantation dar, da die Titer an lymphozytotoxischen Antikörpern bei einigen Patienten mit der Zeit abnehmen und durch Methoden der Eliminierung von lymphozytotoxischen Antikörpern ähnlich der in der AB-0-inkompatiblen Nierenspende (Plasmapherese, Immunoabsorption, Splenektomie, Anti-CD-20-Therapie, etc.) teilweise Erfolge der Transplantation in präsensibilisierten Patienten zu verbuchen sind [17, 52].

Die Notwendigkeit der Priorität HLA-kompatibler Nieren bei der Allokation postmortalen Nierenspenden ist umstritten. Einige Autoren bezweifeln die Wichtigkeit der Allokation nach HLA-Priorität [53, 54], während andere gerade deren Wichtigkeit in den Vordergrund stellen [48-50]. Insbesondere auch in Bezug auf die Einwirkung anderer immunologischer und nichtimmunologischer Risikofaktoren wurde die Stellung der Histokompatibilität in den letzten Jahren von vielen Autoren erörtert. Diese Studie hat das Ziel, einige dieser Faktoren mit spezieller Berücksichtigung der Histokompatibilität im Rahmen einer Single Center Studie zu untersuchen.

2 Fragestellung

Wenngleich manche Autoren die Wichtigkeit der Histokompatibilität bei der Allokation von Spendernieren bezweifeln [53, 54], stimmen viele Studien darüber ein, dass HLA-kompatible Nierentransplantate sowohl ein erhöhtes Transplantatüberleben als auch ein erhöhtes Patientenüberleben zur Folge haben [48-50]. Grund der Überlegung HLA-Kompatibilität könne eine geringere Rolle bei der Allokation spielen, ist deren abnehmender Einfluss auf Transplantat- und Patientenüberleben aufgrund verbesserter Immunsuppression. Unter Vernachlässigung der Histokompatibilität könnte eine schnellere Allokation HLA-inkompatibler Organe besonders

unter lokoregionalen Gesichtspunkten erreichbar sein. Die damit einhergehenden vergleichsweise kürzeren kalten Ischämiezeiten wiederum könnten das Outcome verbessern. Auch auf andere potentielle Risikofaktoren könnte mehr Gewicht gelegt werden. So wurden von einigen Autoren ein Nachteile im Outcome bei latenter CMV Infektion des Empfängers und unterschiedlicher CMV-Serologie in Spender und Empfänger beschrieben [36, 55-57]. Auch die Transplantation bei in Alter und BMI übereinstimmendem Spender und Empfänger ist in der Literatur als vorteilhaft dargelegt worden [58-60]. Darüber hinaus stellt die intraoperative Beurteilung der Perfusionsqualität, welche wegen ihrer Subjektivität problematisch sein kann, bislang einen wichtigen Bestandteil der Organspendeprozedur an unserem Zentrum dar. Schließlich wurden weitere Faktoren wie die in Zusammensetzung und Preis unterschiedlichen Konservierungslösungen UW und HTK, sowie das Operationsvolumen des Chirurgen als potentiell das Outcome beeinflussende Faktoren beschrieben [39, 61, 62]. Ziel dieser retrospektiven Studie war es, die Auswirkung von diesen Risikofaktoren der Organspendeprozedur auf Langzeitüberleben sowohl des Transplantates als auch des Empfängers zu untersuchen. Dabei wurde ein besonderer Schwerpunkt auf die alloantigen-abhängigen Risikofaktoren Histokompatibilität, präformierte Antikörper und Blutgruppenkompatibilität gelegt.

3 Material und Methoden

Diese Arbeit entstand im Rahmen einer Doktorandengruppe, in der 4 Doktoranden zur gleichen Zeit unterschiedliche Untersuchungen am gleichen Patientenkontingent und zum gleichen Untersuchungszeitraum durchführten. Aufgrund verschiedener Lebensläufe werden die Dissertationen zu unterschiedlichen Zeitpunkten publiziert. Eine Doktorarbeit mit dem Thema „Auswirkungen von nichtimmunologischen Empfängerfaktoren auf das Transplantat- und Patientenüberleben bei der Nierentransplantation“ von Dr. Ingmar Kappel ist bereits veröffentlicht [63]. Da die gleiche Datenbank zur Eingabe der von den vier Doktoranden unabhängig behandelten unterschiedlichen Datensätze verwandt wurde und zudem die gleichen Outcome-Parameter zur statistischen Analyse benutzt wurden, lassen sich unter Material und Methoden gewisse Überschneidungen nicht vermeiden.

3.1 Untersuchungsmaterial

Für diese Studie wurden alle Patienten in Betracht gezogen, welche an der Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow, von 2001 bis 2005 eine postmortale- oder Lebendnierenspende erhielten. Präoperative Evaluation und sorgfältige Anamnese und Untersuchung wurden an unserem Zentrum durchgeführt. Der 01.01.2007 wurde als Ende des beobachteten Nachsorgezeitraumes festgesetzt. Ein Einschluss in die Studie erfolgte unter der in Tabelle 4 gelisteten Kriterien. Nach ausführlicher Aufklärung über die Verwendung der patientenbezogenen, pseudonymisierten Daten nach § 16 der allgemeinen Vertragsbedingungen der Charité Universitätsmedizin Berlin, diente die schriftliche Einwilligung als rechtliche Grundvoraussetzung zur Aufnahme in die Studie.

Einschlusskriterien

- 1) Rechtliche Voraussetzung zur Teilnahme
 - 2) Vollständige Datenerfassung
 - 3) Erste Transplantation
 - 4) Alle Nierentransplantationen innerhalb des untersuchten Zeitraumes vom 01.01.2001 bis zum 31.12.2005
 - 5) Nachsorge in unserem Zentrum
-

Tabelle 4: Kriterien zum Einschluss in die Studie (Modifiziert nach: „Auswirkung von nicht-immunologischen Empfängerfaktoren auf Transplantat- und Patientenüberleben bei der Nierentransplantation“ [63])

515 Patienten wurden zu der Studie zugelassen und zur Untersuchung der unter 3.2 aufgeführten Faktoren der Organspendeprozedur herangezogen. 415 der Patienten erhielten eine postmortale Spende, 100 eine Lebendspende.

3.2 Untersuchungsgegenstand

Die in Tabelle 5 aufgeführten Faktoren der Organspendeprozedur dienten als Untersuchungsgegenstand, wobei als Vergleichskriterien jeweils Transplantatüberleben und Patientenüberleben betrachtet wurden.

Faktoren der Organspendeprozedur

- 1) Histokompatibilität
 - 2) Präformierte Antikörper
 - 3) Blutgruppenkompatibilität
 - 4) CMV-Match
 - 5) Kalte Ischämiezeit
 - 6) Perfusionsqualität
 - 7) Match nach Alter
 - 8) BMI-Match
 - 9) Konservierungslösung
 - 10) Operationsvolumen
-

Tabelle 5: Faktoren der Organspendeprozedur

Die Erfassung der Daten wurde vom Transplantationsbüro ermöglicht, welches den Zugang zu den relevanten Daten aus dem Intranet der Charité Universitätsmedizin Berlin, Patienten-Evaluationsakten, postoperativen Patientenakten und Verlaufskurven, sowie aus Operationsprotokollen ermöglichte.

3.3 Die NTX-Datenbank

Zur Aufnahme der Daten wurde eine Microsoft Access 97 Datenbank programmiert. Die NTX (Nierentransplantation)-Datenbank bildet eine einfache und strukturierte Plattform der Dateneingabe und deren kriterienspezifischer Abrufung. Die einzelnen Datensatzfelder werden von der Datenbank in einer Tabelle zusammengefasst, welche die Untersuchungen nach den zur Frage stehenden Kriterien erlaubte.

3.3.1 Gliederung der Datenbank

Die NTX-Datenbank ist in verschiedene Untermenüs unterteilt, unter denen die Dateneingabe erfolgte. Die Untermenüs sind vom Hauptmenü (Abb. 5) erreichbar.

3.3.1.1 Hauptmenü

Das Hauptmenü erlaubt das Aufrufen und die Eingabe verschiedener Patienten nach Name, Transplantations (Tx)- und Identifikations (ID)-Nummer. Ein neuer Patient konnte unter

„Stammdaten neu“ in die Datenbank aufgenommen werden. Danach war die Eingabe der spezifischen Daten in den Untermenüs möglich.

Abbildung 5: Hauptmenü der NTX-Datenbank

3.3.2 Einteilung der Untermenüs

Folgende Tabelle zeigt den Aufbau der Untermenüs mit den jeweilig erhobenen Patientendaten, welche für die verschiedenen Untersuchungen relevant waren:

Untermenü	Erhobene Patientendaten
Stammdaten neu	Personenbezogene Daten der Empfänger Zuweisung einer internen ID Hauptdiagnose
Hausarzt	Adressen Kontakt
Stammdaten	siehe Stammdaten neu Transplantatektomie (Datum, Ursache) Tod (Datum, Ursache) Nierenfunktion zum 01.01.2007
Operative Details	OP-Datum, Operateur, OP-Zeit, KIZ, Anastomosenzzeit,

Untermenü	Erhobene Patientendaten
Rejektion	Reperfluationsfluß, Blutverlust etc. Lebendspende ja/nein ESP (Old for Old) ja/nein Intraoperative Antibiotikaprophylaxe Transfusion (EK, FFP, TK, HA 5 %) Prozent Präformierte Antikörper (Maximal und Aktuell) OP-Technik Harnableitung Intraoperative Komplikationen Postoperatives Transplantatfunktionsmonitoring (Urinproduktion intraoperativ, Tage 1-7, etc.) Datum Diagnostik (Kreatininanstieg, Biopsie) Symptome Therapie
Immunstatus	Blutgruppe (Empfänger, Spender) CMV-Status (Empfänger, Spender) HLA-Typisierung (Empfänger, Spender)
Postoperativer Verlauf	Komplikationen Perioperative Letalität Reoperation (Datum, Indikation, Technik, etc.) Klinikaufenthalt (ITS-Tage, etc.) Kostaufbau Beatmung Nierenfunktion (Insuffizienz, Dialyseparameter, etc.)
Infektion	Datum, Lokalisation, Erregernachweis, Symptome, Therapie CMV (Prophylaxe, Diagnostik, Symptome, Therapie)
Evaluation	Anamnese (Familienanamnese, Allergien, Nikotin, Alkohol) Klinischer Befund (AZ, EZ, Neurologie, Gefäße, Größe, Vorerkrankungen (Diabetes mellitus, Polyneuropathie, Herz- Kreislaufkrankungen, Hypertonus, Fettstoffwechselstörungen, Sekundärer

Untermenü	Erhobene Patientendaten
Labor	Hyperparathyreoidismus, Pankreatitis, Arteriosklerose, Gerinnungsleiden)
Malignom	Terminale Niereninsuffizienz (ED, HD, Dialysedauer. HIV, HCV, HBV, Lues, TBC Frequenz/Woche, CAPD)
Spender	Sonographische Diagnostik, Gastroduodenoskopie, Koloskopie Laborchemische Parameter mit Datum und Uhrzeit Diagnose, Therapie, Progression, Regression Stammdaten (Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht, Blutgruppe, ITS-Tage, Todesursache) Klinische Parameter (Blutdruck, Asystolie, Diurese, Temperatur, Hypotension) Transfusionen (EK, FFP, TK) Plasmaexpander Medikamente (Antibiotika, Diuretika, Antidiuretika, Katecholamine, etc.) Labor Präservation (UW, HTK, andere) Organqualität (Perfusion, Parenchym, Hämatom, Dekapsulierung, SDD) Anatomie (Arterien, Venen, Ureter)
Immunsuppression	Primäre Medikation Umstellung (davor, danach, Datum)

Tabelle 6: Aufbau der Untermenüs; Modifiziert nach: „Auswirkung von nicht-immunologischen Empfängerfaktoren auf Transplantat- und Patientenüberleben bei der Nierentransplantation“ [63]

3.3.2.3 Eingabefeld Immunstatus

Abbildung 6 zeigt ein Beispiel des Eingabefeldes Immunstatus. Hier wurden sowohl Blutgruppe und CMV-Status der Empfänger und Spender, als auch die Empfängertypisierung eingetragen. Die Spendertypisierung wurde in einem weiteren Submenü notiert, welches durch das Feld „weiter“ erreichbar ist.

Abbildung 6: Eingabefeld Immunstatus

3.4 Patientenevaluation

Die Ergebnisse der gründlichen Voruntersuchung der Empfänger stammen aus den Evaluationsakten des Transplantationsbüros und sind unter dem Untermenü Evaluation notiert. Dazu gehören die bestehenden Vorerkrankungen wie unter anderen Diabetes, Hypertonus und kardiale Vorerkrankung. Auch das Datum der Diagnose der terminalen Niereninsuffizienz mit Datum der Erstdialyse inklusive deren Form und Frequenz, Operationen, transplantationsrelevante Virusserologie, Befunde etwaiger Angiogramme zur präoperativen Gefäßdarstellung bei vorliegender Arteriosklerose und auch Sonographie- und Endoskopiebefunde sind unter dem Menüpunkt Evaluation eingetragen worden.

3.5 Immunsuppression

Der Untersuchungszeitraum fiel in die Ära nach Einführung von Tacrolimus. Für alle Patienten wurde die Induktionstherapie mit den verwendeten Immunsuppressiva unter dem Untermenü IS (Immunsuppression)-Primär festgehalten. Die Umstellung auf die Erhaltungstherapie wurde nachfolgend mit Datum der Umstellung unter dem Menüpunkt IS-Umstellung eingetragen. Bei Notwendigkeit der erneuten Umstellung der Immunsuppression wegen Medikamenten-Unverträglichkeit oder Toxizität wurde die Umstellung auch jeweils mit Datum unter IS-Umstellung erfasst.

3.6 Komplikationen

Daten zu perioperativen Komplikationen und Verlaufskomplikationen wurden ebenfalls erhoben. Perioperativer Exitus, Reoperation mit Ursache und Datum, Intensivstation-Aufenthalt, sowie postoperatives Nierenversagen und Dialysepflichtigkeit wurden unter dem Menüpunkt Postoperativer Verlauf eingetragen. Die wichtigen Komplikationen des Langzeitverlaufs Infektion und Malignom wurden separaten Menüpunkten zugeteilt. Dabei wurden für Infektionen jeweils der Ursprung, Symptome, und Therapie notiert. Für Malignome ist deren Auftreten, Diagnose, Therapieformen inklusive Resektion, Chemotherapie und Strahlentherapie, sowie letztlich der Verlauf mit Progression oder Regression dokumentiert worden.

3.7 Faktoren der Organspendeprozedur

HLA-Typisierung der Empfänger und Spender, Blutgruppe und CMV Status sind unter dem Menüpunkt Immunstatus notiert. Die Prozent präformierter Antikörper oder das Panel reaktiver Antikörper (PRA) mit aktuellem und höchstem (peak) Wert, die Dauer der kalten Ischämiezeit und der Operateur wurde in dem Untermenü Operative Details festgehalten. Größe und Gewicht des Spenders, Konservierungslösung, sowie Perfusionsqualität wurden unter dem Menüpunkt Spender eingegeben. Alter, Größe und Gewicht des Empfängers wurden unter Stammdaten notiert.

Nachfolgend werden verschiedene für die Untersuchungspunkte wichtigen Definitionen und Grundlagen erwähnt:

Für die Untersuchung des Einflusses der Histokompatibilität wurde die Anzahl der HLA-A, -B und -DR Mismatches zwischen Spender und Empfänger ermittelt. Dies geschah in Anlehnung an andere Studien, wie zum Beispiel die von Opelz und Döhler [49]. Dabei wurden diejenigen HLA Antigene als Mismatches definiert, welche ausschließlich vom Spender aber nicht vom Empfänger exprimiert wurden. Anders als in Opels und Döhler's Studie und in praxi nach ETKAS wurden in dieser Studie aber die gespaltenen HLA-Antigene (split HLA-antigens) nicht zu allgemeinen HLA-Antigenen (broad HLA-antigens) zusammengefasst. Demnach ergibt sich eine maximale Mismatch Anzahl von 8 HLA-A, -B und -DR Mismatches, anstatt der in den meisten Studien allgemeinen Anzahl von 6 Mismatches. Für die Analyse der präformierten Antikörper wurden jeweils der höchste (peak) PRA und der aktuellste PRA vor der Transplantation analysiert. In dem betrachteten Zeitpunkt wurde die Bestimmung des PRA an

unserem Zentrum ausschließlich mit Hilfe des komplementabhängigen Lymphozytotox Test's durchgeführt. Um das Outcome in Abhängigkeit vom Immunisierungsstatus zu analysieren, wurden die Empfänger nach dem präoperativen Peak-Prozentsatz präformierter Antikörper (PRA) in eine immunisierte und eine nicht immunisierte Gruppe unterteilt. Dabei wurde ein PRA von 10% als Trennwert definiert. Diese Aufteilung wurde in Anlehnung an andere Studien vollzogen [64, 65] und ähnelt der Einstufung durch ETKAS ab einem Prozentsatz von 6% als immunisierte Gruppe [66]. Aufgrund des mangelnden Einflusses des Aktuellen PRA's auf das Outcome wurde hierbei auf eine Subanalyse verzichtet. Als kompatible Blutgruppen wurden exakt übereinstimmende Blutgruppen gemäß dem ETKAS und ESP Allokationsverfahren definiert:

Spender Blutgruppe	Kompatible Empfänger
A	A
B	B
AB	AB
0	0

Tabelle 7: Blutgruppenkompatibilität nach ETKAS und ESP (Modifiziert nach: www.eurotransplant.org: Eurotransplant Manual, Version 1.8, 28.2.2011, Seite 13; [66])

Für den Untersuchungspunkt Altersmatch und BMI-Match wurden Empfänger-Spender Rationes zum Vergleich zwischen Transplantationserfolg und Transplantationsmisserfolg hinsichtlich Transplantat- und Patientenüberleben angewandt. Zusätzlich wurde die World Health Organisation (WHO) Definition von Adipositas bei einem BMI von 30 oder höher verwendet [67], um unter anderem auf einen Einfluss von Transplantation von Organen nicht adipöser Spender in adipöse Empfänger zu testen. Der BMI wurde aus dem Körpergewicht in Kilogramm und der Körpergröße in Metern zum Quadrat berechnet. Zur Untersuchung des Einflusses des Operationsvolumens wurden die 19 Operateure unter Berücksichtigung der Anzahl an vollzogenen Nierentransplantationen im Beobachtungszeitraum in Gruppen von häufiger und weniger häufig transplantierender Operateure unterteilt. Dabei wurde ein Trennwert von 20 Operationen eingeführt.

3.8 Outcome - Parameter

Als Langzeit-Outcome-Parameter dieser Studie wurden die Transplantatfunktion und das Patientenüberleben am Ende des Beobachtungszeitraumes am 01.01.2007 gewählt. Bei der

Bewertung der Nierenfunktion wurde die GFR verwendet, die anhand einer vereinfachten Formel der Modification of Diet in Renal Disease Study Group (MDRD) aus Serum-Kreatinin, Alter und einem Korrektionsfaktor für Frauen errechnet wurde [68]: $GFR = 186 \times \text{Serumkreatinin}^{-1,154} \times \text{Alter}^{-0,203}$ ($\times 0,742$ bei Frauen). Im Jahr 2002 erstellte die Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) unter Verwendung der GFR eine Stadieneinteilung der Niereninsuffizienz. Nierenversagen ist hierbei als eine GFR von 15 oder geringer und/oder Dialysepflichtigkeit definiert [69].

Stadium	Nierenfunktion	GFR (ml/min/1.73m ²)
1	Normal	≥ 90
2	Milde Einschränkung	60-89
3	Moderate Einschränkung	30-59
4	Schwere Einschränkung	15-29
5	Nierenversagen	< 15

Tabelle 8: Stadieneinteilung der Niereninsuffizienz nach KDOQI 2002 (Modifiziert nach: National Kidney, F., *KDOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification*. Am J Kidney Dis, 2002. 39(2 Suppl 1): p. S1-266, [69])

Gemäß der Stadieneinteilung der Niereninsuffizienz wurde in dieser Studie das Transplantatversagen ebenfalls mittels erneuter Dialysepflichtigkeit und/oder GFR von 15 oder geringer definiert. Der Patiententod wurde auch als Transplantationsmisserfolg gewertet, wobei die Ursache des Todes nicht berücksichtigt wurde. Für den Outcome-Parameter Patientenüberleben wurde das Überleben am 01.01.2007 überprüft.

Wenn auch nicht für die Analyse dieser Studie verwendet, wurden auch Rejektionen als Outcome-Parameter für alle Patienten aufgenommen. Unter dem Submenü Rejektion wurden jeweils Anzahl, Datum, Diagnostik inklusive histopathologischem Befund und die Therapie der Rejektionen eingetragen.

3.9 Statistik

Zur statistischen Analyse der erfassten Daten wurde die Software R, Version 2.15.3, R Foundation for Statistical Computing (www.R-project.org) verwendet. Für die Darstellung demographischer Werte wurde zunächst jeweils mittels Kolomogorov-Smirnov- und Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung geprüft. Die Verteilung wurde auszugsweise mit einem

Histogramm bildlich dargestellt. Bei Normalverteilung wurde jeweils der Mittelwert (MW) \pm Standardabweichung (SD) angegeben und im Fall keiner Normalverteilung der Median mit Interquartile Range (IQR). Der Einfluss von metrischen Größen der Organspendeprozedur auf Transplantat- und Patientenüberleben wurde mit Hilfe des Mann-Whitney-U-(MWU)Tests untersucht. Der Zusammenhang von kategorialen Faktoren auf Transplantat- und Patientenüberleben wurde mit dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson bzw. bei Zellengrößen <5 mit dem Fisher Exact Test überprüft. Die Trennschärfe von metrischen Variablen wie zum Beispiel der kalten Ischämiezeit bezüglich Transplantat- und Patientenüberleben wurde unter Verwendung von Receiver-Operating-Characteristic (ROC)–Kurven ermittelt. Überlebenswahrscheinlichkeiten wurden mit Hilfe von Kaplan-Meier-Kurven sowie dem Log-Rank-Test analysiert. Für univariate und multivariate Überlebensanalysen wurde das Regressionsmodell nach Cox verwendet. Der Einfluss von kategorialen Variablen auf das Überleben wurde mit Hilfe von Hazard Ratios und den zugehörigen 95%-Konfidenzintervallen beschrieben. Alle Tests waren zweiseitig und p -Werte < 0.05 (α -Level) wurden als signifikant angesehen.

4 Ergebnisse

4.1 Allgemeine Daten

Zum besseren Verständnis dieser Arbeit werden in diesem Abschnitt die nachfolgenden, teilweise bereits in Dr. Kappels Dissertation veröffentlichten allgemeinen Daten noch einmal erwähnt [63]:

Der Untersuchungszeitraum wurde für Nierentransplantationen vom 01.01.2001 bis zum 31.12.2005 festgelegt, der beobachtete Nachsorgezeitraum endete am 01.01.2007. 515 Patienten entsprachen den Einschlusskriterien. Der mittlere Nachsorgezeitraum betrug 3,35 Jahre post transplantationem, mit einer Spanne von 1,43 Jahren. Die Dauer der präoperativen Dialyse betrug im Durchschnitt 5,7 Jahre. Unter den transplantierten Nieren stammte die Mehrheit von 415 Nieren von postmortalen Spendern und 100 Nieren von Lebendspendern. Am 01.01.2007 hatten 404 Patienten (90,0%) ein funktionierendes Transplantat, 45 Patienten (10,0%) wiesen keine Nierenfunktion auf. Die Überlebensrate betrug bei der postmortalen Spende 89,1% und bei der Lebendspende 89,8%. Es wurde ein Todesfall mit funktionierendem Transplantat notiert. 10 Patienten (2,0%) konnten aufgrund fehlender Laborparameter nicht mit einbezogen werden.

4.2 Histokompatibilität

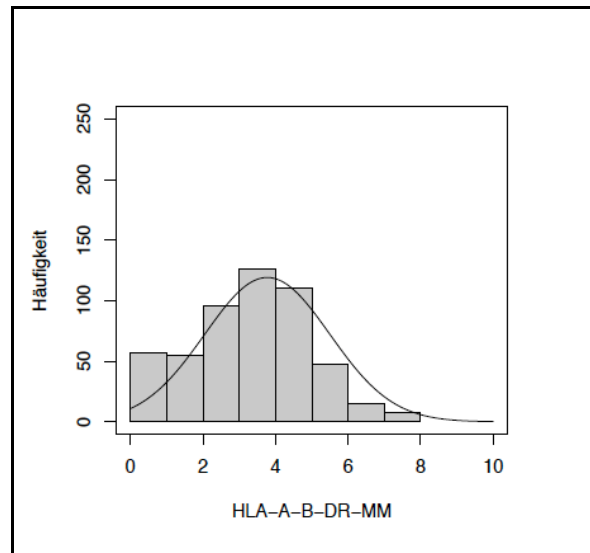


Abbildung 7: Histogramm der Anzahl an Mismatches (MM)

Der Mittelwert (MW) der Mismatches an den loci von HLA-A, -B und -DR betrug $3,8 (\pm 2,1)$, der Median lag bei 4 (1,5-6,5). Das Minimum entsprach 0 Mismatches und das Maximum 8. Die Anzahl der Mismatches ergab im Kolmogorov-Smirnov-Test und im Shapiro-Wilk-Test mit p -Werten von jeweils $<0,001$ keine Normalverteilung (Abb.7).

