

Te.Aus der medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Epidemiologie, Risikofaktoren und Konsequenzen einer  
Lymphozele nach einer Nierentransplantation**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Arnim Bastian Hohberger

aus Aachen

Datum der Promotion: 01.03.2019

## **Vorwort**

**Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in:**

1. Lukas Lehner, Arnim Hohberger; Lisanne Marschke, Tanja Flaig, Fabian Halleck, Dmytro Khadzhynov, Klemens Budde, Oliver Staeck. LYMPHOCELES IN KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENTS: INCIDENCE, RISK FACTORS AND IMPACT ON LONG-TERM OUTCOMES: SP740. Nephrology Dialysis Transplantation. 32():iii392, MAY 2017
2. Lukas Johannes Lehner, Arnim Hohberger, Lisanne Marschke, Fabian Halleck, Staeck Oliver, Dmytro Khadzhynov, Kun Zhang, Klemens Budde. THE DIALYSIS SESSION DEPENDENT EFFECT OF DELAYED GRAFT FUNCTION ON GRAFT SURVIVAL IN KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENTS: BO309. Transplant International. 28():234, NOV 2015

## **Inhaltsverzeichnis**

1 Abkürzungsverzeichnis .....	7
2 Zusammenfassung.....	9
2.1 Abstrakt.....	9
2.2 Abstract.....	11
3 Einleitung .....	13
3.1 Epidemiologie der chronischen Niereninsuffizienz .....	13
3.2 Klassifikation der chronischen Niereninsuffizienz.....	14
3.3 Therapie der chronischen Niereninsuffizienz .....	17
3.3.1 Konservative Therapie .....	17
3.3.2 Nierenersatztherapie .....	18
3.3.2.1 Nierentransplantation .....	18
3.4 Komplikationen nach Nierentransplantation.....	19
3.5 Lymphozelen .....	20
3.5.1 Epidemiologie und Pathogenese einer Lymphozele .....	20
3.5.2 Diagnostik und Therapie einer Lymphozele .....	21
3.5.2.1 Perkutane Drainage .....	22
3.5.2.2 Intraperitoneale Drainage .....	22
3.5.2.2.1 Laparoskopische Marsupialisation.....	23
3.5.2.2.2 Offen-chirurgische Lymphozelenmarsupialisation (klassisch-operative Fensterung) .....	23
3.5.3 Vergleich der Therapievarianten.....	23
4 Fragestellung .....	25
5 Material und Methoden.....	26
5.1 Patientenkollektiv .....	26
5.2 Grundlagen der Nierentransplantation .....	27
5.2.1 Operativer Standard der Nierentransplantation .....	29
5.2.2 Nephrologische Nachsorge .....	29

5.3 Datenerfassung .....	30
5.3.1 Patientenakten .....	30
5.3.2 T-Base® .....	30
5.3.3 Studienakten .....	30
5.4 Klinische Parameter .....	31
5.4.1 Lymphozelen .....	31
5.4.1.1 Diagnostik und Therapieregime .....	32
5.4.2 Rejektionen.....	33
5.4.3 Delayed Graft Function.....	33
5.4.4 KDPI und LKDPI .....	34
5.5 Statistische Auswertung .....	34
5.5.1 Deskriptive Statistik .....	35
5.5.2 Hypothesen generierende Statistik.....	35
5.5.2.1 Unabhängigkeitstest .....	35
5.5.2.2 Mittelwertungleichheit .....	35
5.5.2.3 Ereigniszeitanalyse .....	35
5.5.2.4 Multivariate Analyse .....	35
5.5.3 Statistische Signifikanz.....	36
6 Ergebnisse.....	37
6.1 Deskriptive Analyse der Gesamtpopulation.....	37
6.1.1 Deskriptive Analyse der Inzidenz von Lymphozelen in der Gesamtpopulation .....	38
6.1.2 Deskriptive Analyse der Inzidenz asymptomatischer und symptomatischer Lymphozelen in der Gesamtpopulation .....	38
6.2 Diagnose- und Therapiezeitpunkt der Lymphozelen .....	39
6.3 Analyse der Risikofaktoren für Lymphozelen .....	40
6.3.1 Univariate Analyse der Risikofaktoren für Lymphozelen .....	40
6.3.2 Multivariate Analyse der Risikofaktoren für Lymphozelen .....	42
6.3.3 Univariate Analyse Risikofaktoren für symptomatische Lymphozelen .....	42