Nachfolgend wird zunächst das Ergebnis der Analyse aller Mismatches aufgeführt, später werden die loci HLA-A, HLA-B und HLA-DR separat und schließlich kumulativ studiert.

4.2.1 Transplantatüberleben in Abhängigkeit von Histokompatibilität

Die mediane Mismatch-Anzahl der 405 Patienten mit Transplantatüberleben war mit 5 (3-6) im MWU-Test nicht signifikant unterschiedlich gegenüber der von 5 (3-6; $p = 0,408$) der 97 Patienten mit Transplantatversagen. Die ROC-Analyse ergab die höchste Trennschärfe bei einer Anzahl von 4 Mismatches.

Unter Berücksichtigung der Transplantatüberlebenszeiten zeigte die multivariate Analyse nach Cox bei Adjustierung nach Empfänger-geschlecht ebenfalls keine signifikanten Unterschiede von HLA-Mismatch im Vergleich zu HLA-Match (HR: 0,99; KI: 0,09-1,09; $p = 0,884$). Hierbei nahm

das Empfängergeschlecht keinen signifikanten Einfluss auf die Transplantatüberlebenszeiten (HR: 0,73; KI: 0,48-1,10; $p = 0.130$).

4.2.2 Patientenüberleben in Abhängigkeit von Histokompatibilität

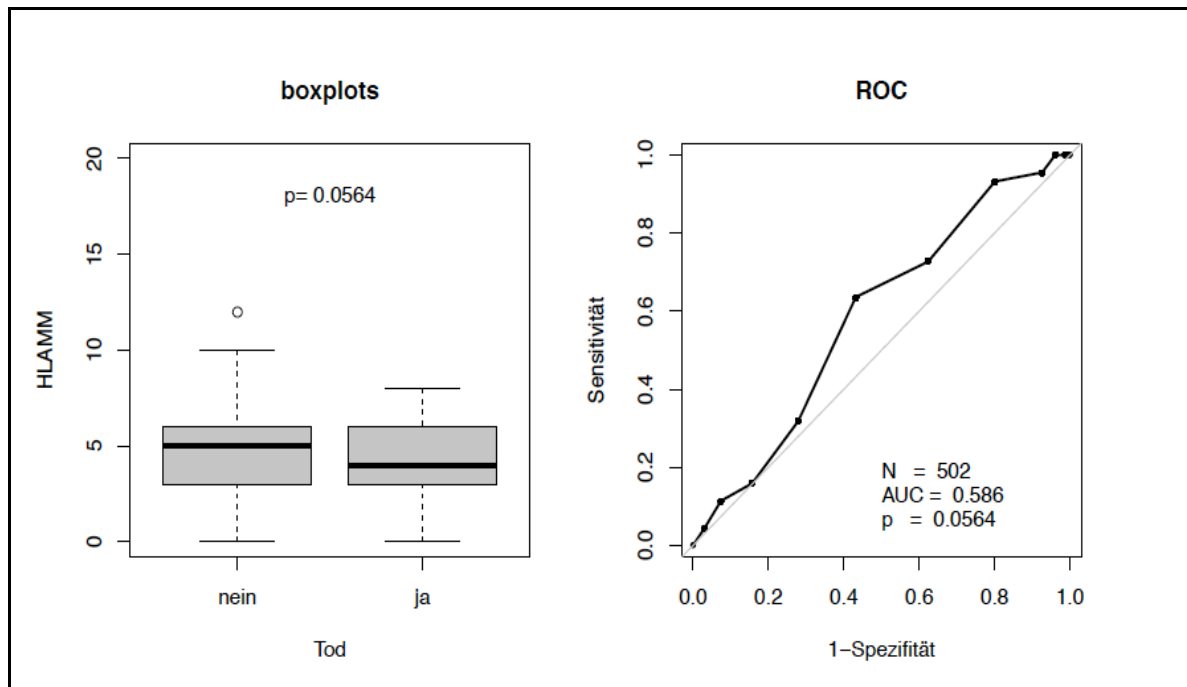


Abbildung 8: Kastengraphik und Grenzwertoptimierungskurve zu HLA Mismatches (HLAMM) und Patientenüberleben

Die 458 überlebenden Patienten hatten im MWU-Test mit einer medianen Mismatch-Anzahl von 5 (3-6) interessanterweise eine Tendenz zu einer signifikant höheren Mismatch-Anzahl als die 44 Patienten, welche am Stichtag verstorben waren [4 (3-6); $p = 0,056$]. Die ROC-Analyse (Abb. 8) ergab die höchste Trennschärfe bei einer Anzahl von 4 Mismatches.

Bei der Begutachtung der Überlebenszeiten in der multivariaten Cox-Regressionsanalyse unter Adjustierung nach Empfängergeschlecht ergab sich im Vergleich von HLA-Mismatch zu HLA-Match kein signifikanter Unterschied (HR: 0,90; KI: 0,78-1,04; $p = 0,152$). Das weibliche Geschlecht wies im Vergleich zum männlichen Geschlecht eine Tendenz zu einer signifikant längeren Überlebenszeit auf (HR: 0,56; KI: 0,30-1,05; $p = 0,071$).

4.2.3 Transplantatüberleben in Abhängigkeit von HLA-A Kompatibilität

Eine klare Zu- oder Abnahme der Prozentzahlen von Patienten mit Transplantatüberleben oder -versagen der HLA-A Mismatch-Gruppen 0-3 ließ sich nicht feststellen (Tab. 9). Bei einer Anzahl

von 4 Mismatches war das Transplantatüberleben mit 100% deutlich höher als bei den anderen Gruppen, die Fallzahl von 1 fiel jedoch vergleichsweise viel geringer aus.

HLA-A Mismatches	Fallzahl	Prozent	Transplantatüberleben (%)	Transplantatversagen (%)
0	160	31,9	125 (78,1)	35 (21,9)
1	174	34,7	145 (83,3)	29 (16,7)
2	162	32,3	130 (80,3)	32 (19,8)
3	5	1,0	4 (80)	1 (20)
4	1	0,2	1 (100)	0 (0)
Gesamt	502	100	405 (80,7)	97 (19,3)

Tabelle 9: HLA-A Mismatches und Transplantatüberleben

Weder im Chi-Quadrat-Test nach Pearson ($p = 0,788$) noch im Fisher Exact Test ($p = 0,710$) zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Anzahl an HLA-A Mismatches und Transplantatüberleben.

Die Berechnung der Transplantatüberlebenszeiten in der Kaplan-Meier-Analyse (Abb. 9) ergab für Patienten mit 0, 1 und 2 HLA-A Mismatches 5-Jahres-Transplantatüberlebenswahrscheinlichkeiten von 57,8%, 73,6% und 77,1%. In den Gruppen mit 3 und 4 Mismatches waren die Fallzahlen so klein, dass sich keine Wahrscheinlichkeiten errechnen ließen. Im Chi-Quadrat-Test wurde kein signifikanter Einfluss von der Mismatch-Anzahl auf die Transplantatüberlebenswahrscheinlichkeiten vorgefunden ($p = 0,767$).

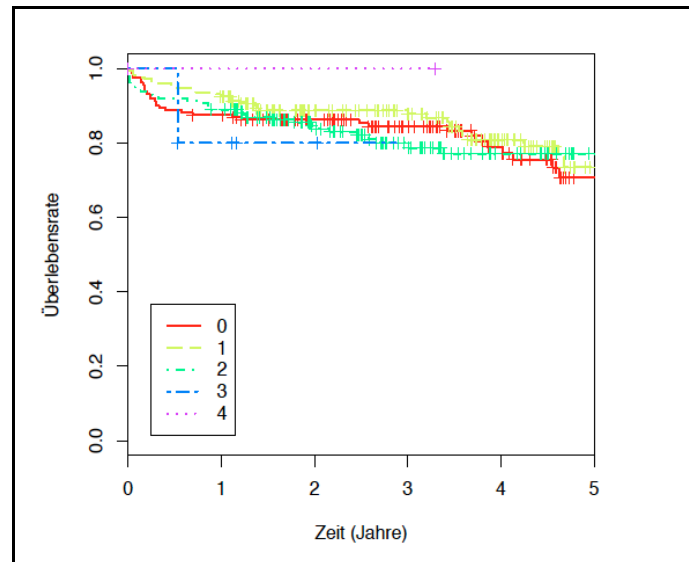


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zu Transplantatüberleben in Abhängigkeit von HLA-A Mismatches

In der Cox-Regression (Tab. 10) ergaben sich bei Adjustierung nach Alter und Geschlecht in der multivariaten Analyse auch keine signifikanten Unterschiede in den Transplantatüberlebenszeiten. Hierbei hatten weder das Alter (HR: 1,01; KI: 1,00-1,03; $p = 0,116$) noch das Geschlecht (HR: 0,74; KI: 0,49-1,11; $p = 0,146$) signifikante Auswirkungen auf die Transplantatüberlebenszeit.

Mismatch Anzahl	Univariate Analyse			Multivariate Analyse		
	HR	KI	p -Wert	HR	KI	p -Wert
1	0,76	0,46-1,24	0,262	0,73	0,45-1,11	0,217
2	0,96	0,60-1,56	0,878	0,90	0,55-1,46	0,665
3	1,44	0,20-10,53	0,722	1,22	0,16-9,02	0,847
4	0,01	1,35-Inf	0,996	0,01	0,00-NA	0,996

Tabelle 10: Ergebnisse der Cox-Regressionsanalyse zu HLA-A Mismatches und Transplantatüberleben

4.2.4 Patientenüberleben in Abhängigkeit von HLA-A Kompatibilität

Bei Betrachtung der HLA-A Mismatch-Gruppen 0-2 ließ sich keine klare Zu- oder Abnahme der Prozentzahlen der überlebenden- oder verstorbenen Patienten feststellen (Tab. 11). Bei einer Anzahl von 3 und 4 Mismatches war das Überleben mit 100% deutlich höher, die Fallzahlen waren jedoch vergleichsweise viel geringer. Weder im Chi-Quadrat-Test nach Pearson ($p = 0,917$) noch im Fisher Exact Test ($p = 0,931$) war ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Anzahl an HLA-A Mismatches und Patientenüberleben nachweisbar.

HLA-A Mismatches	Fallzahl	Prozent	Patientenüberleben (%)	Patiententod (%)
0	160	31,9	145 (90,6)	15 (9,4)
1	175	34,9	161 (92,0)	14 (8,0)
2	160	31,9	145 (90,6)	15 (9,4)
3	6	1,2	6 (100,0)	0 (0,0)
4	1	0,2	1 (100,0)	0 (0,0)
Gesamt	502	100,0	458 (91,2)	44 (8,8)

Tabelle 11: HLA-A Mismatches und Patientenüberleben

Unter Berücksichtigung der Überlebenszeiten ergab die Kaplan-Meier-Analyse (Abb. 10) für Patienten mit 0 und 1 HLA-A Mismatches eine 4-Jahres-Transplantatüberlebenswahrscheinlichkeiten von 87,8% und 87,6%. Für die Gruppe mit 2 Mismatches ergab sich eine 3-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 89,4%. In den Gruppen 3 und 4 waren aufgrund kleiner Fallzahlen keine Wahrscheinlichkeiten errechenbar. Im Chi-Quadrat-Test wurde kein signifikanter Unterschied der Überlebenswahrscheinlichkeiten festgestellt ($p = 0,945$).

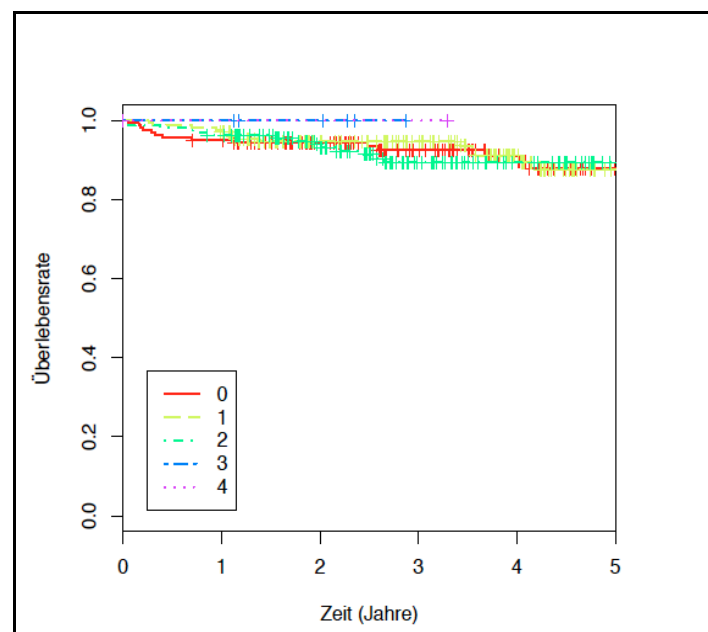


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zu Patientenüberleben in Abhängigkeit von HLA-A Mismatches

In der Cox-Regression (Tab. 12) ergaben sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den Überlebenszeiten in Abhängigkeit von der Mismatch-Anzahl. In der multivariaten

Analyse wurde nach Alter und Geschlecht adjustiert. Hierbei war eine signifikant verkürzte Überlebenszeit bei einem höherem Alter feststellbar (HR: 1,03; KI: 1,01-1,06; $p = 0,009$). Im Vergleich zum männlichen Geschlecht war eine Tendenz zu einem signifikant verlängerten Überleben des weiblichen Geschlechts auszumachen (HR: 0,58; KI: 0,31-1,10; $p = 0,093$).

Mismatch Anzahl	Univariate Analyse			Multivariate Analyse		
	HR	KI	p -Wert	HR	KI	p -Wert
1	0,86	0,42-1,79	0,695	0,80	0,38-1,66	0,544
2	1,05	0,52-2,16	0,885	0,87	0,42-1,82	0,711
3	0,01	0,00-Inf	0,996	0,01	0,00-Inf	0,996
4	0,01	0,00-Inf	0,998	0,01	0,00-Inf	0,998

Tabelle 12: Ergebnisse der Cox-Regressionsanalyse zu HLA-A Mismatches und Patientenüberleben

4.2.5 Transplantatüberleben in Abhängigkeit von HLA-B Kompatibilität

HLA-B Mismatches	Fallzahl	Prozent	Transplantatüberleben (%)	Transplantatversagen (%)
0	66	13,2	53 (80,3)	13 (19,7)
1	147	29,3	119 (81,0)	28 (19,1)
2	267	53,2	213 (79,8)	54 (20,2)
3	21	4,2	19 (90,5)	2 (9,5)
4	1	0,2	1 (100,0)	0 (0,0)
Gesamt	502	100	405 (80,7)	97 (19,3)

Tabelle 13: HLA-B Mismatches und Transplantatüberleben

Es ließ sich zwar bei Betrachtung der Mismatch-Anzahlen 1 bis 3 eine leichte Abnahme im Transplantatüberleben von 80,3% bis 79,8% feststellen (Tab. 13), bei 3 und 4 Mismatches war das Transplantatüberleben mit 90,5% und 100% jedoch sogar höher als bei keinem Mismatch. In diesen Gruppen war die Fallzahl allerdings vergleichsweise viel geringer. Weder Pearson's Chi-Quadrat-Test ($p = 0,793$) noch der Fisher Exact Test ($p = 0,807$) ergab einen signifikanten Einfluss der Mismatch-Anzahl auf das Transplantatüberleben.

Bei der Ermittlung der Transplantatüberlebenszeiten in der Kaplan-Meier-Analyse betrug die Wahrscheinlichkeit eines funktionsfähigen Transplantats nach 5 Jahren für die Mismatch-Gruppen 0,1 und 2 jeweils 73,8%, 77,1% und 73,2% (Abb. 11). Für die Gruppe 3 ließ sich aufgrund kleiner Fallzahl nur eine 3-Jahres-Transplantatüberlebenswahrscheinlichkeit errechnen (90,5%). In der Gruppe mit 4 Mismatches ließ sich keine Wahrscheinlichkeit errechnen. Pearson's Chi-Quadrat-Test zeigte keine signifikanten Unterschiede der Transplantatüberlebenswahrscheinlichkeiten ($p = 0,874$).

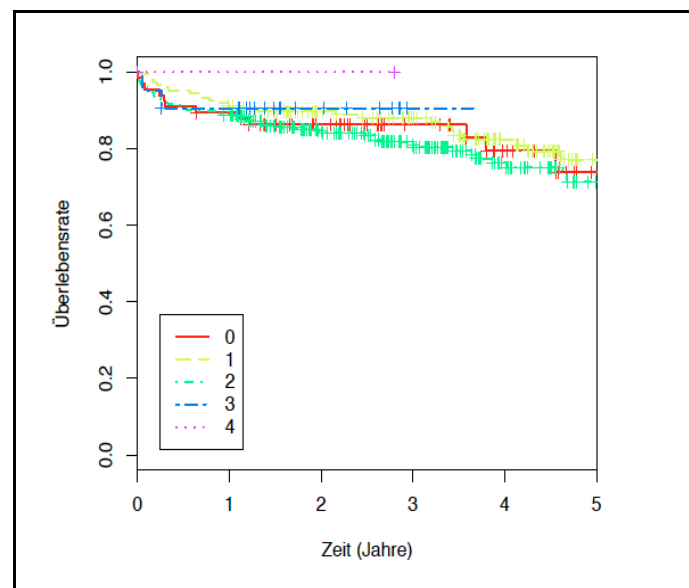


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zu Transplantatüberleben in Abhängigkeit von HLA-B Mismatches

Bei der Cox-Regression (Tab. 14) unter Adjustierung nach Alter und Geschlecht in der multivariaten Analyse zeigten sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede der Transplantatüberlebenszeiten. Hierbei zeigten weder das Alter (HR: 1,01; KI: 1,00-1,03; $p = 0,140$) noch das Geschlecht (HR: 0,73; KI: 0,48-1,10; $p = 0,132$) signifikante Auswirkungen.

Mismatch Anzahl	Univariate Analyse			Multivariate Analyse		
	HR	KI	<i>p</i> -Wert	HR	KI	<i>p</i> -Wert
1	0,85	0,44-1,65	0,643	0,83	0,43-1,60	0,573
2	1,05	0,57-1,92	0,886	1,04	0,57-1,92	0,892
3	0,68	0,15-3,02	0,610	0,61	0,14-2,71	0,514
4	0,01	0,00-Inf	0,996	0,01	0,00-Inf	0,996

Tabelle 14: Ergebnisse der Cox-Regressionsanalyse zu HLA-B Mismatches und Transplantatüberleben

4.2.6 Patientenüberleben in Abhängigkeit von HLA-B Kompatibilität

HLA-B Mismatches	Fallzahl	Prozent	Patientenüberleben (%)	Patiententod (%)
0	65	13,0	59 (90,8)	6 (9,2)
1	150	29,9	136 (90,7)	14 (9,3)
2	265	52,8	241 (90,9)	24 (9,1)
3	21	4,2	21 (100,0)	0 (0,0)
4	1	0,2	1 (100,0)	0 (0,0)
Gesamt	502	100,0	458 (91,2)	44 (8,8)

Tabelle 15: HLA-B Mismatches und Patientenüberleben

Für die Mismatch-Gruppen 1-3 betrug das Patientenüberleben jeweils ca. 91% (Tab.15). Bei einer Fallzahl von 1 betrug das Überleben bei 4 Mismatches 100,0%. Im Chi-Quadrat-Test nach Pearson ließ sich kein signifikanter Zusammenhang von der Anzahl an HLA-B Mismatches und Patientenüberleben nachweisen ($p = 0,695$). Der Fisher Exact Test zeigte ebenfalls keine signifikante Verknüpfung ($p = 0,656$).

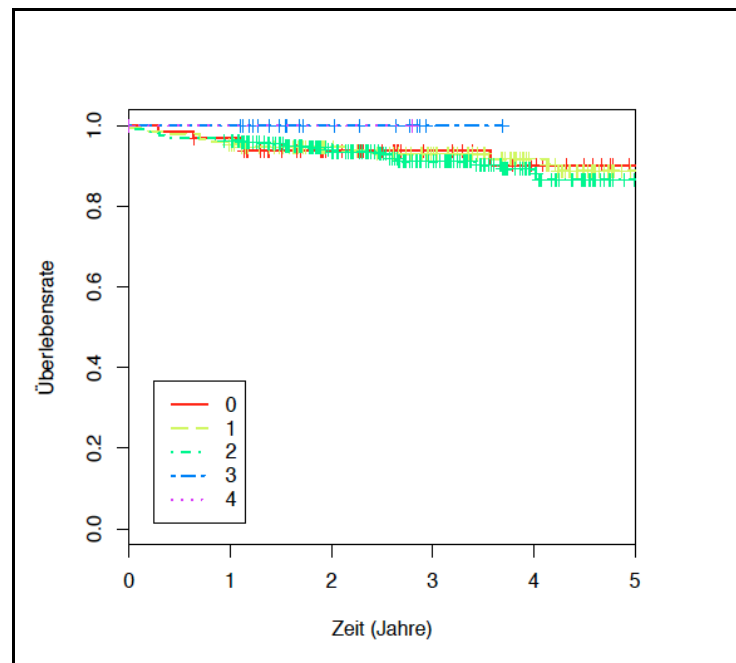


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zu Patientenüberleben in Abhängigkeit von HLA-B Mismatches

Unter Berücksichtigung der Überlebenszeiten betrug die Wahrscheinlichkeit des Überlebens nach 4 Jahren für die Mismatch Gruppen 0,1 und 2 jeweils 90,2%, 90,3%, und 86,7% (Abb. 12). In den Gruppen 3 und 4 ließen sich aufgrund kleiner Fallzahlen keine Wahrscheinlichkeiten

berechnen. Pearson's Chi-Quadrat-Test ergab keinen signifikanten Unterschied der Überlebenswahrscheinlichkeiten ($p = 0,835$).

In der univariaten- und multivariaten Analyse (Adjustierung nach Alter und Geschlecht) waren ebenfalls keine signifikanten Unterschiede der Transplantatüberlebenszeiten der Mismatch-Gruppen im Vergleich zu keinem Mismatch nachweisbar (Tab. 16). Hierbei war ein höheres Alter mit einem signifikant kürzeren Überleben verknüpft (HR: 1,03; KI: 1,01-1,06; $p = 0,010$). Das weibliche Geschlecht zeigte eine Tendenz zu einem signifikanten längeren Überleben gegenüber dem männlichen Geschlecht (HR: 0,57; KI: 0,30-1,08; $p = 0,082$).

Mismatch Anzahl	Univariate Analyse			Multivariate Analyse		
	HR	KI	<i>p</i> -Wert	HR	KI	<i>p</i> -Wert
1	0,89	0,34-2,32	0,810	0,81	0,31-2,15	0,678
2	0,96	0,39-2,61	0,934	0,91	0,30-2,25	0,843
3	0,01	0,00-Inf	0,995	0,01	0,00-Inf	0,995
4	0,01	0,00-Inf	0,999	0,01	0,00-Inf	0,999

Tabelle 16: Ergebnisse der Cox-Regressionsanalyse zu HLA-B Mismatches und Patientenüberleben

4.2.7 Transplantatüberleben in Abhängigkeit von HLA-DR Kompatibilität

HLA-DR Mismatches	Fallzahl	Prozent	Transplantatüberleben (%)	Transplantatversagen (%)
0	114	22,7	95 (83,3)	19 (16,7)
1	183	36,5	145 (79,2)	38 (20,8)
2	177	35,3	144 (81,4)	33 (18,6)
3	27	5,4	20 (74,1)	7 (25,9)
4	1	0,2	1 (100,0)	0 (0,0)
Gesamt	502	100,0	405 (80,7)	97 (19,3)

Tabelle 17: HLA-DR Mismatches und Transplantatüberleben

Das Transplantatüberleben nahm bei Betrachtung der Gruppen mit 0, 1 und 3 Mismatches zwar kontinuierlich ab, war allerdings bei 2 Mismatches höher als bei einem Mismatch und bei 4 Mismatches mit 100% (Fallzahl 1) am höchsten (Tab.17). Weder im Chi-Quadrat-Test nach

Pearson ($p = 0,771$) noch im Fisher Exact Test ($p = 0,712$) ließ sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang nachweisen.

In der Analyse der Transplantatüberlebenszeiten nach Kaplan.Meier (Abb. 13) waren die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten der Transplantate für die Mismatch-Gruppen 0, 1, und 2 jeweils 80,6%, 71,0%, und 72,4%. Für die Gruppe mit 3 Mismatches konnte nur eine 1-Jahres Transplantatüberlebenswahrscheinlichkeit ermittelt werden. In dieser Gruppe war eine Absenkung der Kurve innerhalb des ersten halben Jahres feststellbar, so dass die Überlebenswahrscheinlichkeiten der Transplantate für die Gruppen 0, 1, 2, und 3 nach einem Jahr 91,2%, 91,8%, 93,8% und 74,1% betragen. Für die Gruppe mit 4 HLA-DR Mismatches ließ sich aufgrund einer kleinen Fallzahl keine Wahrscheinlichkeit errechnen. In Pearson's Chi-Quadrat-Test ergab sich kein signifikanter Unterschied der Transplantatüberlebenswahrscheinlichkeiten ($p = 0,771$).

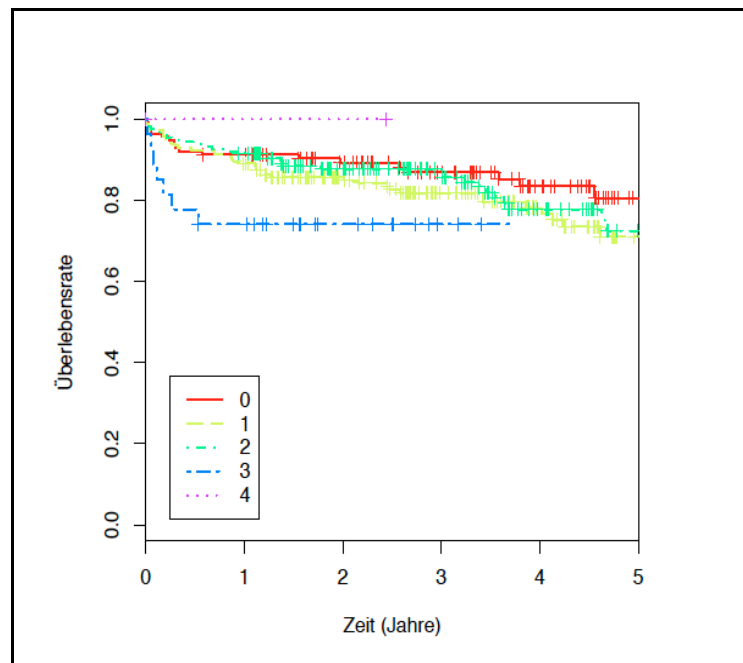


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve zu Transplantatüberleben in Abhängigkeit von HLA-DR Mismatches

Die Cox-Regression (Tab. 18) zeigte in der univariaten und in der multivariaten Analyse unter Adjustierung nach Alter und Geschlecht hingegen einen signifikanten Unterschied in der Transplantatüberlebenszeit von 3 Mismatches im Vergleich zu keinem Mismatch. Es ergab sich jeweils ein mehr als 2,5-faches Risiko, ein Transplantatversagen zu erleiden. Hierbei hatten weder das Alter (HR: 1,01; KI: 1,00-1,03; $p = 0,137$) noch das Geschlecht (HR: 0,72; KI: 0,47-1,09; $p = 0,118$) signifikante Auswirkungen auf die Transplantatüberlebenszeit.

Mismatch Anzahl	Univariate Analyse			Multivariate Analyse		
	HR	KI	<i>p</i> -Wert	HR	KI	<i>p</i> -Wert
1	1,36	0,78-2,36	0,275	1,36	0,78-2,37	0,2823
2	1,21	0,69-2,13	0,510	1,17	0,66-2,07	0,5839
3	2,73	1,13-6,56	0,025	2,76	1,14-6,65	0,0238
4	0,01	0,00-Inf	0,994	0,01	0,00-Inf	0,9942

Tabelle 18: Ergebnisse der Cox-Regressionsanalyse zu HLA-DR Mismatches und Transplantatüberleben

4.2.8 Patientenüberleben in Abhängigkeit von HLA-DR Kompatibilität

HLA-DR Mismatches	Fallzahl	Prozent	Patientenüberleben (%)	Patiententod (%)
0	113	22,5	103 (91,2)	10 (8,9)
1	182	36,3	162 (89,0)	20 (11,0)
2	178	35,5	166 (93,3)	12 (6,7)
3	28	5,6	26 (92,9)	2 (7,1)
4	1	0,2	1 (100,0)	0 (0,0)
Gesamt	502	100,0	458 (91,2)	44 (8,8)

Tabelle 19: HLA-DR Mismatches und Patientenüberleben

Im Patientenüberleben war eine Abnahme von 91,2% bei keinem Mismatch auf 89,0% bei einem Mismatch zu bemerken (Tab. 19). Bei 3 Mismatches war das Überleben jedoch wieder über 92%. Weder im Chi-Quadrat-Test nach Pearson ($p = 0,694$) noch im Fisher Exact Test ($p = 0,601$) ließ sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Anzahl an HLA-DR Mismatches und Patientenüberleben nachweisen.

Die Berechnung der Überlebenszeiten ergab 4-Jahres Überlebenswahrscheinlichkeiten für die Mismatch-Gruppen 0, 1 und 2 von jeweils 91,1%, 84,2%, und 90,2% (Abb. 14). Für die Mismatch-Gruppe 3 konnte lediglich eine 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit errechnet werden (92,6%). Für 4 HLA-DR Mismatches ließ sich aufgrund der geringen Fallzahl keine Überlebenswahrscheinlichkeit ermitteln. Mit Pearson's Chi-Quadrat-Test ergab sich kein signifikanter Unterschied der Überlebenswahrscheinlichkeiten ($p = 0,224$).

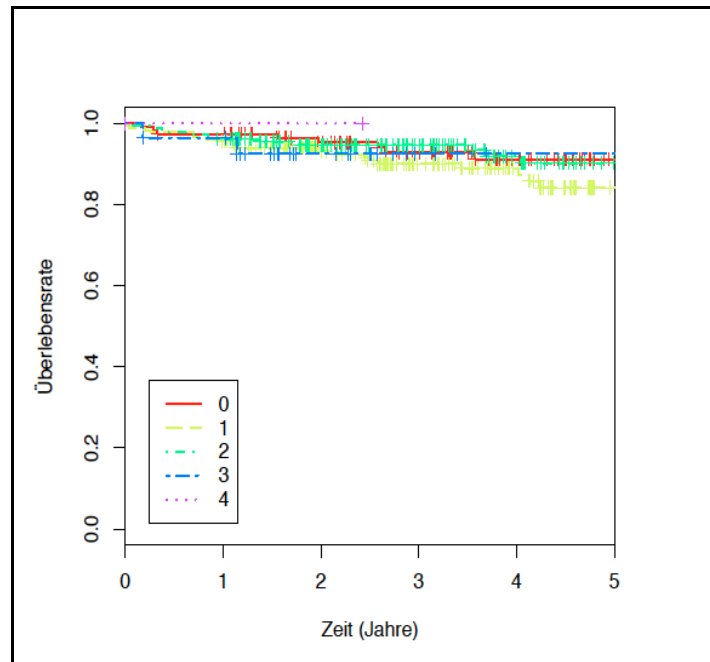


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven Patientenüberleben in Abhängigkeit von HLA-DR Mismatches

In der Regressionsanalyse nach Cox (Tab. 20) unter Adjustierung nach Alter und Geschlecht in der multivariaten Analyse waren ebenfalls keine signifikanten Unterschiede der Transplantatüberlebenszeiten nachweisbar. Ein höheres Alter hing hierbei auf signifikante Weise mit verkürzter Lebenszeit zusammen (HR: 1,03; KI: 1,01-1,06; $p = 0,009$). Für das weibliche Geschlecht war im Vergleich zum männlichen Geschlecht eine Tendenz zu signifikant verlängertem Überleben feststellbar (HR: 0,56; KI: 0,29-1,06; $p = 0,074$).

Mismatch Anzahl	Univariate Analyse			Multivariate Analyse		
	HR	KI	p -Wert	HR	KI	p -Wert
1	1,31	0,61-2,79	0,492	1,25	0,58-2,70	0,566
2	0,78	0,34-1,82	0,567	0,70	0,30-1,63	0,407
3	1,23	0,27-5,66	0,792	1,07	0,23-4,96	0,932
4	0,01	0,00-Inf	0,996	0,01	0,00-Inf	0,996

Tabelle 20: Ergebnisse der Cox-Regressionsanalyse zu HLA-DR Mismatches und Patientenüberleben

4.2.9 Transplantatüberleben in Abhängigkeit von HLA-A, -B und -DR

Kompatibilität

Tabelle 21 zeigt, dass bei der vergleichenden Betrachtung des Transplantatüberlebens der Mismatch Gruppen 0 bis 8 keine übergreifende Tendenz der Zu- oder Abnahme in Abhängigkeit

von Mismatch-Anzahl festgestellt werden konnte. Darüber hinaus wies die Gruppe mit keinem Mismatch mit lediglich 69,6% die geringste Transplantatüberlebenswahrscheinlichkeit auf. Im Chi-Quadrat-Test nach Pearson ließ sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Anzahl an Mismatches und Transplantatüberleben nachweisen ($p = 0,617$).

HLA-A, -B und -DR Mismatches	Fallzahl	Prozent	Transplantatüberleben (%)	Transplantatversagen (%)
0	23	4,6	16 (69,6)	7 (30,4)
1	33	6,6	28 (84,9)	5 (15,2)
2	54	10,8	48 (88,9)	6 (11,1)
3	95	18,9	73 (76,8)	22 (23,2)
4	121	24,1	96 (79,3)	25 (20,7)
5	108	21,5	89 (82,4)	19 (17,6)
6	46	9,2	38 (82,6)	8 (17,4)
7	15	3,0	12 (80,0)	3 (20,0)
8	7	1,4	5 (71,4)	2 (28,6)
Gesamt	502	100	405 (80,7)	97 (19,3)

Tabelle 21: Transplantatüberleben in Abhängigkeit von HLA-A, -B und -DR Kompatibilität

In der Cox-Regression (Adjustierung nach Alter und Geschlecht bei der multivariaten Analyse) waren ebenfalls keine signifikanten Unterschiede in den Transplantatüberlebenszeiten der Mismatch Gruppen 1-8 im Vergleich mit keinem Mismatch nachweisbar (Tab. 22). Bei 2 Mismatches war allerdings eine Tendenz zu einem signifikant längeren Überleben gegenüber keinem Mismatch erkennbar. Hierbei blieben die Adjustierungsfaktoren Alter (HR: 1,01; KI: 1,00-1,03; $p = 0,131$) und Geschlecht (HR: 0,77; KI: 0,51-1,18; $p = 0,230$) ohne signifikante Auswirkungen.

Mismatch Anzahl	Univariate Analyse			Multivariate Analyse		
	HR	KI	p-Wert	HR	KI	p-Wert
1	0,43	0,13-1,34	0,144	0,46	0,15-1,45	0,184
2	0,33	0,11-1,00	0,050	0,36	0,12-1,08	0,068
3	0,68	0,29-1,60	0,383	0,72	0,31-1,70	0,457
4	0,68	0,29-1,56	0,369	0,71	0,30-1,65	0,424
5	0,54	0,23-1,30	0,172	0,56	0,23-1,33	0,189
6	0,67	0,24-1,84	0,433	0,63	0,23-1,76	0,378
7	1,02	0,26-3,96	0,979	1,03	0,26-4,00	0,968
8	1,50	0,31-7,25	0,616	1,40	0,29-6,82	0,675

Tabelle 22: Ergebnisse der Cox-Regressionsanalyse zu HLA-A, -B und -DR Mismatches und Transplantatüberleben

4.2.9 Patientenüberleben in Abhängigkeit von HLA-A, -B und -DR Kompatibilität

HLA A-, B- und DR Mismatches	Anzahl	Prozent	Patientenüberleben (%)	Patiententod (%)
0	22	4,4	20 (90,9)	2 (9,1)
1	34	6,8	31 (91,2)	3 (8,8)
2	54	10,8	50 (92,6)	4 (7,4)
3	93	18,5	85 (91,4)	8 (8,6)
4	123	24,5	106 (86,2)	17 (13,9)
5	107	21,3	100 (93,5)	7 (6,5)
6	48	9,6	45 (93,8)	3 (6,3)
7	14	2,8	14 (100,0)	0 (0,0)
8	7	1,4	7 (100,0)	0 (0,0)
Gesamt	502	100,0	458 (91,2)	44 (8,8)

Tabelle 23: HLA-A, -B, und -DR Mismatches und Patientenüberleben

Tabelle 23 zeigt, dass die Überlebensraten der Mismatch Gruppen 0-6, mit Ausnahme von der Gruppe mit 4 Mismatches (86,2%), zwischen 90% und 95% liegen. Im Chi-Quadrat-Test nach Pearson ergab sich kein signifikanter Zusammenhang der Mismatch-Anzahl mit dem Patientenüberleben ($p = 0,559$).

Die Cox-Regression (bei Adjustierung nach Geschlecht und Alter in der multivariaten Analyse) ergab keinen signifikanten Zusammenhang der Mismatch- Anzahl mit Patientenüberlebenszeit (Tab. 24). Hierbei hing ein höheres Alter mit einem signifikant verkürzten Überleben zusammen (HR: 1,04; KI: 1,01-1,07; $p = 0,003$). Für das weibliche Geschlecht ließ sich im Vergleich zum männlichen Geschlecht eine Tendenz zu einem signifikant verlängerten Überleben feststellen (HR: 0,56; KI: 0,30-1,07; $p = 0,081$).

Mismatch Anzahl	Univariate Analyse			Multivariate Analyse		
	HR	KI	<i>p</i> -Wert	HR	KI	<i>p</i> -Wert
1	0,90	0,15-5,41	0,912	1,07	0,18-6,40	0,944
2	0,76	0,14-4,13	0,746	0,88	0,16-4,86	0,887
3	0,82	0,17-3,87	0,801	0,95	0,20-4,47	0,943
4	1,54	0,35-6,66	0,566	1,74	0,40-7,61	0,462
5	0,66	0,14-3,19	0,605	0,64	0,13-3,10	0,578
6	0,78	0,13-4,66	0,783	0,61	0,10-3,69	0,589
7	0,01	0,00-Inf	0,996	0,01	0,00-Inf	0,996
8	0,01	0,00-Inf	0,997	0,01	0,00-Inf	0,997

Tabelle 24: Ergebnisse der Cox-Regressionsanalyse zu HLA-A, -B und -DR Mismatches und Patientenüberleben

4.3 Präformierte Antikörper

4.3.1 Transplantatüberleben in Abhängigkeit von Peak-PRA

Der Peak-PRA war nicht normalverteilt ($p < 0,001$). Die 368 Patienten mit am Stichtag funktionstüchtigem Organ wiesen einen signifikant niedrigeren medianen Prozentsatz an Peak-PRA auf [7,3 (0-2)] als die Patienten mit am Stichtag versagenden Organen [12,4 (0-5); $p = 0,029$]. In der ROC Analyse (Abb. 15) ließ sich die höchste Trennschärfe bei 0% Peak-PRA feststellen.

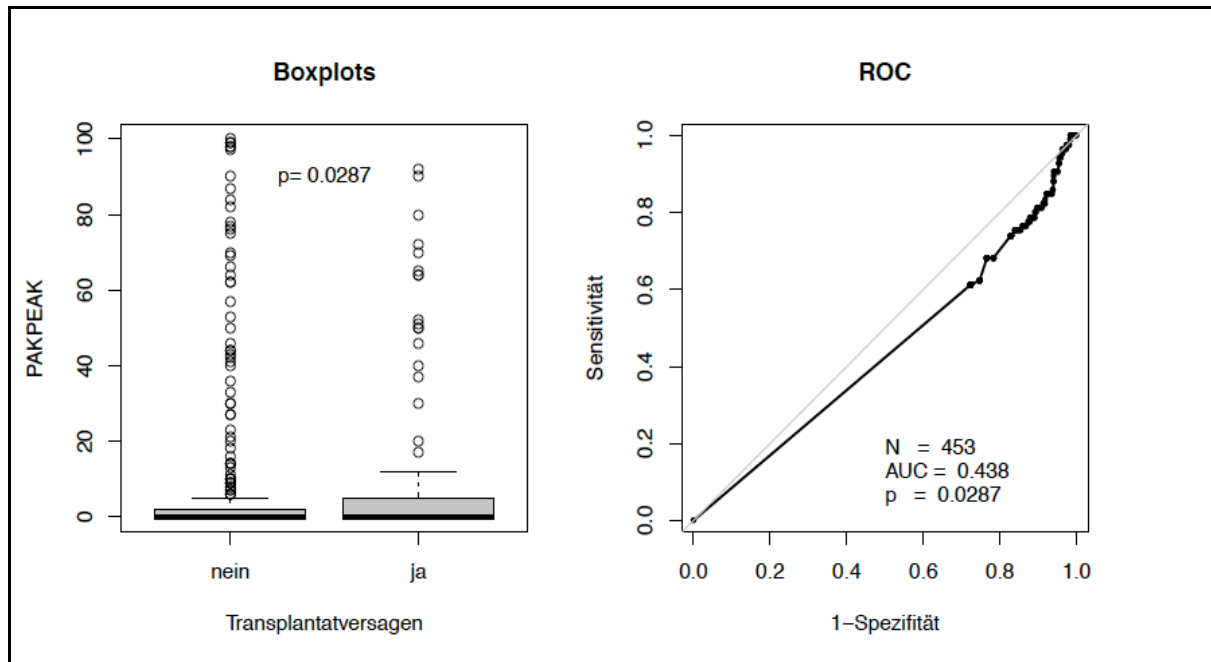


Abbildung 15: Kastengraphik und Grenzwertoptimierungskurve zu Prozent Peak-PRA und Transplantatüberleben; PAKPEAK: Präformierte Antikörper Peak (in Prozent)

Bei Adjustierung nach Geschlecht nach Cox (Regressionsanalyse) war ein signifikanter Unterschied in der Transplantatüberlebenszeit nachweisbar (HR: 1,01; KI: 0,44-1,08 $p = 0,035$). Das Geschlecht blieb hierbei ohne signifikante Auswirkung (HR: 0,69; KI: 1,00-1,02; $p = 0,106$).

4.3.1.1 Transplantatüberleben in Abhängigkeit vom Immunisierungsstatus nach Peak-PRA

% Peak-PRA	Anzahl	Prozent	Transplantatüberleben (%)	Transplantatversagen (%)
≤10	384	84,8	319 (83,1)	65 (16,9)
≥ 10	69	15,2	49 (71,0)	20 (29,0)

Tabelle 25: Prozent Peak-PRA und Transplantatüberleben

Bei einem mit 83,1% in der nicht immunisierten Gruppe gegenüber 71,0% in der immunisierten Gruppe (Tab. 25) höheren Transplantatüberleben, ergab sich im Chi-Quadrat-Test nach Pearson ein signifikanter Vorteil der nicht immunisierten Gruppe ($p = 0,028$). Das Verhältnis von Transplantatüberleben und -versagen der beiden Gruppen im Vergleich wird in folgendem Balkendiagramm (Abb. 16) verdeutlicht:

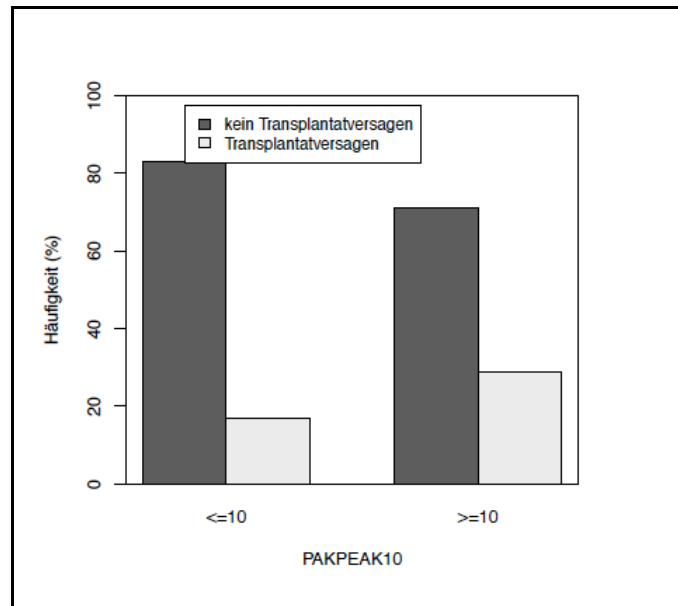


Abbildung 16: Balkendiagramm zu Transplantatüberleben in Abhängigkeit von Immunisierungsstatus nach Prozent Peak-PRA

Die Betrachtung der Transplantatüberlebenszeiten in der Kaplan-Meier-Analyse (Abb.17) lässt bis zu 3 Jahren einen ähnlichen Verlauf der Kurven erkennen. Danach ist eine deutliche Absenkung der Kurve der immunisierten Gruppe auf eine Transplantatüberlebenswahrscheinlichkeit von 59,3% nach 5 Jahren gegenüber 78,9% bei der nicht immunisierten Gruppe feststellbar. Im Chi-Quadrat-Test nach Pearson stellte sich der Unterschied der Transplantatüberlebenswahrscheinlichkeiten als signifikant heraus ($p = 0,035$).

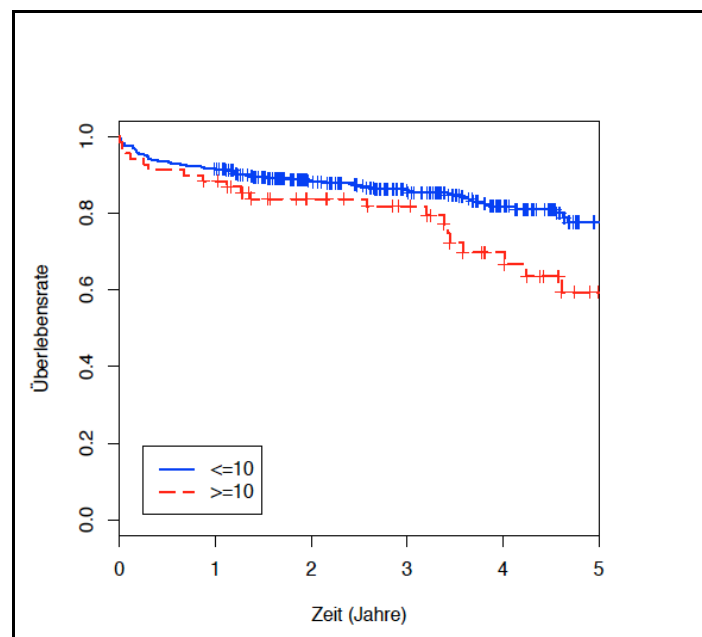


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven zu Transplantatüberleben in Abhängigkeit von Immunisierungsstatus nach Prozent Peak-PRA

Sowohl die univariate Analyse (HR 1,71; KI 1,03-2,82; $p = 0,037$), als auch die multivariate Analyse (Cox-Regression) bei Adjustierung nach Empfängeralter und Geschlecht (HR: 1,86; KI: 1,12-3,09; $p = 0,016$) zeigte eine signifikant längere Transplantatüberlebenszeit der nicht-immunisierten Gruppe. Die immunisierte Gruppe hatte jeweils ein höher als anderthalbfaches Risiko, Transplantatversagen zu erleiden. Ein höheres Alter wies hierbei eine Tendenz zu einem signifikant verkürztem Transplantatüberleben auf (HR: 1,02; KI: 1,00-1,03; $p = 0,056$), während das Geschlecht keinen signifikanten Einfluss auf die Transplantatüberlebenszeit ausübte (HR: 0,70; KI: 0,45-1,09; $p = 0,112$).

4.3.2 Patientenüberleben in Abhängigkeit von Peak-Prozent präformierter Antikörper

Die 417 am Stichtage lebenden Patienten hatten nach dem MWU-Test keinen signifikant unterschiedlichen medianen Prozentsatz Peak-PRA [0,0 (0,0-2,0)] im Vergleich zu den 38 am Stichtag verstorbenen Patienten [0,0 (0,0- 2,0); $p = 0,575$]. In der ROC-Analyse ergab sich die höchste Trennschärfe bei 0%.