6.3.4 Multivariate Analyse der Risikofaktoren für symptomatische Lymphozelen .....	44
6.4 Inzidenz und Intervention der Lymphozelen.....	45
6.4.1 Therapie der symptomatischen Lymphozele .....	46
6.5 Vergleichende Langzeitanalyse des Transplantatüberlebens .....	48
6.5.1 Vergleich des Langzeittransplantatüberlebens von Patienten mit Lymphozele und ohne Lymphozele .....	48
6.5.2 Vergleich des Langzeittransplantatüberlebens von Patienten mit asymptomatischer Lymphozele, mit symptomatischer Lymphozele und ohne Lymphozele .....	49
6.5.3 Vergleich des Langzeittransplantatüberlebens von Patienten mit einer TCMR und zusätzlicher Inzidenz einer Lymphozele .....	50
6.5.4 Analyse der Einflussfaktoren auf das 7-Jahres-Langzeittransplantatüberleben ....	51
6.6 Vergleichende Langzeitanalyse des 7-Jahres-Patientenüberlebens .....	52
6.6.1 Vergleich des Langzeitüberlebens von Patienten mit Lymphozele und ohne Lymphozele .....	52
6.6.2 Vergleich des Langzeitüberlebens von Patienten mit asymptomatischer Lymphozele, mit symptomatischer Lymphozele und ohne Lymphozele .....	53
7 Diskussion .....	54
7.1 Inzidenz von Lymphozelen .....	54
7.2 Risikofaktoren für Lymphozelen .....	55
7.3 Diagnose und Therapie von Lymphozelen .....	58
7.4 Einfluss von Lymphozelen auf das Langzeittransplantat- und Patientenüberleben .	61
7.5 Lymphozelen und TCMR .....	61
7.6 Stärken und Limitationen .....	62
8 Literaturverzeichnis .....	64
9 Tabellenverzeichnis .....	73
10 Abbildungsverzeichnis .....	74
11 Eidesstattliche Versicherung .....	76
12 Ausführliche Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen .....	77

13 Lebenslauf.....	79
14 Publikationsliste.....	82
15 Danksagung.....	83

## 1 Abkürzungsverzeichnis

ACR	Albumin-to-Creatinine-Ratio
AER	Albumin-Excretions-Rate
ANOVA	Analysis of Variance
BMI	Body Mass Index
CCM	Campus Charité Mitte
CI	Konfidenzintervall
CKD	Chronic Kidney Disease
cm	Zentimeter
CT	Computertompgraphie
CVK	Campus Virchow Klinikum
Dr.	Doktor
Dr. med.	Doctor medicinae
Et al.	et alii
DGF	Delayed Graft Function
g	Gramm
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HLA	Human Leukocyte Antigen
HR	Hazard Ratio
ITS	Intensivstation
KDIGO	Kidney Disease / Improving Global Outcomes
KDOQI	Kidney Disease Outcome Quality Initiative
KDPI	Kidney Donor Profile Index
kg	Kilogramm
LKDPI	Living Kidney Donor Profile Index
m	Meter
mg	Milligramm
min	Minute
ml	Milliliter
mmHG	Millimeter Quecksilbersäule
mmol	Millimol

MRT	Magnetresonanztomographie
m-TOR	mammalian Target Of Rapamycin
n	Anzahl
NHANES	National Health Nutrition and Examination Survey
No	Number
NTX	Nierentransplantation
OP	Operation
OPTN	Organ Procurement Transplantation Network
OR	Odds Ratio
RI-Index	Resistance Index
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
Std.	Stunden
TCMR	T-cell-mediated-rejection
UNOS	United Network for Organ Sharing
USA	United States of America
Vol	Volume



## 2 Zusammenfassung

### 2.1 Abstrakt

Die Lymphozele ist eine häufige Komplikation nach einer Nierentransplantation. Sie ist als eine mit Lymphflüssigkeit gefüllte perirenale Pseudozyste definiert. Als Risikofaktoren sind unter anderem die Delayed graft function (DGF) und die T-cell-mediated-rejection (TCMR) beschrieben worden. Das Langzeittransplantatüberleben nach einer Lymphozele ist wenig untersucht worden.