Nach Adjustierung für Geschlecht nach Cox war kein signifikanter Unterschied in der Überlebenszeit vorhanden (HR: 1,00; KI: 0,99-1,02; $p = 0,788$). Dabei hing ein höheres Alter auf signifikante Weise mit verkürztem Überleben zusammen (HR:1,04; KI: 1,01-1,08; $p = 0,008$), während das Geschlecht keine signifikante Auswirkung zeigte (HR: 0,62; KI: 0,31-1,21; $p = 0,159$).

4.3.3 Transplantatüberleben in Abhängigkeit von Prozent aktueller präformierter Antikörper

Der aktuelle PRA zeigte keine Normalverteilung ($p < 0,001$). Die 85 Patienten mit Transplantatversagen am Stichtag hatten nach dem MWU-Test einen nicht signifikant höheren medianen Prozentsatz des Aktuellen PRA [2,6 (0,0-0,0)] als die 368 Patienten mit Transplantatüberleben [2,2 (0,0-0,0); $p = 0,237$].

Im Regressionsmodell nach Cox konnte bei Adjustierung nach Empfänger Geschlecht kein signifikanter Zusammenhang des aktuellen PRA mit der Transplantatüberlebenszeit gefunden werden (HR: 1,01; KI: 0,99-1,03; $P=0,574$). Hierbei ergab sich kein signifikanter Einfluss des Geschlechtes auf das Transplantatüberleben (HR: 0,73; KI: 0,46-1,14; $P=0,165$).

4.3.4 Patientenüberleben in Abhängigkeit von Prozent aktueller präformierter Antikörper

Die 38 am Stichtag verstorbenen Patienten hatten nach dem MWU-Test einen nicht signifikant unterschiedlichen medianen Prozentsatz des aktuellen PRA [0,0 (0,0-0,0)] gegenüber den 417 lebenden Patienten [0,0 (0,0-0,0); $p = 0,433$].

Bei Angleichung nach Empfängergeschlecht (Cox-Regression) konnte kein signifikanter Zusammenhang von aktuellem PRA mit der Überlebenszeit gefunden werden (HR: 0,97; KI 0,91-1,04; $p = 0,435$). Hierbei blieb auch das Empfängergeschlecht ohne signifikante Auswirkung (HR: 0,67; KI 0,34-1,31; $p = 0,242$).

4.4 AB-O Blutgruppenkompatibilität

4.4.1 Transplantatüberleben in Abhängigkeit von Blutgruppenkompatibilität

AB-O Kompatibilität	Gesamt (%)	Transplantatüberleben (%)	Transplantatversagen (%)
Ja	439 (90,0)	355 (80,9)	84 (19,1)
Nein	49 (10,0)	41 (83,7)	8 (16,3)

Tabelle 26: Transplantatüberleben in Abhängigkeit von Blutgruppenkompatibilität

Den Daten aus Tabelle 26 ist zu entnehmen, dass die Patienten mit blutgruppenkompatiblen Spenderorgan am Stichtag mit 80,9% ein geringeres Transplantatüberleben aufwiesen als Patienten mit blutgruppeninkompatiblen Spenderorgan (83,7%). Im Chi-Quadrat-Test nach Pearson war dieser Unterschied nicht signifikant ($p = 0,776$).

Die Ermittlung der Transplantatüberlebenszeiten ergab in der Kaplan-Meier-Analyse (Abb. 18) für die Patienten mit AB-O kompatiblen Organ eine 4-Jahres-Transplantatüberlebenswahrscheinlichkeit von 79,9% gegenüber 78,5% für die Patienten mit AB-0 inkompatiblen Spenderorgan. Hierbei wurde im Chi-Quadrat-Test nach Pearson kein signifikanter Unterschied errechnet ($p = 0,713$).

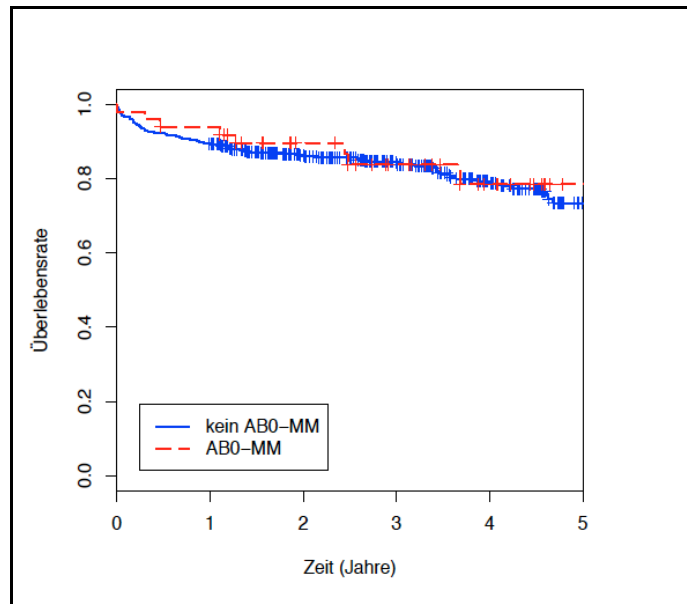


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven zu Transplantatüberleben in Abhängigkeit von Blutgruppenkompatibilität

Die Cox-Regressionsanalyse ergab sowohl in der univariaten Analyse (HR: 0,87; KI: 0,42-1,80; $p = 0,713$), als auch in der multivariaten Analyse bei Adjustierung nach Empfängeralter und Geschlecht (HR: 0,87; KI: 0,42-1,80; $p = 0,715$) keinen signifikanten Unterschied in der Transplantationsüberlebenszeit in zwischen AB-0 kompatiblen- und AB-0 inkompatiblen Transplantaten. Die Adjustierungsfaktoren Alter (HR: 1,01; KI: 1,00-1,03; $p = 0,145$) und Geschlecht (HR: 0,73; KI: 0,48-1,11; $p = 0,144$) hatten ebenfalls keine signifikanten Auswirkungen auf die Transplantatüberlebenszeit.

4.4.2 Patientenüberleben in Abhängigkeit von Blutgruppenkompatibilität

AB-O Kompatibilität	Gesamt (%)	Patientenüberleben (%)	Patiententod (%)
Ja	441 (90,2)	403 (91,4)	38 (8,6)
Nein	48 (9,8)	44 (91,7)	4 (8,3)

Tabelle 27: Patientenüberleben und Blutgruppenkompatibilität

Wie die Daten aus Tabelle 27 zeigen, wiesen die Empfänger von AB-0 inkompatiblen Nieren mit 91,7% ein höheres Überleben auf als Patienten mit AB-0 kompatibler Spenderniere (91,4). Im Chi-Quadrat-Test nach Pearson konnte jedoch kein signifikanter Unterschied ermittelt werden ($p = 1,000$).

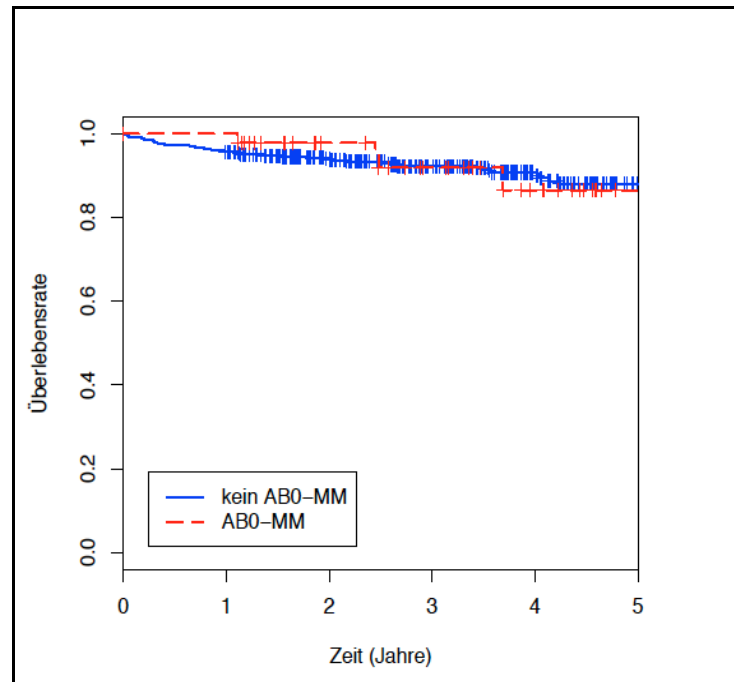


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve zu Patientenüberleben in Abhängigkeit von Blutgruppenkompatibilität

Bei der Analyse der Überlebenszeiten nach Kaplan-Meier (Abb. 19) war trotz nur unwesentlich differierender Kurvenverläufe mit 88,0% eine höhere 4-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit der blutgruppenkompatiblen Gruppe gegenüber der blutgruppeninkompatiblen Gruppe (86,5%) ersichtlich. Mit dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson war kein signifikanter Unterschied festzustellen ($p = 0,951$).

Die Regressionsanalyse nach Cox ergab sowohl in der univariaten Analyse (HR: 0,97; KI: 0,35-2,71; $p = 0,951$), als auch in der multivariaten Analyse unter Adjustierung nach Alter und Geschlecht (HR: 0,95; KI: 0,34-2,66; $p = 0,918$) keinen signifikanten Zusammenhang von Blutgruppenkompatibilität und Überlebenszeit. Hierbei war ein höheres Alter signifikant mit verkürzter Lebenszeit verknüpft (HR: 1,03; KI: 1,01-1,06; $p = 0,015$), während das Geschlecht ohne signifikante Auswirkung auf die Überlebenszeit blieb (HR: 0,63; KI: 0,33-1,20; $p = 0,156$).

4.5 Cytomegalovirus - Match

4.5.1 Transplantatüberleben in Abhängigkeit von CMV-Match

CMV Kompatibilität	Gesamt (%)	Transplantatüberleben (%)	Transplantatversagen (%)
Ja	239 (52,5)	198 (82,5)	41 (17,2)
Nein	216 (47,5)	172 (79,6)	44 (20,4)

Tabelle 28: Transplantatüberleben und CMV-Match

Tabelle 28 zeigt, dass Patienten mit CMV kompatiblen Spenderorganen mit 82,5% ein höheres Transplantatüberleben als Patienten mit CMV inkompatiblen Spenderorganen aufwiesen (79,6%). Dieser Unterschied war im Chi-Quadrat-Test nach Pearson jedoch nicht signifikant ($p = 0,448$).

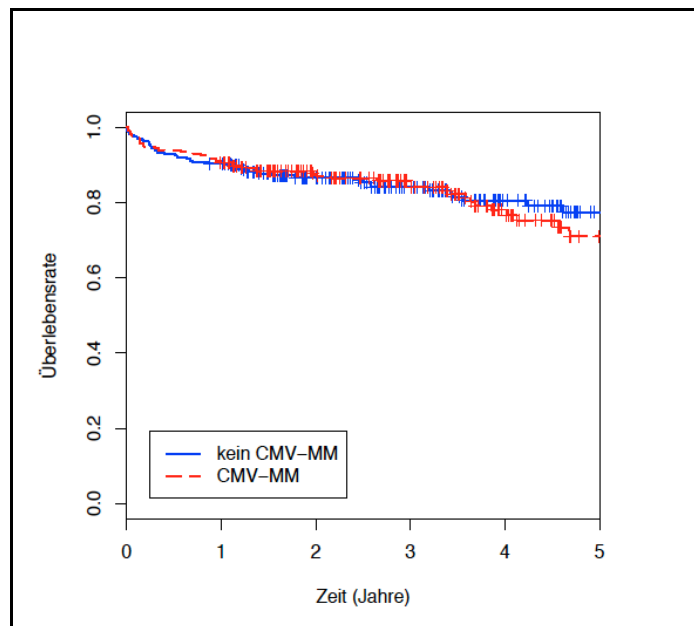


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven zu Transplantatüberleben in Abhängigkeit von CMV-Match

Die Kaplan-Meier-Analyse (Abb. 20) lässt eine etwas höhere, aber nach Pearson's Chi-Quadrat-Test nicht signifikant unterschiedliche 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit der Transplantate von CMV-kompatiblen Spendern (77,5%) gegenüber den Transplantaten von CMV-inkompatiblen Spendern erkennen (71,1%; $p = 0,459$).

In der Cox-Regressionsanalyse ließ sich sowohl in der univariaten Analyse (HR: 1,18; KI: 0,77-1,80; $p = 0,457$), als auch in der multivariaten Analyse bei Adjustierung nach Alter und Geschlecht kein signifikanter Unterschied der Transplantatüberlebenszeiten ermitteln (HR: 1,14;

KI: 0,74-1,75; $p = 0,556$). Hierbei wies ein höheres Alter eine Tendenz zu verkürzter Transplantatfunktion auf (HR: 1,02; KI: 1,00-1,03; $p = 0,077$), während das Geschlecht keine signifikante Auswirkung auf die Transplantatüberlebenszeit zeigte (HR: 0,72; KI: 0,46-1,13; $p = 0,151$).

4.5.1 Patientenüberleben in Abhängigkeit von CMV-Match

CMV Kompatibilität	Gesamt (%)	Patientenüberleben (%)	Patiententod (%)
Ja	238 (52,2)	221 (92,9)	17 (7,1)
Nein	218 (47,8)	196 (89,9)	22 (10,1)

Tabelle 29: Patientenüberleben und CMV-Match

Tabelle 29 illustriert, dass Patienten mit CMV-Match am Stichtag mit 92% ein höheres Überleben zeigten als Patienten mit CMV-Mismatch (89,9%). Im Chi-Quadrat-Test nach Pearson war der Unterschied allerdings nicht signifikant ($p = 0,339$).

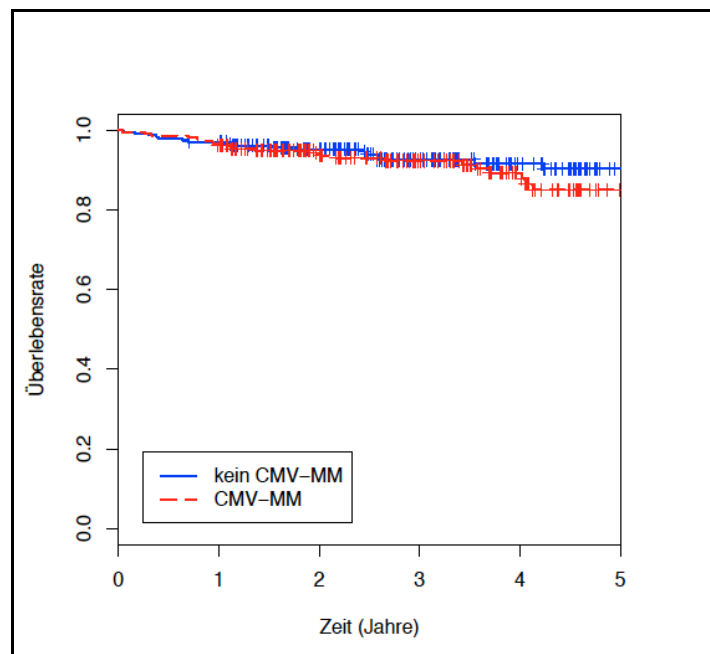


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven zu Patientenüberleben in Abhängigkeit von CMV-Match

Unter Berücksichtigung der Überlebenszeiten war in der Kaplan-Meier-Analyse (Abb. 21) eine leichte Abnahme der Überlebenswahrscheinlichkeit bei CMV-Mismatch ab 4 Jahren zu bemerken. Die Überlebenswahrscheinlichkeit betrug in der Gruppe mit übereinstimmender CMV-Serologie nach 5 Jahren 90,3% und in der Gruppe mit nicht übereinstimmender CMV Serologie

85,1%. Im Chi-Quadrat-Test nach Pearson ergab sich jedoch kein signifikanter Unterschied ($p = 0,294$).

Die Cox-Regressionsanalyse lieferte sowohl in der univariaten (HR: 1,40; KI: 0,74-2,64; $p = 0,297$) als auch in der multivariaten Analyse bei Adjustierung für Alter und Geschlecht (HR: 1,31; KI: 0,69-2,50; $p = 0,404$) keine signifikante Vorteile in der Überlebenszeit bei übereinstimmender oder nicht übereinstimmender CMV-Serologie. Hier wies ein höheres Alter eine Tendenz zu einem signifikant kürzeren Leben auf (HR: 1,04; KI: 1,01-1,06; $p = 0,009$), während das Geschlecht ohne signifikante Auswirkung auf die Überlebenszeit blieb (HR: 0,57; KI: 0,29-1,13; $p = 0,109$).

4.6 Kalte Ischämiezeit

Die durchschnittliche KIZ der 499 Patienten in Minuten betrug $618,1 \pm 359,6$, wobei der Median 600 (315,8-847,2) war. Es ergab sich keine Normalverteilung ($p < 0,001$).

4.6.1 Transplantatüberleben in Abhängigkeit von der kalten Ischämiezeit

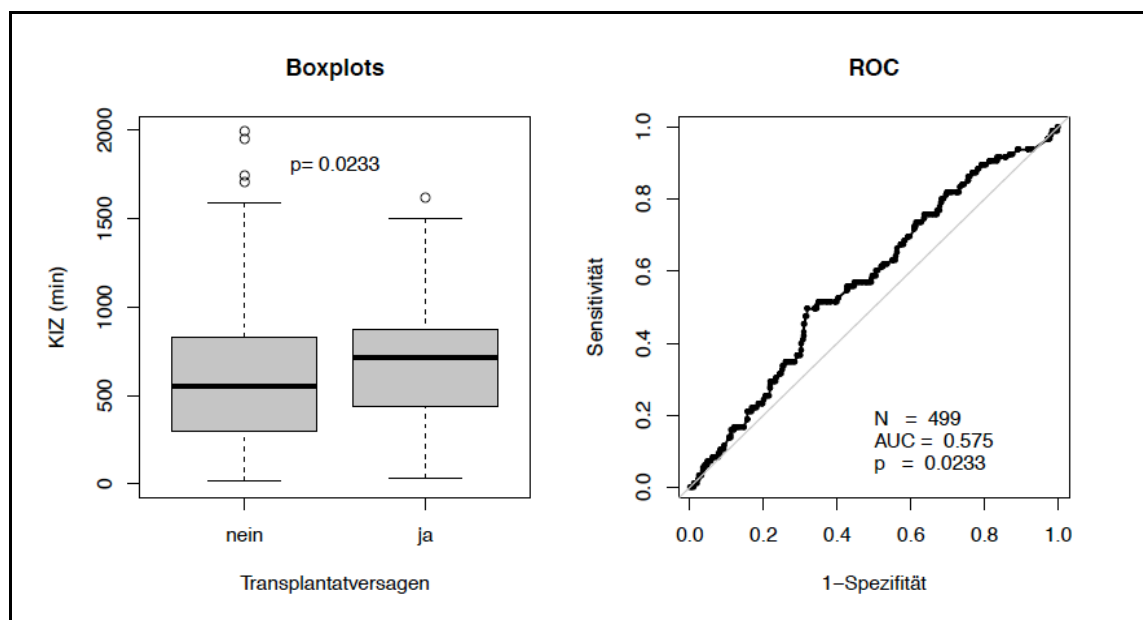


Abbildung 22: Kastengrafik und Grenzwertoptimierungskurve zu KIZ und Transplantatüberleben

Die mediane KIZ (in Minuten) der 404 Patienten mit Transplantatüberleben war mit 551,5 (300,0-826,2) nach dem MWU-Test signifikant kürzer als die bei Misserfolg der Transplantation

[712,0 (439,0-875,0); $p = 0,023$] (s. Tab. 30). In der ROC-Analyse ergab sich die höchste Trennschärfe bei 710 Minuten (Abb. 22).

In der Cox-Regressionsanalyse unter Adjustierung nach Empfänger-geschlecht wurde allerdings kein signifikanter Zusammenhang von erhöhter KIZ mit verkürzter Transplantatfunktion gefunden (HR: 1,00; KI: 0,99-1,00; $p = 0,105$). Hierbei blieb auch das Geschlecht ohne signifikante Auswirkung (HR: 0,75; KI: 0,50-1,14; $p = 0,177$).

4.6.2 Patientenüberleben in Abhängigkeit von der kalten Ischämiezeit

Die mediane KIZ (in Minuten) der 457 am 01.01.2007 lebenden Patienten war mit 585,0 (315,0-840,0) nach dem MWU-Test nicht signifikant kürzer als die der 42 verstorbenen Patienten [Median: 737,5 (487,5-909,0); $p = 0,076$] (s. Tab. 30), es ließ sich jedoch eine Tendenz feststellen. Die ROC Analyse (Abb. 23) ergab die höchste Trennschärfe bei einem Wert von 730 Minuten.

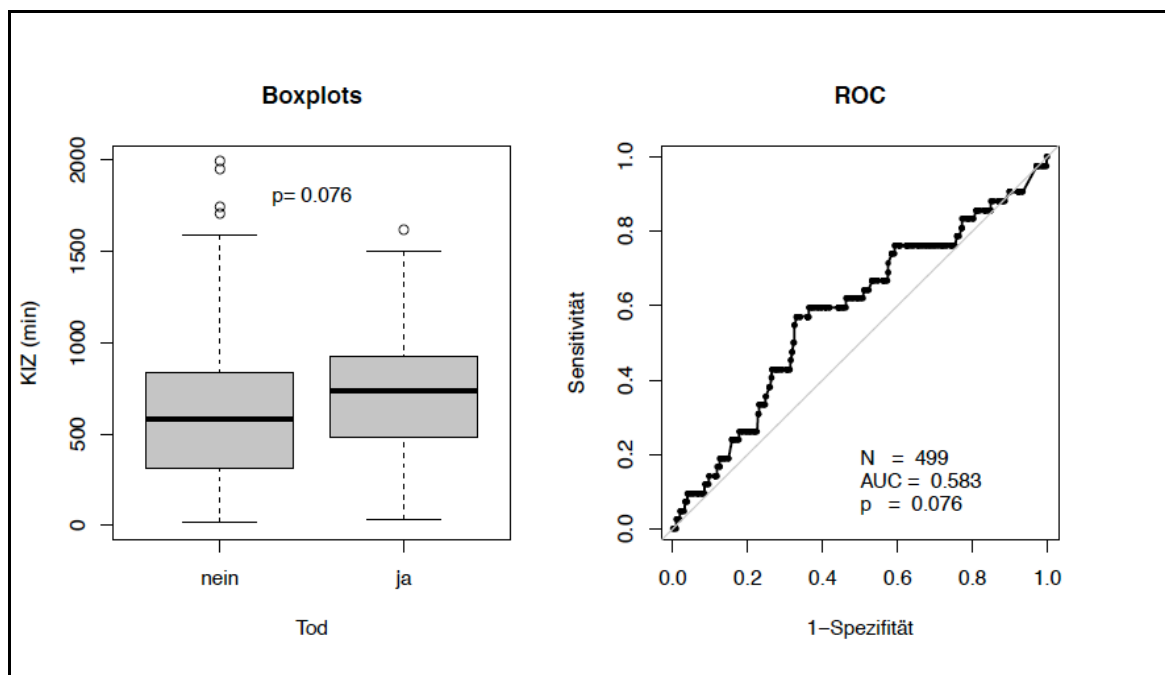


Abbildung 23: Kastengrafik und Grenzwertoptimierungskurve zu KIZ und Patientenüberleben

In der multivariaten Regressionsanalyse nach Cox unter Adjustierung nach Geschlecht ergab sich kein signifikanter Unterschied der Überlebenszeiten (HR: 1,00; KI: 0,99-1,00; $p = 0,153$). Hierbei übte auch das Geschlecht keinen signifikanten Einfluss auf die Patientenüberlebenszeit aus (HR: 0,60; KI: 0,32-1,14; $p = 0,118$).

4.6.3 Tabellarische Übersicht der kalten Ischämiezeiten bei Transplantat- und Patientenüberleben

	Gesamt	Tx-Erfolg	Tx-Versagen	Patientenüberleben	Patiententod
Anzahl der Patienten	499	404	95	457	42
Mittelwert (SD)	618,1 (359,6)	599,6 (362,1)	680,6 (348,9)	611,6 (358,7)	709,3 (384,9)
Median (IQR)	600,0 (531,4)	551,0 (526,2)	712,0 (436,0)	585,0 (525,0)	737,0 (421,5)
Minimum	15,0	15,0	32,0	15,0	32,0
Maximum	1992,0	1992,0	1588,0	1992,0	1620,0

Tabelle 30: Übersicht der kalten Ischämiezeiten in Minuten bei Transplantat- und Patientenüberleben

4.7 Perfusionsqualität

4.7.1 Transplantatüberleben in Abhängigkeit von Perfusionsqualität

Gruppe	Perfusionsqualität	Anzahl	Transplantatüberleben (Prozent)	Transplantatversagen (Prozent)
I	Sehr gut	423 (85,8)	343 (81,1)	80 (18,9)
II	Gut	60 (12,7)	50 (83,3)	10 (16,7)
III	Schlecht	10 (2,0)	7 (70,0)	3 (30,0)

Tabelle 31: Transplantatüberleben und Perfusionsqualität

Die für gut perfundiert erachteten Organe (Gruppe II) hatten mit 83,3% eine höhere Rate an Transplantatüberleben als die für sehr gut perfundiert erachteten Organe (81,1%, Gruppe I). Die als schlecht perfundiert eingestufteten Nieren (Gruppe III) hatten mit 70,0% das geringste Transplantatüberleben (Tab. 31). Im Chi-Quadrat-Test nach Pearson konnte mit einem p -Wert von 0,607 kein signifikanter Unterschied zwischen den drei Gruppen nachgewiesen werden.

Bei der Analyse der Transplantatüberlebenszeiten nach Kaplan-Meier (Abb. 24) ergab sich eine 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit der Transplantatnieren von jeweils 75,5% (Gruppe I), 70,7% (Gruppe II) und 60,0% (Gruppe III). Der Unterschied der

Transplantatüberlebenswahrscheinlichkeiten war nach Pearson's Chi-Quadrat-Test nicht signifikant ($p = 0,819$).

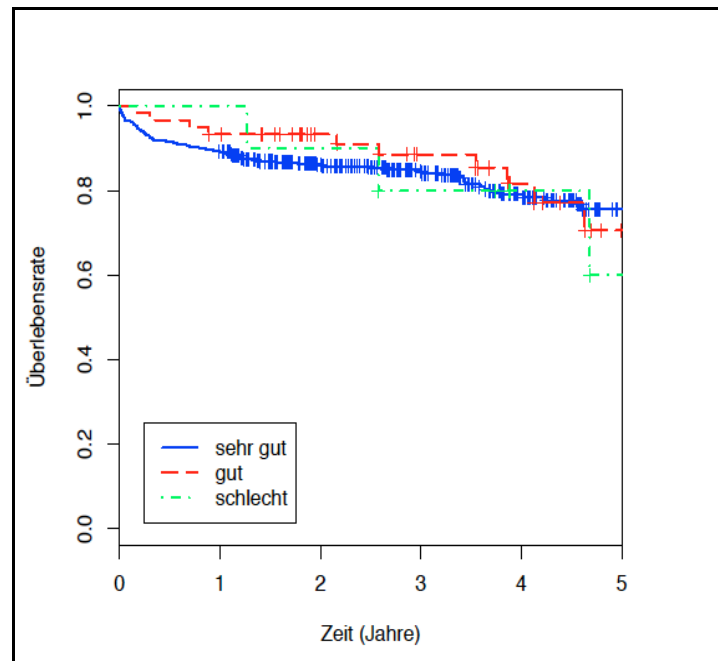


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven zu Transplantatüberleben in Abhängigkeit von Perfusionsqualität

In der Cox-Regressionsanalyse (Tab. 32) offenbarte sich sowohl in der univariaten Analyse als auch in der multivariaten Analyse bei Adjustierung nach Empfängeralter und Empfängergeschlecht keine signifikante Funktionsverkürzung der Transplantate der Gruppen II und III im Vergleich zu den Transplantaten von Gruppe I. Die Adjustierungsfaktoren Alter (HR: 1,01; KI: 1,00-1,03; $p = 0,100$) und Geschlecht (HR: 0,72; KI: 0,47-1,11; $p = 0,138$) zeigten ebenfalls keine signifikanten Auswirkungen auf die Transplantatüberlebenszeit.

Gruppe	Perfusionsqualität	Univariate Analyse			Multivariate Analyse		
		HR	KI	p -Wert	HR	KI	p -Wert
II	Gut	0,82	0,43-1,60	0,574	0,78	0,40-1,52	0,463
III	Schlecht	1,16	0,37-3,68	0,801	1,12	0,35-3,58	0,850

Tabelle 32: Ergebnisse der Cox-Regressionsanalyse zu Perfusionsqualität und Transplantatüberleben

4.7.2 Patientenüberleben in Abhängigkeit von Perfusionsqualität

Die Gruppe III zeigte mit 90,0% ein höheres Patientenüberleben als die Gruppe II (89,8%). Die Gruppe I zeigte mit 91,6% die höchste Überlebensrate (Tab. 33). Mit dem Chi-Quadrat-Test

nach Pearson konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den drei Gruppen nachgewiesen werden ($p = 0,842$).

Gruppe	Perfusionsqualität	Anzahl	Prozent	Patientenüberleben	Patiententod
				(Prozent)	(Prozent)
I	Sehr gut	423	85,9	389 (91,6)	34 (8,0)
II	Gut	59	12,0	53 (89,8)	6 (10,2)
III	Schlecht	10	2,0	9 (90,0)	1 (10,0)

Tabelle 33: Patientenüberleben und Perfusionsqualität

Unter Berücksichtigung der Überlebenszeiten hatte in der Kaplan-Meier-Analyse (Abb. 25) Gruppe I eine höhere 4-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit (90,1%) als Gruppe II (83,8%). Für Gruppe III konnte nur eine 3-Jahres Überlebenswahrscheinlichkeit errechnet werden (90,0%), allerdings war hier die Fallzahl mit 10 Patienten vergleichsweise gering. Der Unterschied der Überlebenswahrscheinlichkeiten war nach Pearson's Chi-Quadrat-Test nicht signifikant ($p = 0,864$).

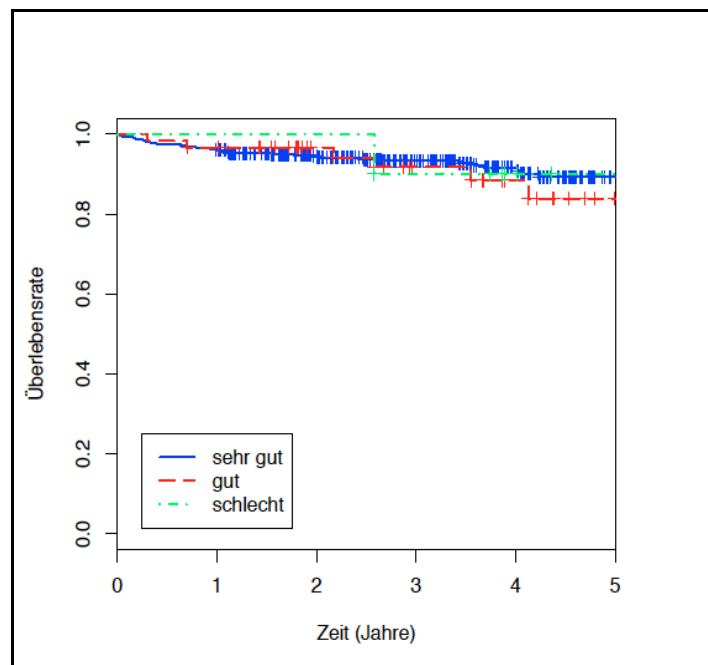


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven zu Patientenüberleben in Abhängigkeit von Perfusionsqualität

Auch die Cox-Regressionsanalyse (Tab. 34) ergab keine signifikanten Unterschiede in der Patientenüberlebenszeit von den Gruppen der als gut und schlecht perfundiert erachteten Transplantate im Vergleich zu den als sehr gut perfundiert erachteten Transplantaten. Hierbei

hing ein höheres Alter signifikant mit einem kürzeren Überleben zusammen (HR: 1,04; KI: 1,01-1,06; $p = 0,009$), während das Geschlecht ohne signifikante Auswirkung auf die Überlebenszeit blieb (HR: 0,58; KI: 0,30-1,14; $p = 0,113$).

Perfusionsqualität	Univariate Analyse			Multivariate Analyse		
	HR	KI	p -Wert	HR	KI	p -Wert
Gut	1,26	0,53-3,02	0,597	1,06	0,44-2,57	0,899
Schlecht	0,93	0,13-6,83	0,944	0,78	0,11-5,76	0,806

Tabelle 34: Ergebnisse der Cox-Regressionsanalyse zu Perfusionsqualität und Transplantatüberleben

4.8 Match nach Alter

4.8.1 Transplantatüberleben in Abhängigkeit von Match nach Alter

Für die Altersratio ergab sich keine Normalverteilung ($p < 0,001$). Die mediane Altersratio der 401 Patienten mit Transplantatüberleben [1,0 (0,8-1,2)] unterschied sich nach dem MWU-Test nicht signifikant von der medianen Altersratio der 91 Patienten mit Transplantatversagen [1,1 (0,9-1,3); $p = 0,960$]. Die ROC-Analyse ergab die höchste Trennschärfe bei einer Altersratio von 0,97.

Bei Adjustierung nach Geschlecht (Cox-Regression) war keine signifikante Assoziation von der Transplantatüberlebenszeit mit der Altersratio nachweisbar (HR: 0,72; KI: 0,48-1,07; $p = 0,100$). Hierbei übte das Geschlecht ebenfalls keinen signifikanten Einfluss auf die Transplantatüberlebenszeit aus (HR: 0,72; KI: 0,47-1,10; $p = 0,131$).

4.8.2 Patientenüberleben in Abhängigkeit von Match nach Alter

Die mediane Altersratio der 452 am Stichtag lebenden Patienten [1,0 (0,8-1,2)] unterschied sich nach dem MWU-Test nicht signifikant von der medianen Altersratio der 39 verstorbenen Patienten [1,1 (0,9-1,3); $p = 0,303$].

Unter Adjustierung nach Geschlecht in der Cox-Regressionsanalyse war keine signifikante Assoziation der Altersratio mit der Patientenüberlebenszeit nachweisbar (HR: 0,85; KI: 0,52-1,41; $p = 0,539$). Hierbei zeigte das Geschlecht eine Tendenz zu einem signifikant längeren

Überleben von weiblichen gegenüber männlichen Empfängern (HR: 0,54; KI: 0,27-1,06; $p = 0,074$).

4.9 Match nach Body Mass Index

4.9.1 Transplantatüberleben in Abhängigkeit von BMI-Match

Die BMI-Ratio zeigte keine Normalverteilung ($p < 0,001$). Die mediane BMI-Ratio der 370 Patienten mit am Stichtag funktionstüchtigen Organen [1,0 (0,8-1,1)] war nach dem MWU-Test nur unsignifikant höher als mediane Altersratio der 85 Patienten mit Transplantatversagen [0,9 (0,8-1,1); $p = 0,429$].

Bei Adjustierung nach Geschlecht in der Cox-Regression ergab sich keine signifikante Assoziation der BMI-Ratio mit der Transplantatüberlebenszeit (HR: 0,60; KI: 0,22-1,66; $p=0,327$). Hierbei übte das Geschlecht ebenfalls keinen signifikanten Einfluss auf die Transplantatüberlebenszeit aus (HR: 0,73; KI: 0,47-1,13; $p = 0,162$).

4.9.1.1 Transplantatüberleben in Abhängigkeit von Adipositas in Empfänger und Spender

Gruppe	BMI	Gesamt (%)	Transplantatüberleben (%)	Transplantatversagen (%)
1	ES<30	375 (82,4)	302 (80,5)	73 (19,5)
2	E<30, S≥30	34 (7,5)	28 (82,4)	6 (17,6)
3	E≥30, S<30	42 (9,2)	36 (85,7)	6 (14,3)
4	ES>30	4 (0,9)	4 (100,0)	0 (0,0)

Tabelle 35: Transplantatüberleben und Adipositas in Empfänger und Spender (E = Empfänger; S = Spender; ES = Empfänger und Spender)

Tabelle 35 zeigt, dass adipöse Empfänger von Organen normalgewichtiger Spender (Gruppe 3) mit 85,7% ein höheres Transplantatüberleben zeigten als normalgewichtige Empfänger von Organen adipöser Spender (82,4%, Gruppe 2) und normalgewichtige Empfänger von Organen normalgewichtiger Spender (80,5%, Gruppe 1). Die adipösen Empfänger von Organen adipöser Spender (Gruppe 4) zeigte das höchste Transplantatüberleben (100,0%), wenngleich die Fallzahl mit 4 vergleichsweise gering ausfiel. Im Chi-Quadrat-Test ($p = 0,653$) und im Fisher Exact Test

($p = 0,821$) konnten keine signifikanten Unterschiede im Transplantatüberleben zwischen den Gruppen nachgewiesen werden.

Bei der Begutachtung der Transplantatüberlebenszeiten in der Kaplan-Meier-Analyse (Abb. 26) war für Gruppe 1 eine Wahrscheinlichkeit des Transplantatüberlebens von 78,3%, für Gruppe 2 eine Wahrscheinlichkeit von 75,8% und für Gruppe 3 eine Wahrscheinlichkeit von 72,9% nachweisbar. Für Gruppe 4 ließ sich aufgrund geringer Fallzahl keine Wahrscheinlichkeit errechnen. Pearson's Chi-Quadrat-Test wies keine signifikanten Unterschiede in den Transplantatüberlebenswahrscheinlichkeiten auf ($p = 0,668$).

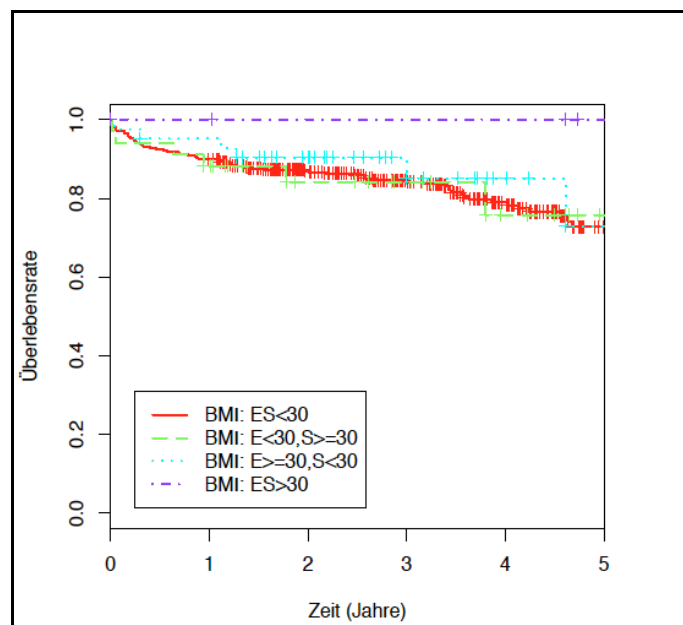


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven zu Transplantatüberleben in Abhängigkeit von Adipositas in Empfänger und Spender

Auch in der uni- und multivariaten Analyse nach Cox (Tab. 36) ergaben sich keine signifikanten Unterschiede der Transplantatüberlebenszeiten zwischen den Gruppen 2-3 im Vergleich zu Gruppe 1 (Paarungen nicht adipöser Empfänger und Spender).

Gruppe	BMI	Univariate Analyse			Multivariate Analyse		
		HR	KI	<i>p</i> -Wert	HR	KI	<i>p</i> -Wert
2	E<30, S≥30	1,02	0,44-2,36	0,958	1,07	0,46-2,46	0,877
3	E≥30, S<30	7,56	0,33-1,74	0,511	7,95	0,34-1,83	0,590
4	ES>30	1,07	0,00-Inf	0,996	1,03	0,00-Inf	0,996

Tabelle 36: Ergebnisse der Cox-Regressionsanalyse zu Transplantatüberleben in Abhängigkeit von Adipositas in Empfänger und Spender

4.9.2 Patientenüberleben in Abhängigkeit von BMI-Match

Die mediane BMI-Ratio der 419 am Stichtag lebenden Patienten [1,0 (0,8-1,1)] war nach dem MWU-Test nur unsignifikant höher als die mediane Altersratio der 35 verstorbenen Patienten [0,9 (0,8-1,0); $p = 0,218$].

Unter Adjustierung nach Geschlecht (Cox-Regression) war keine signifikante Assoziation der BMI-Ratio mit der Patientenüberlebenszeit nachweisbar (HR: 0,30; KI: 0,05-1,49; $p = 0,132$). Hierbei war eine Tendenz zu einem signifikant längeren Überleben des weiblichen Geschlechts gegenüber dem männlichen Geschlecht festzustellen (HR: 0,55; KI: 0,27-1,12; $p = 0,098$).

4.9.2.1 Patientenüberleben in Abhängigkeit von Adipositas in Empfänger und Spender

Gruppe	BMI	Gesamt (%)	Patientenüberleben (%)	Patiententod (%)
1	ES<30	374 (82,4)	344 (92,0)	30 (8,0)
2	E<30, S≥30	35 (7,7)	32 (91,4)	3 (8,6)
3	E≥30, S<30	41 (9,0)	39 (95,1)	2 (4,9)
4	ES>30	4 (0,9)	419 (92,3)	35 (7,7)

Tabelle 37: Patientenüberleben und Adipositas in Empfänger und Spender

Das Patientenüberleben der Gruppen 1-4 lag jeweils über 90% (Tab. 37), wobei die Gruppe der adipösen Empfänger nicht adipöser Spenderorgane (Gruppe 3) mit 95,1% das höchste Überleben aufwies. Weder im Chi-Quadrat-Test ($p = 0,829$) noch im Exakter Fischer-Test ($p = 0,875$) konnte ein signifikanter Unterschied im Überleben zwischen den Gruppen nachgewiesen werden.

Bei Betrachtung der Patientenüberlebenszeiten in der Kaplan-Meier-Analyse (Abb. 27) betrug die Wahrscheinlichkeit des Transplantatüberlebens nach einem Jahr 96,2%, für die Gruppe 1,

94,3% für die Gruppe 2 und 95,1% für die Gruppe 3. Der Chi-Quadrat-Test nach Pearson ergab keinen signifikanten Unterschied der Überlebenswahrscheinlichkeiten ($p = 0,815$). In der Gruppe 4 konnte aufgrund kleiner Fallzahl keine Überlebenswahrscheinlichkeit errechnet werden.

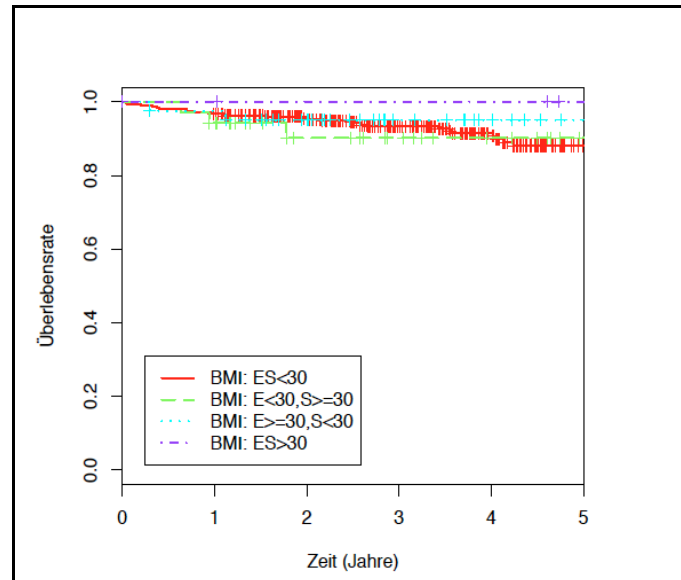


Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurven zu Patientenüberleben in Abhängigkeit von Adipositas in Empfänger und Spender

Auch in der Cox-Regression bei Adjustierung nach Empfängeralter und -geschlecht in der multivariaten Analyse (Tab. 38) waren keine signifikanten Unterschiede der Gruppen 2-3 im Vergleich zu Gruppe 1 feststellbar. Hierbei war ein höheres Alter signifikant mit einem kürzeren Überleben verbunden (HR: 1,04; KI: 1,01-1,07; $p = 0,007$), während das Geschlecht ohne signifikante Auswirkung auf das Patientenüberleben blieb (HR: 0,62; KI: 0,31-1,26; $p = 0,187$).

Gruppe	BMI	Univariate Analyse			Multivariate Analyse		
		HR	KI	p -Wert	HR	KI	p -Wert
2	E<30, S \geq 30	1,21	0,37-3,97	0,753	1,36	0,41-4,47	0,616
3	E \geq 30, S<30	0,64	0,15-2,69	0,543	0,70	0,17-2,94	0,627
4	ES>30	0,01	0,00-Inf	0,997	0,01	0,00-Inf	0,997

Tabelle 38: Ergebnisse der Cox-Regressionsanalyse zu Patientenüberleben in Abhängigkeit von Adipositas in Empfänger und Spender

4.10 Konservierungslösung

4.10.1 Transplantatüberleben in Abhängigkeit von Konservierungslösung

Konservierungslösung	Gesamt (%)	Transplantatüberleben	Transplantatversagen
HTK	319 (64,8)	264 (82,8)	55 (17,2)
UW	173 (35,2)	136 (78,6)	37 (21,4)

Tabelle 39: Transplantatüberleben in Abhängigkeit von Konservierungslösung

Tabelle 39 zeigt, dass in HTK-Lösung konservierte Organe mit 82,8% ein höheres Transplantatüberleben aufwiesen als in UW-Lösung konservierte Organe (78,6%). Der Chi-Quadrat-Test nach Pearson ergab jedoch keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,315$).

Hinsichtlich der Transplantatüberlebenszeiten war die Überlebenswahrscheinlichkeit der Transplantate in der Kaplan-Meier-Analyse (Abb. 28) nach 5 Jahren bei Verwendung von HTK-Lösung 75,5% und bei Verwendung von UW Lösung 74,7%. Mit dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson wurde kein signifikanter Unterschied in der Überlebenswahrscheinlichkeit der Transplantate festgestellt ($p = 0,982$).

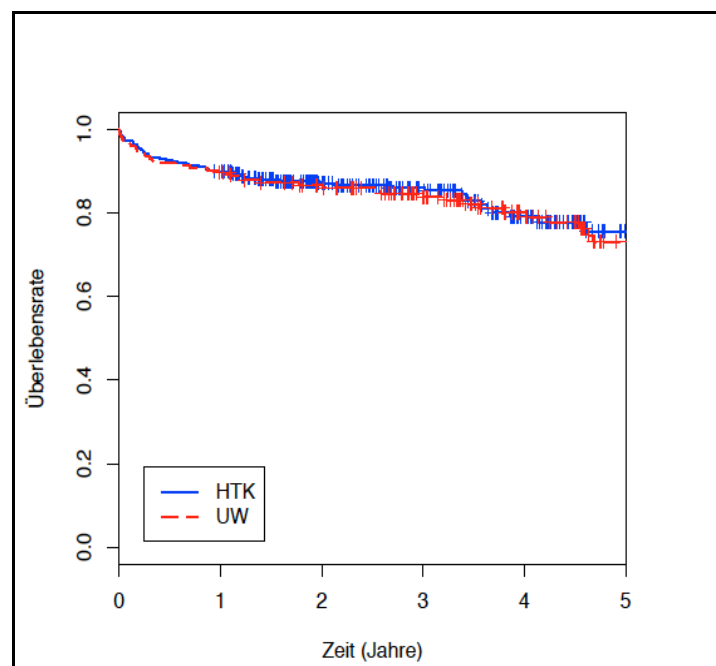


Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurven zu Transplantatüberleben in Abhängigkeit von Konservierungslösung

Die Cox-Regressionsanalyse lieferte weder in der univariaten Analyse (HR: 1,00; KI: 0,66-1,53; $p = 0,984$) noch in der multivariaten Analyse unter Adjustierung nach Alter und Geschlecht (HR: 1,01; KI: 0,66-1,54; $p = 0,979$) einen signifikanten Vorteil in der Transplantatüberlebenszeit von in HTK- oder UW-Lösung konservierten Transplantatnieren. Hierbei nahmen weder das Alter (HR: 1,01; KI: 1,00-1,03; $p = 0,104$) noch das Geschlecht (HR: 0,71; KI: 0,46-1,09; $p = 0,120$) einen signifikanten Einfluss auf die Transplantatüberlebenszeit.

4.10.2 Patientenüberleben in Abhängigkeit von Konservierungslösung

Konservierungslösung	Gesamt (%)	Patientenüberleben	Patiententod
		(%)	(%)
HTK	321 (65,4)	298 (92,8)	23 (7,2)
UW	170 (34,6)	153 (90,0)	17 (10,0)

Tabelle 40: Konservierungslösung und Patientenüberleben

Tabelle 40 illustriert, dass Patienten, die in HTK-Lösung konservierte Organe erhalten hatten, mit 92,8% eine höhere Überlebensrate am Stichtag aufwiesen als Patienten, welche ein in UW-Lösung konserviertes Organ erhalten hatten (90,0%). In Pearson's Chi-Quadrat-Test konnte allerdings kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. ($p = 0,358$).

Unter Berücksichtigung der Überlebenszeiten in der Kaplan-Meier-Analyse (Abb. 29) war für Patienten, die in HTK-Lösung konservierte Nieren erhielten, eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 88,7% nach 4 Jahren festzustellen und für Patienten, welche eine in UW-Lösung konservierte Nieren bekamen eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 88,6%. Pearson's Chi-Quadrat-Test zeigte keinen signifikanten Unterschied der Überlebenswahrscheinlichkeiten ($p = 0,747$).