In dieser Studie wurden 867 erwachsene Patienten, die eine Nierentransplantation zwischen dem 01.01.2006 und dem 31.12.2015 an unserer Klinik erhielten, eingeschlossen. Es wurden Patienten mit Lebendnierenspende und Leichennierenspende analysiert.

Bei 307 Patienten (35.2%) wurde eine Lymphozele diagnostiziert, bei 72 Patienten musste eine Intervention durchgeführt werden. 7 Lymphozelen (9.7%) wurden perkutan drainiert, 61 (84.7%) laparoskopisch und 4 (5.6%) offen-chirurgisch marsupialisiert. In 18 (25%) Fällen musste eine zweite Intervention, entweder eine laparoskopische oder offen-chirurgische Marsupialisation durchgeführt werden; in zwei Fällen war eine dritte Intervention notwendig. Alle Fälle konnten erfolgreich behandelt werden.

Als univariante Risikofaktoren für die Bildung einer Lymphozele wurden das Empfängeralter ( $p=0.008$ ), die kalte Ischämiezeit ( $p=0.005$ ), eine DGF ( $p=0.001$ ), der KDPI/LKDPI-Score ( $p=0.001$ ), eine TCMR ( $p=0.001$ ) und eine primäre Immunsuppression mit Cyclosporin identifiziert. Protektiv waren eine Lebendnierenspende ( $p<0.001$ ) und die primäre Immunsuppression mit Tacrolimus ( $p<0.001$ ). In der multivariaten Analyse zeigte sich die TCMR als ein unabhängiger Risikofaktor ( $p=0.003$ ).

Als monovariante Risikofaktoren für die Bildung einer symptomatischen Lymphozele konnten das Spenderalter ( $p=0.008$ ), Empfängeralter ( $p=0.038$ ), die kalte Ischämiezeit ( $p=0.034$ ), eine DGF ( $p=0.003$ ), der KDPI/LKDPI-Score ( $p<0.001$ ), der KDPI-Score ( $p=0.001$ ) und eine primäre Immunsuppression mit Cyclosporin ( $p=0.001$ ) identifiziert werden. Protektiv waren erneut eine Lebendspende ( $p=0.007$ ) und die primäre Immunsuppression mit Tacrolimus ( $p<0.001$ ). In der multivariaten Analyse zeigten sich die vorherige Transplantation ( $p=0.036$ ) und ein höherer KDPI/LKDPI-Wert ( $p<0.001$ ) als unabhängige Risikofaktoren.

Weder asymptomatische noch symptomatische Lymphozelen zeigten einen negativen Einfluss auf das 7-Jahres-Transplantatüberleben, im Gegensatz - das Transplantatüberleben von Patienten mit Lymphozelen ( $p=0.032$ ) sowie mit asymptomatischen Lymphozelen ( $p=0.012$ ) war im Vergleich zu Patienten ohne Lymphozelen signifikant besser. Das adjustierte Hazard-Risiko für einen Transplantatverlust war bei Lymphozelen 0.495 ( $p=0.004$ ), während Spenderalter, Re-Transplantation, BMI, TCMR und DGF als unabhängige Risikofaktoren bestätigt werden konnten. In keinem Fall waren Lymphozelen für den Tod oder den Transplantatverlust ursächlich.