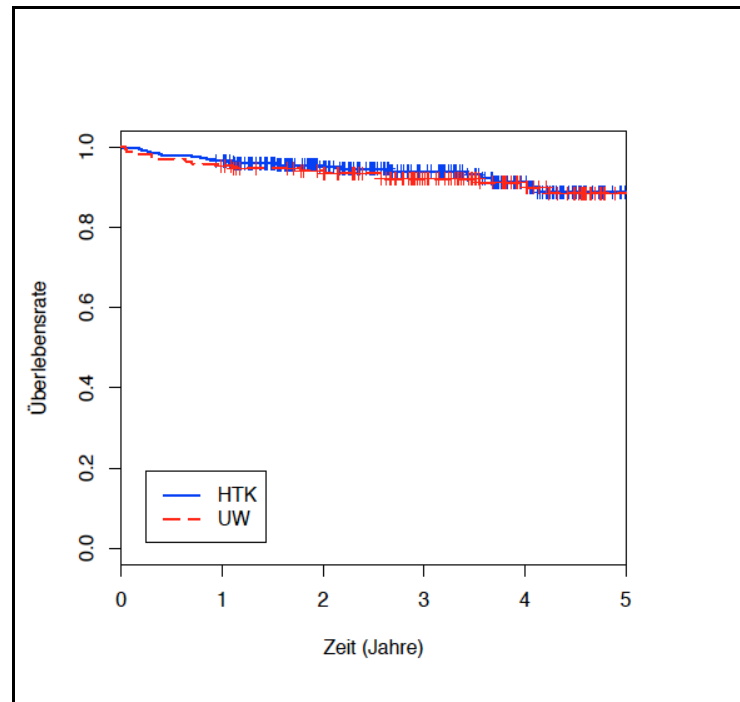


Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurven zu Patientenüberleben und Konservierungslösung

Die Cox-Regressionsanalyse lieferte weder in der univariaten Analyse (HR: 1,11; KI: 0,59-2,09; $p = 0,747$) noch in der multivariaten Analyse unter Adjustierung nach Alter und Geschlecht (HR: 1,16; KI: 0,61-2,22; $p = 0,655$) einen signifikanten Vorteil in der Überlebenszeit der HTK- oder UW-Gruppe. Hierbei war höheres Alter signifikant mit verkürzter Lebenszeit verknüpft (HR: 1,04; KI: 1,01-1,07; $p = 0,006$), während das weibliche Geschlecht eine Tendenz zu einem längeren Überleben gegenüber dem männlichen Geschlecht aufwies (HR: 0,55; KI: 0,28-1,09; $p = 0,085$).

4.11 Operationsvolumen

4.11.1 Transplantatüberleben in Abhängigkeit von Operationsvolumen

Operationsvolumen	Gesamt (%)	Transplantatüberleben (%)	Transplantatversagen (%)
≥ 20	430 (85,8)	343 (79,8)	87 (20,2)
≤ 20	71 (14,2)	62 (87,3)	9 (12,7)

Tabelle 41: Transplantatüberleben und Operationsvolumen

Tabelle 41 ist zu entnehmen, dass die von den aktiveren Operateuren transplantierten Patienten mit 79,8% ein geringeres Transplantatüberleben aufwiesen als die von den weniger aktiven

Operateuren (87,3%). Im Chi-Quadrat-Test nach Pearson konnte jedoch kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden ($p = 0,181$).

Unter Berücksichtigung der Überlebenszeiten zeichnete sich in der Kaplan-Meier-Analyse (Abb. 30) nach etwa 3 Jahren im Kurvenverlauf ein Vorteil derjenigen Patienten ab, welche von Operateuren mit weniger als 20 Nierentransplantationen operiert wurden. Die Überlebensrate der Transplantate nach 5 Jahren betrug für die Operateure mit weniger als 20 Nierentransplantationen 74,4% und für die Operateure mit mehr als 20 Nierentransplantationen 69,3%. In Pearson's Chi-Quadrat-Test ergab sich jedoch kein signifikanter Unterschied in der Überlebenswahrscheinlichkeit der Transplantate ($p = 0,251$).

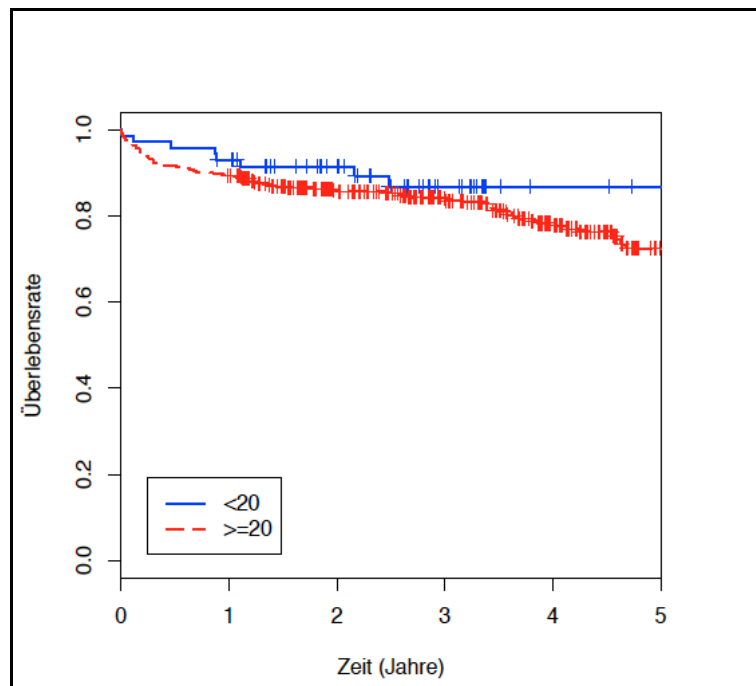


Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurven zu Transplantatüberleben in Abhängigkeit von Operationsvolumen

In der Cox-Regression war weder in der univariaten Analyse (HR: 1,50; KI: 0,75-2,98; $p = 0,254$) noch in der multivariaten Analyse bei Adjustierung nach Empfängeralter und Geschlecht (HR: 1,52; KI: 0,76-3,03; $p = 0,237$) ein signifikanter Zusammenhang des Operationsvolumens mit Transplantatüberleben erkennbar. Hierbei nahmen weder das Alter (HR: 1,01; KI: 1,00-1,03; $p = 0,117$) noch das Geschlecht (HR: 0,74; KI: 0,49-1,12; $p = 0,155$) einen signifikanten Einfluss auf die Transplantatüberlebenszeit.

4.11.2 Patientenüberleben und Operationsvolumen

Operationsvolumen	Gesamt (%)	Patientenüberleben	Patiententod
		(%)	(%)
≥ 20	431 (86,0)	392 (90,9)	39 (9,1)
≤ 20	70 (14,0)	66 (94,3)	4 (5,7)

Tabelle 42: Operationsvolumen und Patientenüberleben

Tabelle 42 zeigt, dass Patienten, die von den in der Nierentransplantation aktiveren Chirurgen operiert wurden, mit 90,9% ein geringeres Überleben aufwiesen als die von den in der Nierentransplantation weniger aktiven Chirurgen operierten Patienten (94,3%). Im Chi-Quadrat-Test nach Pearson wurde jedoch kein signifikanter Unterschied im Transplantatüberleben ermittelt ($p = 0,488$).

Bei der Betrachtung der Überlebenszeiten ergab die Kaplan-Meier-Analyse (Abb. 31) nach 5 Jahren eine Patientenüberlebenswahrscheinlichkeit von 65,8% bei der in der Nierentransplantation mehr aktiven Gruppe von Operateuren gegenüber 80,5% bei der in der weniger aktiven Gruppe. Im Chi-Quadrat-Test nach Pearson ergab sich kein signifikanter Einfluss des Operationsvolumens auf die Überlebenswahrscheinlichkeit ($p = 0,424$).

Auch in der Regressionsanalyse nach Cox war weder in der univariaten Analyse (HR: 1,53; KI: 0,54-4,35; $p = 0,427$) noch in der multivariaten Analyse bei Adjustierung nach Alter und Geschlecht (HR: 1,59; KI: 0,56-4,51; $p = 0,387$) ein signifikanter Einfluss des Operationsvolumens auf die Patientenüberlebenszeit festzustellen. Hierbei war höheres Alter signifikant mit verkürzter Lebenszeit verknüpft (HR: 1,03; KI: 1,01-1,06; $p = 0,010$), während das Geschlecht eine Tendenz zu einem längeren Überleben bei weiblichem gegenüber männlichem Geschlecht aufwies (HR: 0,58; KI: 0,31-1,10; $p = 0,095$).

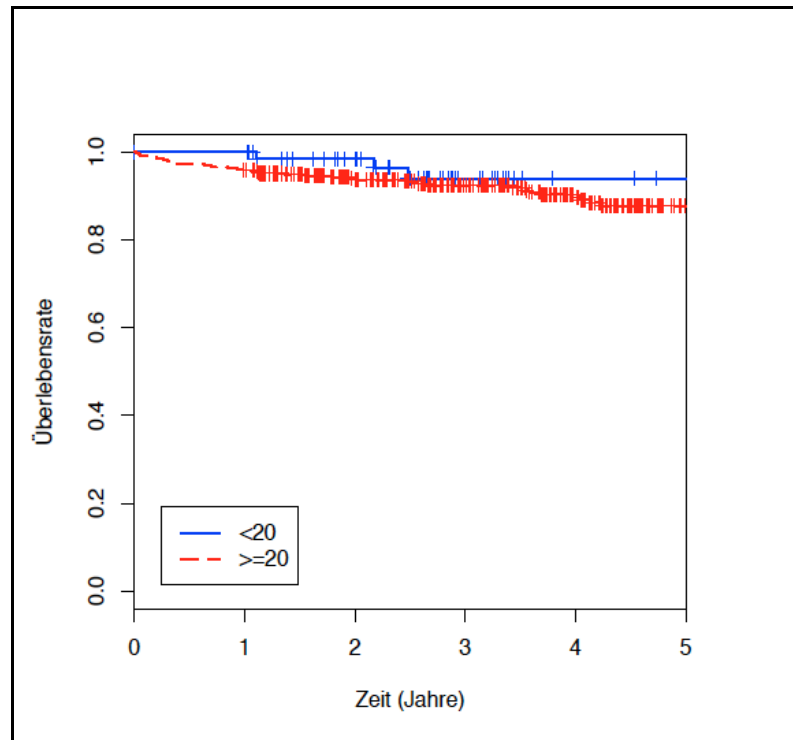


Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurven zu Patientenüberleben in Abhängigkeit von Operationsvolumen

5 Diskussion

In dieser retrospektiven, klinischen Studie wurden Faktoren der Organspende-prozedur mit einem Schwerpunkt auf die alloantigen-abhängigen Risikofaktoren analysiert. Die 515 untersuchten Patienten stellen 4,2% der 12.385 in dem Beobachtungszeitraum in Deutschland nierentransplantierten Patienten dar [70]. Die Analyse der nicht-immunologischen Empfängerfaktoren Alter, Geschlecht, BMI, Vorerkrankungen (Herz-Kreislauf-erkrankungen, Hypertonus, Fettstoffwechselstörungen), Grunderkrankung, periphere Neuropathie und sekundärer Hyperparathyreoidismus zu gleichem Patientenkontingent und Beobachtungszeitraum wurde bereits veröffentlicht [63]. Hierbei wurden neben Alter und Geschlecht signifikante Einflüsse einer kardialen Vorerkrankung, einer Arteriosklerose, Dialysedauer und Glomerulonephritis auf entweder Transplantat- oder Patientenüberleben gefunden, wonach in der multivariaten Analyse dieser Arbeit nicht adjustiert wurde. Somit kann eine etwaige Beeinflussung der Ergebnisse durch diese Faktoren nicht ausgeschlossen werden. Zusätzliche nicht berücksichtigte Faktoren und Teil ausstehender Publikation in zwei weiteren Dissertationen sind sowohl perioperative Faktoren wie Induktions- und Erhaltungsimmunosuppression, warme Ischämiezeit, Operationsdauer, Komplikationen der Ureter und Gefäßanastomosen, Reperfusionfluss, C-reaktives Protein, als auch Spenderfaktoren wie

Alter, Geschlecht, Anwendung von Katecholaminen vor Organentnahme, arterielle Hypotonie, Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation, Asystolie > 10 Minuten, Spenderlaborparameter, Lebend- versus postmortale Spende und Todesursache.

5.1 Histokompatibilität

Der Einfluß von HLA-Kompatibilität auf Transplantatfunktion und Patientenüberleben ist umstritten. An unserem Zentrum konnte kein signifikanter Zusammenhang von Histokompatibilität und Transplantatüberleben nachgewiesen werden ($p = 0,408$). Dieses Ergebnis gleicht denen anderer, teilweise umfangreicher Multicenter-Studien der Ära nach Einführung von Tacrolimus [53, 54, 71-74]. Bezüglich Patientenüberleben ließ sich in der vorliegenden Studie ebenfalls kein signifikanter Einfluss der Histokompatibilität nachweisen ($p = 0,152$). Ähnliche Ergebnisse im Patientenüberleben wurden auch von anderen beschrieben [75, 76]. Terasaki, et al. fanden zudem keinen Vorteil einer Nierenspende eines Elternteils gegenüber der eines nicht-verwandten Spenders [77]. Das legt bei genetischer Übereinstimmung von 50% mit einem Elternteil einen geringen Einfluss von Histokompatibilität nahe. Unter Vernachlässigung der Histokompatibilität lässt sich die kalte Ischämiezeit durch schnellere lokoregionale Allokation aufgrund kürzerer Distanzen der Spender zu den Empfängern verringern [54]. In Gillich et al.'s Studie ist eine durchschnittliche Verkürzung der KIZ von 10 Stunden beschrieben. Wenngleich in Gillich's Studie kein signifikanter Einfluss auf Transplantatüberleben zwischen den Gruppen der gemäß Histokompatibilität und der unter deren Vernachlässigung verteilten Organe gefunden wurde, ist eine verlängerte KIZ als unabhängiger Risikofaktor für Transplantatversagen und Patiententod erwiesen [78]. Dieses Ergebnis wird zumindest mit dem Mann-Whitney-U-Test in der vorliegenden Studie bestätigt. Interessanterweise konnten Salahudeen et al. bei Betrachtung von Fällen mit längerer kalter Ischämiezeit auch keine Assoziation mit einem verbesserten Gewebematch finden. Bei all dem könnte man meinen, Histokompatibilität sollte aus dem Allokationsalgorithmus entfernt werden. Allerdings muss festgestellt werden, dass zahlreiche Autoren in großen, umfangreichen Multicenter-Studien der Post-Tacrolimus Ära mit Patientenzahlen von teilweise >100.000 diametral unterschiedliche Ergebnisse gefunden haben [48-50]. Auch in der vorliegenden Studie wurde zumindest unter Betrachtung des locus DR eine signifikante Assoziation mit Transplantatversagen bei 3 Mismatches gefunden ($p = 0,024$). Ferner sollte festgehalten werden, dass die vorliegende Studie von retrospektiver Natur ist, wie die meisten anderen erwähnten Studien auch. Ein weiterer Punkt ist von Interesse: Bei der im vorhergehenden Text zitierten

Studie von Gillich et al. wurde trotz fehlenden Unterschiedes im Transplantatüberleben eine größere Anzahl von Rejektionen in der Mismatch-Gruppe nachgewiesen [54]. Die Daten zur Rejektion wurden für unseren Patientenpool zwar erfasst, sind aber im Rahmen dieser Arbeit nicht analysiert worden. Die untergeordnete Rolle des HLA-Matches in Bezug auf Transplantatüberleben lässt sich eventuell auf die Behandlung etwaiger Rejektionen zurückführen. Vermehrter Gebrauch von Immunsuppressiva bringt auch ein größeres Risiko von Morbidität und Mortalität aufgrund von Infektionen oder Malignomen mit sich. Allerdings ließ sich in der vorliegenden Studie auch in Bezug auf Patientenüberleben keine erhöhte Mortalität nachweisen. Abschließend lässt sich behaupten, dass sowohl Allokation unter Berücksichtigung von Histokompatibilität, als auch deren Vernachlässigung Vor- und Nachteile aufweisen. Große, randomisierte, prospektive Studien sind notwendig, um diese Kontroverse zu beenden. An unserem Zentrum scheint Histokompatibilität eine untergeordnete Rolle bezüglich Transplantat- und Patientenüberleben zu spielen, wenngleich bei einer mittleren Nachsorgezeit von 3,35 Jahren der Beobachtungszeitraum vergleichsweise kurz ausfiel. Es wäre neben dem Einfluss der Histokompatibilität auf Rejektion auch interessant zu prüfen, ob sich das Überleben der Transplantate und der Patienten nach 10 Jahren signifikant unterscheiden werden.

5.2 Präformierte Antikörper

Präformierte Antikörper stellen bis heute den einzigen präoperativen Indikator zur immunologischen Reaktionsbereitschaft auf Alloantigene dar [51]. Die Bestimmung des PRA's spielt deshalb eine wichtige Rolle in der Risikostratifizierung, der Allokation und auch für Entscheidungen in der peri- und postoperativen Immunsuppression. Nicht immunisierte, immunisierte und hoch immunisierte Empfänger können so unterschieden werden [66]. In vielen Studien wurde eine Assoziation von Peak- und aktuellem PRA mit Transplantatversagen festgestellt [52, 64, 65, 79]. Ein signifikanter Einfluss von Peak-PRA ist selbst bei haploidenten Geschwistern beschrieben worden [80]. In der vorliegenden Studie wurde ebenfalls ein signifikanter Einfluss von Peak-PRA auf Transplantatüberleben gefunden ($p = 0,035$). Bei der Analyse des aktuellen PRA's konnte hingegen weder mit Transplantatüberleben noch Patientenüberleben eine signifikante Verknüpfung festgestellt werden. Per ETKAS wird nur der aktuelle PRA zur Allokation verwendet [66]. Das Ergebnis dieser Studie wirft die Frage auf, ob der aktuelle PRA an unserem Zentrum der Frage nach Immunisierungsstatus gerecht wird. Im Beobachtungszeitraum wurde ausschließlich der komplement-abhängige Lymphozytotox-Test zur Bestimmung des PRA's verwendet. Dies ist ein Test, der bei einem Resultat von 0% PRA in

25% der Fälle durch den Nachweis HLA-spezifischer Antikörper mittels Durchflusszytometrie als falsch negativ eingestuft wurde [81]. Zudem kann ein erhöhter PRA von Infektionen, Stress und Trauma hervorgerufen werden und danach wieder absinken [82]. Das Problem aktueller versus Peak-PRA, Verwendung unterschiedlicher Tests mit verschiedenen Sensitivitäten, als auch etwaige Fehlrepräsentierung des Spenderpools durch die verwendeten Panels kann mit Methoden wie dem virtuellen oder berechneten PRA (calculated PRA, CPRA) behoben werden [83, 84]. Der CPRA ermöglicht eine Auflistung von nach der hoch sensitiven Luminex-Methode detektierten inakzeptablen Antigenen der Empfänger auf der Warteliste, welche mit den HLA-Häufigkeiten eines repräsentativen Spenderpools verrechnet wird. In den USA konnte mit dem CPRA eine einheitlichere und verlässlichere Methode der Bestimmung von Immunsensibilisierung erreicht werden [84]. Die Effizienz der Allokation konnte vereinfacht und die Rate der Transplantationen hoch immunisierter Empfänger erhöht werden. Für hoch immunisierte Patienten, die eine Desensibilisierung durchlaufen, ist der CPRA allerdings gegebenenfalls problematisch, da mit einer Erniedrigung des CPRA's auch eine Herabstufung der Transplantationspriorität einhergehen kann [85]. Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Ergebnisse ein weiteres Argument dafür liefern, einen besseren Indikator immunologischer Reaktionsbereitschaft ähnlich dem CPRA einzuführen oder einheitlich eine bessere Methode der PRA-Bestimmung als den Lymphozytotox-Test zu verwenden. Außerdem zeigt diese Arbeit, dass in unserem Zentrum der Peak-PRA zur Einstufung in weniger und mehr immunisierte Empfänger bei einem Trennwert von 10% für etwaige Entscheidungen in der peri- und postoperativen Immunsuppression in Erwägung gezogen werden kann. Dementsprechend haben Loupy et al. in einer im September 2013 im New England Journal of Medicine veröffentlichten Studie von 1016 Patienten zeigen können, dass mit dem komplement-bindenden Lymphozytotox-Test nachgewiesene Antikörper mit geringerem Transplantatüberleben assoziiert sind und deren Einbeziehung in das traditionelle Risikomodelle die Risikostratifizierung der Transplantate für Abstoßung verbessert hat [86].

5.3 Blutgruppenkompatibilität

Nachdem Ergebnisse aus Japan unter Verwendung von Protokollen der Präkonditionierung vergleichbare Überlebensraten AB-0 inkompatibler gegenüber AB-0 kompatiblen Spender fanden [44], wurde Präkonditionierung auch im Westen wieder interessanter, vor allem hinsichtlich der Beobachtung, dass insbesondere Empfänger mit der Blutgruppe 0 und B mit längeren Wartezeiten eine erhöhte Morbidität und Mortalität aufwiesen. So hatten in den USA

Patienten mit den Blutgruppen 0 und B Wartezeiten von mehr als 5 Jahren im Vergleich zu 2,7 und 1,6 Jahren bei den Blutgruppen A und AB [87]. Vor dem Hintergrund einer Sterblichkeitsrate von >6% pro Jahr auf der Warteliste und >12% bei älteren Patienten und Diabetikern ist dies ein kritischer Unterschied. Die Ergebnisse der AB-0 inkompatiblen Nierenspende in den USA sind in Bezug auf die Mortalität denen in Japan ähnlich [45]. Bei einem p -Wert von 0,918 wurde auch in unserem Zentrum kein Unterschied im Patientenüberleben gefunden. Anders gestalten sich die Ergebnisse von Studien des Transplantatüberlebens. Besonders in der unmittelbar postoperativen Phase wurden bei der AB-0 inkompatiblen Nierenspende höhere Abstoßungsraten festgestellt [44, 45]. Tanabe et al. fanden jedoch in ihrem Zentrum im Vergleich zu den Resultaten der Cyclosporin Ära in der Tacrolimus Ära deutlich verbesserte Transplantatüberlebensraten und geringere Raten an Rejektion [88]. Einige Studien mit kleinen Fallzahlen zeigten sogar keinen Unterschied im Transplantatüberleben [43, 89]. Dabei kamen in diesen beiden Studien CD-20 Antikörper (Rituximab) und Plasmapherese im Rahmen einer Präkonditionierung zum Einsatz. In unserem Zentrum wurde bei der Analyse von 49 blutgruppeninkompatiblen Organen ebenfalls keine Assoziation mit Transplantatversagen gefunden ($p = 0,715$). Auch wenn in dieser Arbeit Daten zur Immunsuppression und Rejektionen nicht mit einbezogen wurden, so lässt sich doch immerhin feststellen, dass sich bei einem mittleren Nachsorgezeitraum von 3,35 Jahren zumindest auch keine erhöhte Mortalität finden ließ, die auf Verwendung aggressiverer Immunsuppression zurückgeführt werden könnte. Zu dem Ergebnis der vorliegenden Studie muss allerdings auch bemerkt werden, dass gemäß der Allokation nach ETKAS nur eine exakte Übereinstimmung in der Blutgruppe als blutgruppenkompatible Spende galt. So wurden Matches von Blutgruppen, die zwar nicht übereinstimmten, aber in deren Empfängerseren keine Antikörper gegen die Spenderblutgruppe vorlagen, als inkompatibel definiert. Ein Beispiel wäre das Match von Spendern der Blutgruppe 0 und Empfängern der Blutgruppe AB. Auf diesen und ähnlichen Konstellationen beruht das "Acceptable Mismatch Program" [66]. Auch das vergleichsweise bessere Outcome von Nierenspenden der Blutgruppe A2 für Empfänger der Blutgruppe 0 oder B, die aufgrund geringerer Expression des Antigens A2 im Nierenendothel des Spenders bessere Ergebnisse gezeigt haben, wurde nicht berücksichtigt [17, 45]. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Ergebnisse dieser Studie für die AB-0 inkompatible Nierenspende sehr ermutigend sind. Weiterführend wären eine vergleichende Analyse der Rejektionen und Immunsuppression von AB-0 kompatibler und inkompatibler Nierenspenden, sowie ein Vergleich mit Blutgruppenkonstellationen des Acceptable Mismatch Program's interessant.

5.4 CMV-Match

Die Rolle der CMV-Infektion in der Nierentransplantation wird kontrovers in der Literatur diskutiert. Mehrere Studien haben gezeigt, dass eine latente CMV Infektion mit erhöhtem Transplantatversagen assoziiert ist [36, 56, 57]. Darüber hinaus berichten Schnitzler et al. in einer Studie von 7825 Patienten von verringertem Transplantatüberleben bei CMV-negativen Empfängern CMV-positiver Transplantate [55]. Gatault et al. fanden jedoch, dass eine latente CMV-Infektion des Spenders besonders bei positiver CMV-Serologie des Empfängers negativen Einfluss auf das Transplantatüberleben nimmt [36]. Es stellt sich somit die Frage, ob ein CMV-Match eine Rolle spielt. In dieser Studie wurde keine Verknüpfung von CMV- Mismatch mit Transplantatversagen gefunden ($p = 0,556$). Das heißt, dass sich Paare seronegativer Empfänger seropositiver Organe und Paare seropositiver Empfänger seronegativer Organe zusammengenommen nicht von Paaren mit uniformer CMV-Serologie unterscheiden. Eine Subanalyse wurde nicht durchgeführt, so dass sich nicht mit absoluter Sicherheit sagen lässt, ob nicht eventuell seronegative Empfänger seropositiver Organe isoliert betrachtet einen Einfluss dieses Parameters auf Transplantat oder Patientenüberleben zeigen. Allerdings sind, wie oben aufgeführt, besonders seropositive Spender von Interesse, und ein Effekt bei seronegativen Spendern wurde bislang in der Literatur nicht beschrieben. Es stellt sich also bei erwiesener Irrelevanz eines Mismatches in der CMV-Serologie die Frage nach der kausalen Verknüpfung des erhöhten Risikos latenter Infektion auf Transplantatversagen bei CMV-Positivität des Spenders. Gatault et al. postulieren CMV-spezifische Ermüdung von CD8+ Zellen ("clonal exhaustion" oder "anergy") als Ursache [36]. So wurde nur in seronegativen Empfängern ein deutlicher Anstieg der CD8+ Zellen gefunden, in seropositiven Empfängern hingegen nicht. Dieses könne mit schlechterer Kontrolle der chronischen CMV- Replikation und assoziierten kritischen Folgen für Transplantatüberleben einhergehen. Davon abgesehen muss an dieser Stelle bemerkt werden, dass die Patienten in unserem Zentrum in der Regel eine CMV-Prophylaxe erhielten, was unser Ergebnis beeinflusst haben könnte. Abschließend kann festgestellt werden, dass bei Verwendung von CMV-Prophylaxe in CMV-seronegativen Empfängern CMV-seropositiver Spender ein Match nach CMV-Serologie unseren Daten zufolge wahrscheinlich nicht notwendig ist.

5.5 Kalte Ischämiezeit

Mehrere Autoren haben beschrieben, dass lange kalte Ischämiezeiten mit verzögerter Transplantatfunktion und Transplantatversagen assoziiert sind [90-92]. Selbst eine direkte negative Beeinflussung von Transplantatüberleben durch KIZ gilt als erwiesen [78]. Gemäß der „Response to Injury“ Hypothese basiert dieser Zusammenhang auf einem Schaden durch kalte Ischämie, welcher über intravasale Alloerkennung innerhalb des Transplantates und nachfolgender Alloaktivierung zu chronischer Abstoßung und letztlich zum Transplantatversagen führt [93-95]. Die Untersuchungen unserer Studie stimmen mit den oben aufgeführten Ergebnissen überein ($p = 0,023$). In der multivariaten Analyse zeigte das Transplantatüberleben in unserer Studie hingegen keine signifikante Verknüpfung mit Transplantatversagen und das Patientenüberleben war auch nicht von KIZ abhängig. Salahudeen et al. beschreiben einen negativen Effekt bei kalten Ischämiezeiten von länger als 20 Stunden, der aber erst bei mehr als 30 Stunden statistische Signifikanz erreichte. Interessanterweise lag die durchschnittliche KIZ der Patienten mit Transplantatversagen in unserer Analyse nur bei 680,6 Minuten (11,34 Stunden). Dieses könnte bei unseren Ergebnissen ursächlich eine Rolle spielen. Erwähnenswert ist im Zusammenhang mit längerer KIZ auch die Stellung der Histokompatibilität. Wenngleich Salahudeen's Gruppe kein verbessertes HLA-Match in Patienten mit längeren gegenüber Patienten mit kürzeren Ischämiezeiten fand [78] und somit die Notwendigkeit der Allokation unter starker Berücksichtigung der Histokompatibilität auch unter diesem Aspekt fragwürdig erscheint, fanden Lee et al. in einer Studie von 68.688 Patienten ein signifikant besseres Transplantatüberleben in Patienten mit langer KIZ und vollständig histokompatiblen Spenderorganen [96]. In derselben Studie wurde gezeigt, dass schlechteres Outcome durch längere kalte Ischämiezeiten mit einem besseren Match und ebenso ein schlechteres Match durch kürzere KIZ wettgemacht werden kann. Unsere Untersuchung ergab weder für Histokompatibilität noch KIZ eine signifikante Assoziation mit schlechterem Transplantat- oder Patientenüberleben. Eine Subanalyse der KIZ in Abhängigkeit von Histokompatibilität wäre als weiterführende Analyse interessant, obwohl in unserem Zentrum auch hier wahrscheinlich kein signifikantes Ergebnis zu erwarten wäre. Hierbei sollte erneut erwähnt werden, dass die vorliegende Studie von retrospektiver Natur ist und auch mit vergleichsweise begrenzter Patientenzahl und begrenztem mittleren Nachsorgezeitraum (3,35 Jahre) nur limitierte Aussagekraft hat.

5.6 Perfusionsqualität

Für die intraoperative Beurteilung der Perfusionsqualität gab es bis vor kurzem neben dem visuellen Eindruck des operativen Chirurgen nicht viele Alternativen. In unserem Zentrum wurde so für die Beurteilung der Perfusion eine Einteilung durch den Operateur in sehr gut, gut und schlecht vorgenommen. Das Ergebnis dieser Studie zeigt, dass Transplantatüberleben und Patientenüberleben selbst bei für schlecht perfundiert erachteten Organen nicht signifikant von den als sehr gut perfundiert erachteten abweichen ($p = 0,850$; $p = 0,806$). Das Ergebnis ist aufgrund der Subjektivität der Beurteilung und der verschiedenen beteiligten Chirurgen nicht verwunderlich. Mit intraoperativem Doppler-Ultraschall konnten Perfusionsdefizite in visuell nicht beurteilbaren Regionen ermöglicht werden [97]. Trotzdem war eine quantitative, objektive Beurteilung der Perfusionsqualität mit Ultraschall auch nicht fehlerfrei [98]. Mit Indozyanin-Grün wurde ein Tracer beschrieben, mit dessen Hilfe die intraoperative Beurteilung der Perfusionsqualität besser möglich erscheint. So wurde das für die Herzchirurgie entwickelte SPY-System [99], bei dem von Indozyanin-Grün reflektiertes Licht durch einen portablen Bildwandler detektiert wird, von Sekijima et al. zuerst für die Organtransplantation beschrieben [100]. Mit dem "Near-Infrared Camera System" wurde später eine ähnliche Methode gefunden, mit der die Perfusion durch Detektion von durch Indozyanin Grün emittierten Lichtes in Echtzeit dargestellt werden konnte [98]. An der Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin wurde mit der "Laser-assisted Indocyanine Green Fluorescence Videography" die Perfusionsqualität der ganzen Organe ermöglicht und in einem von 10 Patienten konnte sogar ein so detektiertes Perfusionsdefizit durch Repositionierung des Organs behoben werden [101]. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Ergebnisse der vorliegenden Studie in der subjektiven Beurteilung der Organe auf Perfusionsqualität keine Aussagekraft in Bezug auf Organ- und Patientenüberleben gezeigt hat und mit Methoden der Detektierung des Tracers Indozyanin Grün objektivere und wahrscheinlich verlässlichere Methoden der Perfusionsbeurteilung von transplantierten Organen entwickelt wurden. Studien, die nach dieser Methode analysierte Transplantate mit Transplantatüberleben und Patientenüberleben verknüpfen, sind nötig, um dies zu beweisen.

5.7 Altersmatch

Die existierenden Allokationssysteme für Spenderorgane sind nicht perfekt und fortwährend wird deren Verbesserung angestrebt. So konnten zum Beispiel in den USA ältere Patienten mit

längeren Wartezeiten Priorität in der Allokation eines jungen Spenderorgans bekommen, welches eventuell in einem jüngeren Rezipienten aufgrund der generell längeren Lebenserwartung länger funktioniert und insgesamt gesehen mehr dialysefreie Jahre beschert hätte. Auch aufgrund dessen wurde erst kürzlich von dem Organ Procurement and Conservation System (OPTN) und dem United Network of Organ Sharing (UNOS) eine Revision des Allokationssystems für postmortale Nierenspenden erlassen, um die allgemeinen Vorteile und den Nutzen der Spendernieren in den USA zu verbessern [102]. Dabei werden die Begriffe Standard Criteria Donor (SCD) und Extended Criteria Donor (ECD) durch einen Kidney Donor Profile Index (KDPI) ersetzt, der gemäß einer Formel die Spendernieren nach deren Überlebenswahrscheinlichkeit klassifiziert. Zusätzlich wird auch die Überlebenswahrscheinlichkeit der Empfänger mittels eines "Estimated Post Transplant Survival Score" (EPTS) ermittelt und bei der Allokation berücksichtigt. Diese Veränderungen im amerikanischen Organverteilungsverfahren waren ethisch schwierig durchsetzbar und sind u.a. aufgrund des Vorwurfs von Altersdiskriminierung immer noch umstritten. Allerdings basieren sie auf Studien, in denen ECD und generell ältere Spenderorgane in der älteren Empfängerpopulation im Vergleich zu SCD oder jüngeren Spenderorganen keine Unterschiede in Transplantatüberleben aufweisen konnten [58, 60]. Das in Europa schon länger genutzte „Old for Old“ oder ESP Programm, basiert auf ähnlichen Überlegungen und auch hier hat sich letztlich kein signifikanter Unterschied im Transplantat- oder Patientenüberleben im Vergleich zu nach ETKAS verteilten Organen ergeben [12, 103, 104]. Da unter ESP die Histokompatibilität nicht berücksichtigt wird und auch ein direkter Vergleich zwischen Alters- und HLA-Matching keine signifikanten Unterschiede zeigte [105], scheint in der älteren Population das Match nach ESP gerechtfertigt. In unserer Analyse konnte dementsprechend auch kein signifikanter Einfluss eines Matches nach Alter auf Transplantatversagen oder Patiententod gefunden werden ($p = 0,100$; $p = 0,539$). Auch die Tatsache, dass die Histokompatibilität in dieser Studie eine untergeordnete Rolle spielte, unterstützt das Ergebnis der oben zitierten Studien und eine Allokation nach ESP für die ältere Patientengruppe. Eine separate vergleichende Analyse des Outcomes nach ESP und ETKAS verteilter Organe wurde nicht durchgeführt und wäre als Beweis der gelieferten Argumente und Bestätigung der weiter oben zitierten Studien interessant. Neben der schon erwähnten Schwächen dieser Arbeit muss allerdings bemerkt werden, dass mit der dieser Studie zugrundeliegenden Alters-Ratio auch verhältnismäßig jüngere Rezipienten von Organen junger Spender als Alters-Match aufgefasst wurden. Da diese Untergruppe in der Literatur nicht mit einem schlechteren Outcome assoziiert ist, wird in unserer Analyse hierdurch möglicherweise eine signifikante Auswirkung älterer

Transplantate in vergleichsweise alte Empfänger überschattet. Auch die jungen Empfänger alter Organe sind nicht isoliert betrachtet worden, so dass nicht mit Sicherheit gesagt werden kann, dass in dieser Untergruppe ein Einfluss des Spenderalters folgenlos blieb. In der Literatur ist ein negativer Einfluss älterer Spendernieren auf das Transplantatüberleben bei jungen Empfängern von postmortalen Nierenspenden beschrieben worden [106]. In der Lebendspende sind die Resultate unterschiedlich [106-108]. In der Lebendspende werden unter anderem ein Trennwert bei der Altersdifferenz von 20 Jahren oder generell ein Empfängeralter von geringer als 50 Jahren als signifikante Einflussfaktoren schlechterer Nierenfunktion und niedrigeren Transplantatüberlebens bei älteren Spendern beschrieben [108, 109]. Grundsätzlich werden geringere funktionelle Kapazität, altersbezogene Prädisposition zu Ischämie und limitierte Kapazität physiologischen Anforderungen zu begegnen für die inferioren Resultate älterer Spenderorgane in jungen Empfängern verantwortlich gemacht [110]. Da in der vorliegenden Analyse postmortale und Lebendspenden nicht gesondert studiert wurden, stellt dieses einen zusätzlichen potentiellen Störfaktor dieser Untersuchung dar. Schlussfolgernd kann festgestellt werden, dass ein Altersmatch per se unserem Ergebnis zufolge keine Rolle spielte und aufgrund der erwähnten Studienlage zumindest die Transplantation alter Spenderorgane in alte Empfänger sicher erscheint.

5.8 BMI-Match

Obwohl in unserem Zentrum bei Betrachtung des Empfänger-BMI's kein vergleichbares Ergebnis gefunden werden konnte [63], stimmen mehrere Studien darüber ein, dass ein erhöhtes Körpergewicht, erhöhter BMI und erhöhte Body Surface Area (BSA) des Empfängers mit erhöhten Raten von Transplantatversagen assoziiert sind [34, 111]. Zudem wird in der Literatur hierzu beschrieben, dass insbesondere die Transplantation von Organen geringerer Nephronmasse in Empfänger mit größerem Körpergewicht mit geringerer GFR und vermehrter Proteinurie einhergehen, während die Transplantation größerer Nephronmassen in leichtere Empfänger keinen Einfluss auf GFR und Proteinurie nimmt [112, 113]. Gemäß der Hyperfiltrationstheorie sei dies das Resultat eines kompensatorisch erhöhten glomerulären Kapillardrucks, beschleunigten glomerulären Flußes und vermehrter glomerulärer Filtration, welche schlussendlich zu progressivem Nierenversagen führen [114-116]. In einer großen, retrospektiven Studie mehrerer Zentren anhand von UNOS-Daten von 32.083 Patienten wurde auch eine signifikante Assoziation von Transplantatversagen und Patiententod bei Transplantation von Nieren größerer Spender in kleinere Empfänger nachgewiesen [59]. In

dieser Studie wurde die BSA als Parameter vergleichbarer Nierengröße genutzt. Dies basiert auf der Assoziation von BSA mit Nephronmasse, glomerulärem Volumen und GFR [116-118]. In mehreren Single-Center-Studien wurde allerdings keine Korrelation von BSA-Mismatch mit erhöhten Raten an Transplantatversagen festgestellt [24, 119-123]. Unsere Studie konnte sowohl keinen signifikanten Einfluss von BMI-Mismatch auf Transplantat- oder Patientenüberleben ausmachen ($p = 0,327$; $p = 0,132$), als auch in der Subanalyse bei Betrachtung von adipösen Empfängern von Organen nicht adipöser Spender im Vergleich zu Paaren nicht adipöser Spender und Empfänger keinen statistisch signifikanten Unterschied finden ($p = 0,590$). Hierbei sollte berücksichtigt werden, dass anders als in anderen Studien der BMI anstatt die BSA als Korrelation von Körpergröße zu Nephronmasse benutzt wurde. Diese Assoziation beruht auf der Annahme BMI und BSA hätten vergleichbare Assoziationen mit Nephronmasse. Auch wenn der BMI bereits für ähnliche Analysen verwandt wurde [59], ist für diesen Zusammenhang meines Erachtens bislang kein wissenschaftlicher Nachweis in der Literatur vorhanden. Grundsätzlich lässt sich sagen, dass ein BMI-Mismatch in unserem Zentrum nicht mit schlechterem Überleben von Transplantat oder Patient assoziiert war.

5.9 Konservierungslösung

Seitdem die günstigere HTK-Lösung erhältlich ist, wurden viele Untersuchungen zum Vergleich mit der UW-Lösung angestellt, die als Goldstandard gilt. Einige europäische Studien haben in den 90'er Jahren keinen signifikanten Unterschied im Outcome zwischen HTK- und UW-Lösung finden können [124-126]. 2006 konnten Agarwal et al. ein besseres Transplantatüberleben und eine geringere Verzögerung der Funktionsaufnahme der in HTK konservierten Organe bei längeren kalten Ischämiezeiten beobachten [127]. Andere Studien zeigen allerdings ein geringeres Transplantatüberleben in HTK konservierter Organe bei der Pankreas- und Lebertransplantation und zuletzt auch bei der Nierentransplantation [39, 128, 129]. Die Untersuchung an unserem Zentrum ergab keine signifikanten Unterschiede in Transplantat- und Patientenüberleben zwischen beiden Konservierungslösungen ($p = 0,979$; $p = 0,655$). Interessanterweise war aber ein leichter Überlebensvorteil der in HTK-Lösung konservierten Organe und der zugehörigen Empfänger auszumachen. Als Gründe des postulierten Vorteils der HTK-Lösung werden die geringere Kaliumkonzentration und auch geringere Viskosität aufgeführt [127]. In dieser Studie wurde keine gesonderte Betrachtung bei längeren kalten Ischämiezeiten angestellt und die durchschnittliche kalte Ischämiezeit der beobachteten Patienten bei Transplantatversagen fiel mit durchschnittlich 11,34 Stunden im Vergleich relativ kurz aus. Somit ist bei Verweis auf Agarwal

et al.'s Studie eventuell bei längeren Ischämiezeiten ein größerer oder potentiell signifikanter protektiver Effekt der HTK-Lösung denkbar. Im Hinblick auf häufig widersprüchliche Resultate der erwähnten Studien sind auch Ergebnisse von Tierversuchen interessant, die bei Lebertransplantationsmodellen in Ratten insgesamt bessere Resultate mit einem initialen Bolus HTK-Lösung zur Entfernung von Erythrozyten aus der Mikrozirkulation und anschließender Aufbewahrung in UW-Lösung zeigen konnten [130, 131]. Weiterführende Studien sind nötig, um dies auch im Menschen zu analysieren. Abschließend kann festgestellt werden, dass an unserem Zentrum die Verwendung von HTK als Konservierungslösung nicht mit einem Nachteil assoziiert war, und somit deren Verwendung aus finanziellen Gründen gerechtfertigt erscheint.

5.10 Operationsvolumen

Viele Studien haben gezeigt, dass Patienten, die in Zentren mit hohem Operations-Volumen transplantiert werden, ein besseres Outcome haben [132-136]. Dieser Effekt reflektiert wahrscheinlich eine Kombination aus besserer chirurgischer Technik, höherer Qualität an perioperativer Versorgung und erhöhter Anzahl an ärztlichen Überweisungen aufgrund guter Resultate [132]. Fechner et al. wiederum beschrieben gleichwertige Resultate der Nierentransplantation in einem kleineren Zentrum mit <100 Nierentransplantationen pro Jahr und zeigten zudem die Sicherheit der Nierentransplantation adäquat überwacht, in der Nierentransplantation weniger erfahrener Operateure [62]. Cash et al. berichten über ähnliche Ergebnisse und beschreiben lediglich eine signifikant höhere Rate an Ureter-Komplikationen bei weniger erfahrenen Chirurgen [61]. Interessanterweise diskutieren Fechner et al. auch einen Einfluss übersteigerten Selbstvertrauens, welches zu einer Tendenz zu einem geringeren Transplantatüberleben führte. Dieser Effekt war ab einem Erfahrungslevel von 20 Transplantationen zu beobachten und nach 30 Operationen nicht mehr nachweisbar. In der vorliegenden Studie wurde ungeachtet der Erfahrung der Operateure die Abhängigkeit des Transplantat- und Patientenüberlebens von der Anzahl der Transplantationen der Operateure im Beobachtungszeitraum untersucht. Dabei wurde eine Anzahl von 20 Operationen innerhalb des Beobachtungszeitraumes als Trennwert eingeführt. Dies entsprach umgerechnet 4 Operationen pro Jahr. Hierbei ließen sich keine signifikanten Unterschiede in Transplantat- oder Patientenüberleben nachweisen ($p = 0,237$; $p = 0,387$). Bemerkenswert waren allerdings Hazard-Rationes von jeweils über 1,5 in der multivariaten Analyse, entsprechend einem anderthalbfach erhöhten Risikos der Patienten, die von in der Nierentransplantation aktiveren Chirurgen operiert wurden, ein Transplantatversagen oder den Tod zu erleiden. Es stellt sich nun die Frage weshalb

die vergleichsweise aktivere Gruppe ein vermeintlich schlechteres Outcome hatte. Ohne die Operationserfahrung auf wissenschaftliche Weise in diese Analyse miteinbezogen zu haben, kann jedoch behauptet werden, dass unter den in der Nierentransplantation aktiveren Chirurgen mitunter die weniger erfahrenen Chirurgen vertreten waren. So waren die mehr erfahrenen Chirurgen basierend auf subjektiver Einschätzung häufiger assistierend tätig (nicht als Operateur gelistet) und eventuell auch vermehrt in anderen Tätigkeitsbereichen wie der Pankreas-Nierentransplantation beschäftigt. Das Ergebnis dieser Studie könnte demzufolge an einer geringeren Erfahrung der in der Nierentransplantation aktiveren Operateure liegen. Zudem beruht das vermeintlich bessere Ergebnis der weniger aktiven und erfahrenen Gruppe auch auf der Tatsache, dass diejenigen Organe, welche im Rahmen einer kombinierten Leber-Nieren-Spende transplantiert werden, häufig von besserer Qualität sind. Auch die traditionell risiko-adaptierte Herangehensweise wurde nicht berücksichtigt, sodass der Einfluss von vergleichsweise komplizierten Eingriffen bei risikoreicheren Fällen nicht zur Geltung kam, und so eventuell die aktivere Gruppe, welche die risikoreicheren Fälle abgedeckt haben könnte, aufgrund dessen ein tendenziell schlechteres Ergebnis aufweist als die Operateure mit geringeren Fallzahlen, welche womöglich die risikoärmeren Fälle übernommen haben. Ähnlich Fechner et al.'s Ausführungen [62] lässt sich auch ein übersteigertes Selbstvertrauen der aktiveren Gruppe als Ursache anführen. Da nur ein Vergleich des Outcomes bei einem Trennwert von 20 Operationen vorgenommen wurde und keine weiterführende Analyse an Untergruppen verschiedener Trennwerte erfolgte, ist diese Schlussfolgerung allerdings schwer vertretbar. Eine weitere potentielle Erklärung bietet die Annahme, dass der Trennwert von 20 Operationen in 5 Jahren zu niedrig angesetzt worden ist, um einen signifikanten Vorteil der Fallzahl pro Jahr einer vergleichsweise aktiveren Gruppe nachzuweisen. Abschließend lässt sich jedenfalls feststellen, dass eine Mindestanzahl von 4 Operationen pro Jahr an unserem Zentrum nicht mit einem besseren Überleben der Patienten oder der transplantierten Organe assoziiert war. Weiterführende Untersuchungen hinsichtlich der Zusammensetzung der Operationsteams nach Erfahrung und Analysen anhand verschiedener Trennwerte erscheinen als weiterführende Analysen sinnvoll.

Literaturverzeichnis

1. Calne, R., *Clinical transplantation: current problems, possible solutions*. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 2005. **360**(1461): Seiten 1797-801.
2. Dente, C.J. and D.V. Feliciano, *Alexis Carrel (1873-1944): Nobel Laureate, 1912*. Arch Surg, 2005. **140**(6): Seiten 609-10.
3. Raju, T.N., *The Nobel chronicles. 1960: Sir Frank Macfarlane Burnet (1899-1985), and Sir Peter Brian Medawar (1915-87)*. Lancet, 1999. **353**(9171): Seite 2253.
4. Watts, G., *Joseph Murray: innovative surgeon and pioneer of transplantation*. Lancet, 2011. **377**(9770): Seite 987.
5. Giessing, M., et al., *Quality of life of living kidney donors in Germany: a survey with the Validated Short Form-36 and Giessen Subjective Complaints List-24 questionnaires*. Transplantation, 2004. **78**(6): Seiten 864-72.
6. Maglakelidze, N., et al., *Assessment of health-related quality of life in renal transplant recipients and dialysis patients*. Transplant Proc, 2011. **43**(1): Seiten 376-9.
7. Wolfe, R.A., et al., *Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant*. N Engl J Med, 1999. **341**(23): Seiten 1725-30.
8. Rao, P.S., et al., *Evaluating the survival benefit of kidney retransplantation*. Transplantation, 2006. **82**(5): Seiten 669-74.
9. Organtransplantation, D.S. <http://www.dso.de/organspende-und-transplantation/transplantation/nierentransplantation.html>. 2012 [zitiert am 06.01.2014].
10. Mayer, G. and G.G. Persijn, *Eurotransplant kidney allocation system (ETKAS): rationale and implementation*. Nephrol Dial Transplant, 2006. **21**(1): Seiten 2-3.
11. Bentas, W., et al., *Renal transplantation in the elderly: surgical complications and outcome with special emphasis on the Eurotransplant Senior Programme*. Nephrol Dial Transplant, 2008. **23**(6): Seiten 2043-51.
12. Giessing, M., et al., *"Old-for-old" cadaveric renal transplantation: surgical findings, perioperative complications and outcome*. Eur Urol, 2003. **44**(6): Seiten 701-8.
13. Axel Rahmel, B.M., *Eurotransplant International Foundation, Annual Report 2012*, 2012. Seite 82.