Es lässt sich schlussfolgern, dass trotz eines Risikoprofils, das sowohl für die Bildung von Lymphozelen als auch für einen Transplantatverlust signifikant ist, die Lymphozelenbildung sich protektiv auf das Langzeittransplantatüberleben auswirkt und die positiven Faktoren überwiegen.

Mögliche Ursachen für diese unerwartete Beobachtung sind, dass eine erhöhte Lymphangiogenese und Lymphgefäßdichte bei Patienten während einer TCMR mit einem deutlich verbesserten Transplantatüberleben einhergeht, im Vergleich zu Patienten ohne eine vermehrte Lymphangiogenese.

## 2.2 Abstract

Lymphoceles are a common complication after kidney transplantation. They are defined as perirenal pseudocysts containing lymph. In other studies, the formation of lymphoceles has been linked to DGF, TCMR and more factors. The long-term outcome of patients with lymphoceles has rarely been investigated.

In this study we included 867 adult patients that received a cadaveric or living donation kidney transplantation at our hospital between 01.01.2006 and 31.12.2015.

307 of 867 (35.2%) patients developed a lymphocele, 72 (8.3%) required intervention. Of these 72 patients 7 (9.7%) were primarily treated with percutaneous drainage, 61 (84.7%) with a laparoscopic and 4 with a laparotomic marsupialisation. In 18 (25%) case a secondary intervention, either laparoscopic or laparotomic; in 2 case a third intervention was needed. All cases were treated successfully.

As monovariant risk factors for the development of a lymphocele we identified the recipient age ( $p=0.008$ ), the cold ischaemia time ( $p=0.005$ ), the DGF ( $p=0.001$ ), KDPI/LKDPI ( $p=0.001$ ), a TCMR ( $p=0.001$ ) and primary immunosuppression with Cyclosporin ( $p<0.001$ ). Protective were a living donation ( $p<0.001$ ) and primary immunosuppression with Tacrolimus ( $p<0.001$ ). After multivariate analysis we identified TCMR ( $p=0.003$ ) as an independent risk factor.

As monovariant risk factors for the development of a symptomatic lymphocele we identified donor age ( $p=0.008$ ), recipient age ( $p=0.038$ ), cold ischaemia time ( $p=0.034$ ), DGF ( $p=0.003$ ), KDPI/LKDPI ( $p<0.001$ ), KDPI ( $p=0.001$ ) and primary immunosuppression with Cyclosporin ( $p=0.001$ ). Protective were living donation ( $p=0.007$ ) and primary immunosuppression with Tacrolimus ( $p=0.003$ ). After multivariate analysis we identified previous transplantation ( $p=0.036$ ) and a worse KDPI/LKDPI-count ( $p<0.001$ ) independent risk factors.

In the long-term graft survival over 7 years neither asymptomatic nor symptomatic lymphoceles had a negative influence, in contrast the graft survival of patients with lymphoceles in total ( $p=0.032$ ) as well as asymptomatic lymphoceles ( $p=0.012$ ) was significant better compared to patients without lymphoceles. The adjusted hazard ratio for a graft loss after a lymphocele was 0.495 ( $p=0.004$ ), while donor age, retransplantation, BMI, TCMR and DGF were proven as independent risks for graft loss. In no case was a lymphocele responsible for death or graft loss

It can be concluded, that despite a risk profile that is significant for both the formation of lymphoceles and graft loss, lymphocele formation seems to have a protective effect on long-term graft survival.

Probable causes of this unexpected observation are that increased lymphangiogenesis and lymphatic vessel density in patients undergoing rejection is associated with significantly improved graft survival compared to patients without increased lymphangiogenesis.