14. Organtransplantation, D.S. <http://www.dso.de/organspende-und-transplantation/warteliste-und-vermittlung/niere.html>. [zitiert am 01.06.2014].
15. Cohen, B., et al., *Expanding the donor pool to increase renal transplantation*. Nephrol Dial Transplant, 2005. **20**(1): Seiten 34-41.
16. Kuo, P.C., *Clinical Management of the Transplant Patient*. 2001, Great Britain: Arnold.
17. Townsend, C.M., *Sabiston Textbook of Surgery*. 18 ed, ed. C. Townsend. 2008.
18. Simmons, R.L., et al., *Renal transplantation in high-risk patients*. Arch Surg, 1971. **103**(2): Seiten 290-8.
19. Woods, J.E., et al., *Experience with renal transplantation in high risk patients*. Surg Gynecol Obstet, 1973. **137**(3): Seiten 393-8.
20. Goldman, L., et al., *Multifactorial index of cardiac risk in noncardiac surgical procedures*. N Engl J Med, 1977. **297**(16): Seiten 845-50.
21. Almond, P.S., et al., *Risk factors for chronic rejection in renal allograft recipients*. Transplantation, 1993. **55**(4): Seiten 752-6; Diskussion 756-7.
22. Basadonna, G.P., et al., *Early versus late acute renal allograft rejection: impact on chronic rejection*. Transplantation, 1993. **55**(5): Seiten 993-5.
23. Land, W., *Immunsuppressive Therapie*. 2006, Stuttgart: Thieme.
24. Gaston, R.S., et al., *"High-risk" renal transplantation: evolving definitions at a single center*. Clin Transpl, 2004: Seiten 121-6.
25. Risler, T., *Facharzt Nephrologie*. Erste Auflage ed. 2008, München: Urban & Fischer in Elsevier.
26. Galazka, Z., et al., *Is severe atherosclerosis in the aortoiliac region a contraindication for kidney transplantation?* Transplant Proc, 2011. **43**(8): Seiten 2908-10.
27. Gallagher, K.A., et al., *Outcomes and timing of aortic surgery in renal transplant patients*. Ann Vasc Surg, 2011. **25**(4): Seiten 448-53.
28. Basar, H., et al., *Renal transplantation in recipients over the age of 60: the impact of donor age*. Transplantation, 1999. **67**(8): Seiten 1191-3.
29. Norman, D.J., *Primer on Transplantation*. Vol. 2. 2001, USA.
30. Mandelbrot, D.A. and M. Pavlakis, *Living donor practices in the United States*. Adv Chronic Kidney Dis, 2012. **19**(4): Seiten 212-9.
31. Chkhotua, A., *Paired kidney donation: outcomes, limitations, and future perspectives*. Transplant Proc, 2012. **44**(6): Seiten 1790-2.
32. Kher, A. and D.A. Mandelbrot, *The living kidney donor evaluation: focus on renal issues*. Clin J Am Soc Nephrol, 2012. **7**(2): Seiten 366-71.

33. Grosso, G., et al., *Predictive value of the Charlson comorbidity index in kidney transplantation*. *Transplant Proc*, 2012. **44**(7): Seiten 1859-63.
34. Chertow, G.M., et al., *Antigen-independent determinants of cadaveric kidney transplant failure*. *JAMA*, 1996. **276**(21): Seiten 1732-6.
35. Lutz, J., M. Stangl, and U. Heemann, [*Kidney transplantation in Germany - 2002*]. *Zentralbl Chir*, 2003. **128**(10): Seiten 816-20.
36. Gatault, P., et al., *CMV Infection in the Donor and Increased Kidney Graft Loss: Impact of Full HLA-I Mismatch and Posttransplantation CD8 Cell Reduction*. *Am J Transplant*, 2013.
37. Karabicak, I., et al., *Long-term kidney transplant outcome in obese patients in a predominantly African American population*. *Clin Transplant*, 2011. **25**(3): Seiten E264-70.
38. Morrissey, P.E. and A.F. Yango, *Renal transplantation: older recipients and donors*. *Clin Geriatr Med*, 2006. **22**(3): Seiten 687-707.
39. Stewart, Z.A., et al., *Histidine-tryptophan-ketoglutarate (HTK) is associated with reduced graft survival of deceased donor kidney transplants*. *Am J Transplant*, 2009. **9**(5): Seiten 1048-54.
40. Muhlbacher, F., F. Langer, and C. Mittermayer, *Preservation solutions for transplantation*. *Transplant Proc*, 1999. **31**(5): Seiten 2069-70.
41. Belzer, F.O. and J.H. Southard, *Principles of solid-organ preservation by cold storage*. *Transplantation*, 1988. **45**(4): Seiten 673-6.
42. Brunicaudi, F.C., *Schwartz's Principles of Surgery*. Vol. 8. 2005, United States of America: McGraw-Hill.
43. Sonnenday, C.J., et al., *Plasmapheresis, CMV hyperimmune globulin, and anti-CD20 allow ABO-incompatible renal transplantation without splenectomy*. *Am J Transplant*, 2004. **4**(8): Seiten 1315-22.
44. Tanabe, K., et al., *Long-term results of ABO-incompatible living kidney transplantation: a single-center experience*. *Transplantation*, 1998. **65**(2): Seiten 224-8.
45. Montgomery, J.R., et al., *Outcomes of ABO-incompatible kidney transplantation in the United States*. *Transplantation*, 2012. **93**(6): Seiten 603-9.
46. Segev, D.L., et al., *ABO incompatible high-titer renal transplantation without splenectomy or anti-CD20 treatment*. *Am J Transplant*, 2005. **5**(10): Seiten 2570-5.
47. Clark, B. and D.J. Unsworth, *HLA and kidney transplantation*. *J Clin Pathol*, 2010. **63**(1): Seiten 21-5.

48. Doxiadis, II, et al., *It takes six to boogie: allocating cadaver kidneys in Eurotransplant*. Transplantation, 2004. **77**(4): Seiten 615-7.
49. Opelz, G. and B. Dohler, *Effect of human leukocyte antigen compatibility on kidney graft survival: comparative analysis of two decades*. Transplantation, 2007. **84**(2): Seiten 137-43.
50. Johnson, R.J., et al., *Factors influencing outcome after deceased heart beating donor kidney transplantation in the United Kingdom: an evidence base for a new national kidney allocation policy*. Transplantation, 2010. **89**(4): Seiten 379-86.
51. Susal, C. and G. Opelz, *Kidney graft failure and presensitization against HLA class I and class II antigens*. Transplantation, 2002. **73**(8): Seiten 1269-73.
52. Meng, H.L., et al., *Impact of human leukocyte antigen matching and recipients' panel reactive antibodies on two-year outcome in presensitized renal allograft recipients*. Chin Med J (Engl), 2009. **122**(4): Seiten 420-6.
53. Brynager, H., et al., *No effect of blood transfusions or HLA matching on renal graft success rate in recipients treated with cyclosporine-prednisolone or cyclosporine-azathioprine-prednisolone: the Scandinavian experience*. Transplant Proc, 1988. **20**(3 Suppl 3): Seiten 261-3.
54. Gillich, M.S., et al., *Comparison of blood group versus HLA-dependent transplantation and its influence on donor kidney survival*. Nephrol Dial Transplant, 2002. **17**(5): Seiten 884-6.
55. Schnitzler, M.A., et al., *The association of cytomegalovirus sero-pairing with outcomes and costs following cadaveric renal transplantation prior to the introduction of oral ganciclovir CMV prophylaxis*. Am J Transplant, 2003. **3**(4): Seiten 445-51.
56. Kyllonen, L., et al., *Kidney transplantation from 1119 deceased donors in Finland, 1991 to 2003: impact of donor factors*. Transplant Proc, 2005. **37**(8): Seiten 3248-52.
57. van Ree, R.M., et al., *Latent cytomegalovirus infection is an independent risk factor for late graft failure in renal transplant recipients*. Med Sci Monit, 2011. **17**(11): Seiten CR609-617.
58. Huang, E., et al., *Intermediate-term outcomes associated with kidney transplantation in recipients 80 years and older: an analysis of the OPTN/UNOS database*. Transplantation, 2010. **90**(9): Seiten 974-9.
59. Kasiske, B.L., J.J. Snyder, and D. Gilbertson, *Inadequate donor size in cadaver kidney transplantation*. J Am Soc Nephrol, 2002. **13**(8): Seiten 2152-9.

60. Molnar, M.Z., et al., *Age and the associations of living donor and expanded criteria donor kidneys with kidney transplant outcomes*. Am J Kidney Dis, 2012. **59**(6): Seiten 841-8.
61. Cash, H., et al., *Impact of surgeon experience on complication rates and functional outcomes of 484 deceased donor renal transplants: a single-centre retrospective study*. BJU Int, 2012. **110**(8 Pt B): Seiten E368-73.
62. Fechner, G., et al., *Impact of a learning curve model in kidney transplantation on functional outcome and surgical complications in a small volume centre: does size really matter?* Int Urol Nephrol, 2012. **44**(5): Seiten 1411-5.
63. Kappel, I., *Auswirkungen von nichtimmunologischen Empfängerfaktoren auf das Transplantat- und Patientenüberleben bei der Nierentransplantation*, 2013, Medizinische Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin: Berlin, Germany.
64. Mishra, M.N. and K.V. Baliga, *Significance of panel reactive antibodies in patients requiring kidney transplantation*. Saudi J Kidney Dis Transpl, 2013. **24**(3): Seiten 495-9.
65. Premasathian, N., et al., *The effect of peak and current serum panel-reactive antibody on graft survival*. Transplant Proc, 2008. **40**(7): Seiten 2200-1.
66. Eurotransplant. *Eurotransplant Manual - Version 1.8*. 2011 February 28, 2011 October 9, 2013].
67. *Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation*. World Health Organ Tech Rep Ser, 2000. **894**: Seiten i-xii, 1-253.
68. Levey, A.S., et al., *National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification*. Ann Intern Med, 2003. **139**(2): Seiten 137-47.
69. National Kidney, F., *K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification*. Am J Kidney Dis, 2002. **39**(2 Suppl 1): Seiten S1-266.
70. Ilja Stracke, S.V., *Organspende und Transplantation in Deutschland - Jahresbericht 2005*. 2006, Neu-Isenburg: Deutsche Stiftung Organtransplantation (DSO).
71. Alexander, J.W., W.K. Vaughn, and W.W. Pfaff, *Local use of kidneys with poor HLA matches is as good as shared use with good matches in the cyclosporine era: an analysis at one and two years*. Transplant Proc, 1987. **19**(1 Pt 1): Seiten 672-4.
72. Greenstein, S.M., et al., *Evidence that zero antigen-matched cyclosporine-treated renal transplant recipients have graft survival equal to that of matched recipients. Reevaluation of points*. Transplantation, 1990. **49**(2): Seiten 332-6.

73. Lin, J., et al., *Factors potentially affecting the function of kidney grafts*. Chin Med J (Engl), 2013. **126**(9): Seiten 1738-42.
74. Su, X., et al., *Diminishing significance of HLA matching in kidney transplantation*. Am J Transplant, 2004. **4**(9): Seiten 1501-8.
75. Eigler, F.W., et al., [*Progress in kidney transplantation*]. Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd, 1992: Seiten 217-23.
76. Vanrenterghem, Y., et al., *Long-term results after cadaver kidney transplantation have also improved over the last two decades. The Leuven Collaborative Group for Transplantation*. Transplant Proc, 1991. **23**(1 Pt 2): Seiten 1265-6.
77. Terasaki, P.I., et al., *High survival rates of kidney transplants from spousal and living unrelated donors*. N Engl J Med, 1995. **333**(6): Seiten 333-6.
78. Salahudeen, A.K., N. Haider, and W. May, *Cold ischemia and the reduced long-term survival of cadaveric renal allografts*. Kidney Int, 2004. **65**(2): Seiten 713-8.
79. Barocci, S., U. Valente, and A. Nocera, *Detection and analysis of HLA class I and class II specific alloantibodies in the sera of dialysis recipients waiting for a renal retransplantation*. Clin Transplant, 2007. **21**(1): Seiten 47-56.
80. Barama, A., et al., *Effect of recipient sensitization (peak PRA) on graft outcome in haploidentical living related kidney transplants*. Clin Transplant, 2000. **14**(3): Seiten 212-7.
81. Gebel, H.M. and R.A. Bray, *Sensitization and sensitivity: defining the unsensitized patient*. Transplantation, 2000. **69**(7): Seiten 1370-4.
82. Cooper, M., *Non-specific Activation of the Immun System can provoke Anit-HLA Antibodies*, in *The American Society for Histocompatibility and Immunogenetics: 29th Annual Meeting 2003*, The American Society for Histocompatibility and Immunogenetics: Miami Beach, Fl.
83. Cecka, J.M., *Calculated PRA (CPRA): the new measure of sensitization for transplant candidates*. Am J Transplant, 2010. **10**(1): Seiten 26-9.
84. Cecka, J.M., et al., *Calculated PRA: initial results show benefits for sensitized patients and a reduction in positive crossmatches*. Am J Transplant, 2011. **11**(4): Seiten 719-24.
85. Singh, P., et al., *A pitfall in the current kidney allocation process using calculated PRA(CPRA) in patients undergoing desensitization*. Am J Transplant, 2010. **10**(8): Seiten 1947; author reply 1948.
86. Loupy, A., et al., *Complement-binding anti-HLA antibodies and kidney-allograft survival*. N Engl J Med, 2013. **369**(13): Seiten 1215-26.

87. Dean, P.G., J.M. Gloor, and M.D. Stegall, *Conquering absolute contraindications to transplantation: positive-crossmatch and ABO-incompatible kidney transplantation*. Surgery, 2005. **137**(3): Seiten 269-73.
88. Tanabe, K., *Japanese experience of ABO-incompatible living kidney transplantation*. Transplantation, 2007. **84**(12 Suppl): Seiten S4-7.
89. Jeon, B.J., et al., *Analysis of the Results of ABO-Incompatible Kidney Transplantation: In Comparison with ABO-Compatible Kidney Transplantation*. Korean J Urol, 2010. **51**(12): Seiten 863-9.
90. Ojo, A.O., et al., *Delayed graft function: risk factors and implications for renal allograft survival*. Transplantation, 1997. **63**(7): Seiten 968-74.
91. 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**(12): Seiten 1697-701.
92. Kayler, L.K., T.R. Srinivas, and J.D. Schold, *Influence of CIT-induced DGF on kidney transplant outcomes*. Am J Transplant, 2011. **11**(12): Seiten 2657-64.
93. Halloran, P.F., et al., *The "injury response": a concept linking nonspecific injury, acute rejection, and long-term transplant outcomes*. Transplant Proc, 1997. **29**(1-2): Seiten 79-81.
94. Land, W., *Possible role of postischemic reperfusion injury as initiator of allorecognition/alloactivation*. Transplant Proc, 1998. **30**(8): Seiten 4269.
95. Salahudeen, A., et al., *Antioxidant lazaroid U-74006F improves renal function and reduces the expression of cytokines, inducible nitric oxide synthase, and MHC antigens in a syngeneic renal transplant model. Partial support for the response-to-injury hypothesis*. Transplantation, 1996. **62**(11): Seiten 1628-33.
96. Lee, C.M., et al., *Prolonged cold ischemia time obviates the benefits of 0 HLA mismatches in renal transplantation*. Arch Surg, 2000. **135**(9): Seiten 1016-9; discussion 1019-20.
97. Skjoldbye, B., et al., *Perioperative Doppler ultrasonography: renal detection of renal graft perfusion*. Scand J Urol Nephrol, 1998. **32**(5): Seiten 345-9.
98. Sawada, T., et al., *An alternative tool for intraoperative assessment of renal vasculature after revascularization of a transplanted kidney*. Am J Surg, 2010. **199**(6): Seiten e69-71.
99. Taggart, D.P., et al., *Preliminary experience with a novel intraoperative fluorescence imaging technique to evaluate the patency of bypass grafts in total arterial revascularization*. Ann Thorac Surg, 2003. **75**(3): Seiten 870-3.

100. Sekijima, M., et al., *An intraoperative fluorescent imaging system in organ transplantation*. *Transplant Proc*, 2004. **36**(7): Seiten 2188-90.
101. Hoffmann, C., et al., *Intraoperative assessment of kidney allograft perfusion by laser-assisted indocyanine green fluorescence videography*. *Transplant Proc*, 2010. **42**(5): Seiten 1526-30.
102. (OPTN), O.P.a.T.N. *OPTN/UNOS Board approves significant revisions to deceased donor kidney allocation policy*. 2013 [zitiert am 10/3/2013]; Available from: <http://optn.transplant.hrsa.gov/news/newsDetail.asp?id=1600>.
103. Frei, U., et al., *Prospective age-matching in elderly kidney transplant recipients--a 5-year analysis of the Eurotransplant Senior Program*. *Am J Transplant*, 2008. **8**(1): Seiten 50-7.
104. Smits, J.M., et al., *Evaluation of the Eurotransplant Senior Program. The results of the first year*. *Am J Transplant*, 2002. **2**(7): Seiten 664-70.
105. Voiculescu, A., et al., *Kidney transplantation in the elderly: age-matching as compared to HLA-matching: a single center experience*. *Transplantation*, 2002. **73**(8): Seiten 1356-9.
106. Foster, B.J., et al., *Relative importance of HLA mismatch and donor age to graft survival in young kidney transplant recipients*. *Transplantation*, 2013. **96**(5): Seiten 469-75.
107. Ferrari, P., et al., *Effect of donor-recipient age difference on graft function and survival in live-donor kidney transplantation*. *Nephrol Dial Transplant*, 2011. **26**(2): Seiten 702-8.
108. Lee, Y.J., et al., *Donor-recipient age difference and graft survival in living donor kidney transplantation*. *Transplant Proc*, 2012. **44**(1): Seiten 270-2.
109. Noppakun, K., et al., *Living donor age and kidney transplant outcomes*. *Am J Transplant*, 2011. **11**(6): Seiten 1279-86.
110. Epstein, M., *Aging and the kidney*. *J Am Soc Nephrol*, 1996. **7**(8): p. 1106-22.
111. Terasaki, P.I., et al., *Fit and match hypothesis for kidney transplantation*. *Transplantation*, 1996. **62**(4): Seiten 441-5.
112. Giral, M., et al., *Impact of graft mass on the clinical outcome of kidney transplants*. *J Am Soc Nephrol*, 2005. **16**(1): Seiten 261-8.
113. Kim, Y.S., et al., *Ratio of donor kidney weight to recipient bodyweight as an index of graft function*. *Lancet*, 2001. **357**(9263): Seiten 1180-1.
114. Brenner, B.M., R.A. Cohen, and E.L. Milford, *In renal transplantation, one size may not fit all*. *J Am Soc Nephrol*, 1992. **3**(2): Seiten 162-9.

115. Terasaki, P.I., et al., *The hyperfiltration hypothesis in human renal transplantation*. Transplantation, 1994. **57**(10): Seiten 1450-4.
116. White, A.J. and W.J. Strydom, *Normalisation of glomerular filtration rate measurements*. Eur J Nucl Med, 1991. **18**(6): Seiten 385-90.
117. Kasiske, B.L. and A.J. Umen, *The influence of age, sex, race, and body habitus on kidney weight in humans*. Arch Pathol Lab Med, 1986. **110**(1): Seiten 55-60.
118. Lewis, J. and R.V. Ford, *Correlation of glomerular filtration rate and tubular reabsorption of phosphate and the interrelationships of phosphate and para-aminohippurate clearance in man*. J Lab Clin Med, 1961. **57**: Seiten 546-52.
119. Lee, S.W., et al., *The mismatch of donor/recipient size influences development of proteinuria in allograft kidney transplants*. Transplant Proc, 1996. **28**(3): Seiten 1480-1.
120. Miles, A.M., et al., *The effect of kidney size on cadaveric renal allograft outcome*. Transplantation, 1996. **61**(6): Seiten 894-7.
121. Nicholson, M.L., et al., *Influence of allograft size to recipient body-weight ratio on the long-term outcome of renal transplantation*. Br J Surg, 2000. **87**(3): Seiten 314-9.
122. Shaheen, F.A., et al., *Impact of donor/recipient gender, age, HLA matching, and weight on short-term graft survival following living related renal transplantation*. Transplant Proc, 1998. **30**(7): Seiten 3655-8.
123. Vianello, A., et al., *Importance of donor/recipient body weight ratio as a cause of kidney graft loss in the short to medium term*. Nephron, 1996. **72**(2): Seiten 205-11.
124. de Boer, J., et al., *Eurotransplant randomized multicenter kidney graft preservation study comparing HTK with UW and Euro-Collins*. Transpl Int, 1999. **12**(6): Seiten 447-53.
125. de Boer, J., et al., *A randomized multicenter study on kidney preservation comparing HTK with UW*. Transplant Proc, 1999. **31**(5): Seiten 2065-6.
126. Groenewoud, A.F. and J. Thorogood, *Current status of the Eurotransplant randomized multicenter study comparing kidney graft preservation with histidine-tryptophan-ketoglutarate, University of Wisconsin, and Euro-Collins solutions. The HTK Study Group*. Transplant Proc, 1993. **25**(1 Pt 2): Seiten 1582-5.
127. Agarwal, A., P. Murdock, and J.A. Fridell, *Comparison of histidine-tryptophan ketoglutarate solution and University of Wisconsin solution in prolonged cold preservation of kidney allografts*. Transplantation, 2006. **81**(3): Seiten 480-2.
128. Stewart, Z.A., et al., *Histidine-tryptophan-ketoglutarate (HTK) is associated with reduced graft survival in pancreas transplantation*. Am J Transplant, 2009. **9**(1): Seiten 217-21.

129. Stewart, Z.A., et al., *Histidine-Tryptophan-Ketoglutarate (HTK) is associated with reduced graft survival in deceased donor livers, especially those donated after cardiac death*. Am J Transplant, 2009. **9**(2): Seiten 286-93.
130. Puhl, G., et al., *Low viscosity histidine-tryptophan-ketoglutarate graft flush improves subsequent extended cold storage in University of Wisconsin solution in an extracorporeal rat liver perfusion and rat liver transplantation model*. Liver Transpl, 2006. **12**(12): Seiten 1841-9.
131. Olschewski, P., et al., *Improved microcirculation by low-viscosity histidine- tryptophan- ketoglutarate graft flush and subsequent cold storage in University of Wisconsin solution: results of an orthotopic rat liver transplantation model*. Transpl Int, 2008. **21**(12): Seiten 1175-80.
132. Axelrod, D.A., et al., *Association of center volume with outcome after liver and kidney transplantation*. Am J Transplant, 2004. **4**(6): Seiten 920-7.
133. Edwards, E.B., et al., *The effect of the volume of procedures at transplantation centers on mortality after liver transplantation*. N Engl J Med, 1999. **341**(27): p. 2049-53.
134. Kim, S.J., et al., *Centre-specific variation in renal transplant outcomes in Canada*. Nephrol Dial Transplant, 2004. **19**(7): Seiten 1856-61.
135. Lin, H.M., et al., *Center-specific graft and patient survival rates: 1997 United Network for Organ Sharing (UNOS) report*. JAMA, 1998. **280**(13): Seiten 1153-60.
136. Schurman, S.J., et al., *Center volume effects in pediatric renal transplantation. A report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study*. Pediatr Nephrol, 1999. **13**(5): Seiten 373-8.

Widmung

Rebecca, Helmi und meinen Eltern.

Erklärung an Eides Statt

„Ich, Henrik Berdel, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Einfluss von Faktoren der Organspendeprozedur auf Transplantat- und Patientenüberleben bei der Nierentransplantation unter besonderer Berücksichtigung immunologischer Faktoren selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

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

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

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

27.1.2014

Datum

Unterschrift

CURRICULUM VITAE

Der lebenslauf wurde aus Datenschutz rechtlichen Gründen entfernt.