### **3 Einleitung**

#### **3.1 Epidemiologie der chronischen Niereninsuffizienz**

Die chronische Niereninsuffizienz (Chronic Kidney Disease- Abkürzung CKD) stellt ein an Bedeutung zunehmendes weltweites Gesundheitsproblem dar [2, 6]. Die Prävalenz der CKD in der amerikanischen Bevölkerung beträgt im Jahr 2015 nahezu 14% der Gesamtbevölkerung [8], eine weitere Zunahme in erster Linie bei älteren Patienten über 50 Jahren auf 40% wird prognostiziert, insbesondere beim Vorliegen von Hypertonie, Diabetes mellitus und Adipositas als Begleiterkrankungen [1]. Der rasante Anstieg zeigt sich auch in einer retrospektiven Analyse der amerikanischen National Health Nutrition and Examination Survey (NHANES) im Datenvergleich von 1988-1994 und 1999-2004 mit einer Zunahme der Prävalenz um 15,9% [11]. Sowohl asiatische als auch europäische Studien bestätigen die ähnlich hohe Prävalenz der chronischen Niereninsuffizienz in den Industriestaaten [3, 4].

Die häufigsten Grunderkrankungen, die zu einer CKD führen, sind der Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Glomerulonephritiden und polyzystische Nierenerkrankungen. Inzwischen werden etwa 75% der neu hinzugekommenen Fälle der CKD in den USA durch die Grunderkrankungen Hypertonie und Diabetes mellitus verursacht [12]. Nahezu die Hälfte aller amerikanischen Patienten mit einer CKD haben zusätzlich einen Diabetes mellitus und/oder eine kardiovaskuläre Erkrankung [8]. In der Folge führt die chronische Niereninsuffizienz zu einer erhöhten Morbidität, Mortalität, einem erhöhten Risiko für das Erleiden kardiovaskulärer Erkrankungen [1, 2, 5] wie Herzinfarkt oder Apoplex sowie einem Nierenversagen [9]. Eine reduzierte Nierenfunktion ist mit einer Verschlechterung der Lebensqualität [10] und einer Verkürzung der Lebenserwartung sowohl bei Männern als auch bei Frauen verbunden [5]. Obwohl nur etwa 1% der Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz mittels einer Dialysetherapie oder Nierentransplantation (NTX) behandelt werden, ist die chronische Niereninsuffizienz eine der kostenintensivsten chronischen Erkrankungen [9].

Die vorher genannten Tatsachen heben die Wichtigkeit einer frühen Detektion und Diagnosestellung von Risikofaktoren für eine chronische Niereninsuffizienz hervor, um durch eine rechtzeitige und gezielte Patientenschulung das potentielle Risiko für das Erleiden einer chronischen Nierenschädigung zu minimieren [1, 9]. Auch könnte durch

eine frühe Diagnose und angemessene Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz ein verbesserter klinischer Nutzen sowie ein wirtschaftlicher Vorteil entstehen [9].

### 3.2 Klassifikation der chronischen Niereninsuffizienz

Angesichts der, in den vergangenen Jahrzehnten beständig zunehmenden Prävalenz und der Betrachtung der chronischen Niereninsuffizienz als ein global umspannendes Gesundheitsproblem, hat sich die KIDNEY DISEASE / IMPROVING GLOBAL OUTCOMES (KDIGO), eine 2003 gegründete Non-Profit-Organisation, zum Ziel gesetzt eine Verbesserung der weltweiten Betreuung von Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz zu erreichen. Angestrebt wird eine Sensibilisierung der Bevölkerung für CKD durch die Verdeutlichung der Definition und Klassifikation, einer Optimierung der Diagnosestellung, der Behandlung und der Prognose. Eine aktuell gültige Definition für die CKD ist in den, erstmals im Jahr 2002 durch die KIDNEY DISEASE OUTCOME QUALITY INITIATIVE (KDOQI) Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification veröffentlichten und im Jahr 2012 von der KDIGO überarbeiteten und aktualisierten klinischen Praxisleitlinien für die Evaluation der chronischen Niereninsuffizienz zu finden. Hierbei wird die CKD definiert als länger als 3-monatig anhaltende Anomalien in der Nierenstruktur oder -funktion, die von gesundheitlicher Relevanz sind. Die Diagnosestellung einer CKD erfolgt auf Basis der Einordnung bezüglich der Krankheitsursache, der Glomerulären Filtrationsrate (GFR) - Kategorie sowie der Albuminurie-Kategorie [9].

*Tabelle 1: GFR-Kategorien (Quelle 9 KDIGO)*

<b>GFR-Kategorie</b>	<b>GFR (ml/min/1,73m<sup>2</sup>)</b>	<b>Bedeutung</b>
G1	≥90	normal bis leicht erhöht
G2	60-89	leicht erniedrigt
G3a	45-59	leicht bis mittelmäßig erniedrigt
G3b	30-44	mittelmäßig bis stark erniedrigt
G4	15-29	stark erniedrigt
G5	<15	Nierenversagen

Tabelle 2: Albuminurie-Kategorien [9]

	<b>AER</b>	<b>ACR</b>		
<b>Kategorie</b>	(mg/24Std.)	(mg/mmol)	(mg/g)	<b>Bedeutung</b>
A1	<30	<3	<30	normal bis leicht erhöht
A2	30-300	3-30	30-300	mittelmäßig erhöht
A3	>300	>30	>300	stark erhöht

AER- Albumin-Excretions-Rate, ACR- Albumin-to-Creatinine-Ratio

Aus der Zusammenführung der verschiedenen Kategorien lässt sich die individuelle Prognose eines Patienten für das Erleiden einer chronischen Niereninsuffizienz ableiten. Die nachfolgende Abbildung stellt das individuelle Risiko jedes Patienten farbcodiert dar. Die grüne Färbung bedeutet ein geringes, die gelbe Färbung ein mittleres, die orange Färbung ein hohes und die rote Färbung ein sehr hohes Risiko [9].

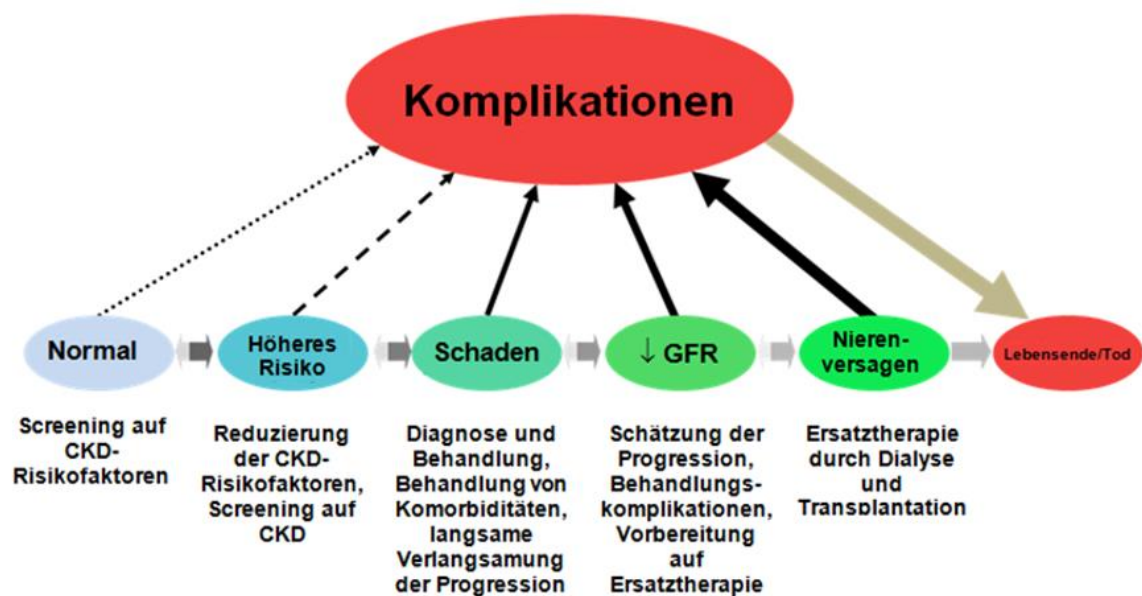
Abbildung 1: Prognose der chronischen Niereninsuffizienz [9]

Prognosis of CKD by GFR and Albuminuria Categories: KDIGO 2012				Persistent albuminuria categories Description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
GFR categories (ml/min/ 1.73 m <sup>2</sup> ) Description and range	G1	Normal or high	≥90			
	G2	Mildly decreased	60-89			
	G3a	Mildly to moderately decreased	45-59			
	G3b	Moderately to severely decreased	30-44			
	G4	Severely decreased	15-29			
	G5	Kidney failure	<15			

Frühe Stadien einer chronischen Niereninsuffizienz verlaufen zumeist asymptomatisch. Der Krankheitsverlauf zieht sich meist über Jahrzehnte hin, mit einer beständigen Zunahme der Begleiterkrankungen, deren Detektion erst zur Diagnose einer chronischen

Niereninsuffizienz führt. Ein Nierenversagen stellt die schwerste Folge einer chronischen Niereninsuffizienz dar und kann im fortgeschrittenen Stadium nur mittels einer Dialysetherapie oder einer Nierentransplantation adäquat behandelt werden. Die KDIGO hat, eingeschlossen in ihren 2012 veröffentlichten Leitlinien zur chronischen Niereninsuffizienz, ein konzeptuelles Modell für die Entwicklung, den Verlauf und den Komplikationen einer chronischen Niereninsuffizienz erstellt [9].

Abbildung 2: Konzeptuelles Modell für die Entwicklung, den Verlauf und die Komplikationen der chronischen Niereninsuffizienz [9]



Die horizontalen Pfeile zwischen den Ovalen dienen der Veranschaulichung der Entwicklung, Progression sowie der Remission der chronischen Niereninsuffizienz. Die nach links gerichteten Pfeilspitzen verdeutlichen, dass eine Remission weniger häufig ist als eine Progression. Die diagonalen Pfeile stellen die Verbindung zum Auftreten von Komplikationen dar, welche im Verlauf der chronischen Niereninsuffizienz beständig zunehmen. Veranschaulicht wird dies durch die zunehmende Größe der diagonalen Pfeile.



### **3.3 Therapie der chronischen Niereninsuffizienz**

Man unterscheidet bei der Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz zwischen einem konservativen Therapieansatz und einer Nierenersatztherapie.

#### **3.3.1 Konservative Therapie**

Ziel der konservativen Therapie ist in erster Linie die Behandlung der renalen Grunderkrankung und der auftretenden Begleiterkrankungen. Die wichtigste Bedeutung hierbei nimmt vor allem die Behandlung der arteriellen Hypertonie und des Diabetes mellitus ein, da diese die behandelbaren Hauptrisikofaktoren für die Progression einer chronischen Niereninsuffizienz zu einer terminalen Niereninsuffizienz darstellen, sowie zu einem Anstieg der kardiovaskulären Mortalität und Morbidität führen können [13]. Etwa 80% der Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz weisen einen arteriellen Hypertonus auf (Systolischer Blutdruck  $\geq 140$ mmHg, diastolischer Blutdruck  $\geq 90$ mmHg oder eine antihypertensive Therapie) [12]. In den von der KDIGO im Jahr 2012 veröffentlichten Leitlinien wird eine Reduktion des Blutdruckes auf Normalwerte (Systolischer Blutdruck  $< 140$ mmHg, diastolischer Blutdruck  $< 90$ mmHg) empfohlen [9]. Amerikanische Studien haben gezeigt, dass eine Reduktion des systolischen Blutdruckes bei Patienten mit einer fortgeschrittenen Niereninsuffizienz zu einer verlangsamten Reduktion der GFR führen kann [15, 2]. Um eine optimale Einstellung des Blutdruckes erreichen zu können, sind sowohl eine Umstellung der Bewegungs- und Ernährungsgewohnheiten des Patienten als auch pharmakologische Interventionen erforderlich. Zusätzlich empfohlen wird eine Beschränkung des Kochsalzkonsums auf maximal 6 Gramm pro Tag. Ein wichtiger Indikator für die Progression einer chronischen Niereninsuffizienz ist der Grad der Proteinurie [12].

Der Diabetes mellitus stellt eine weitere Hauptursache für die chronische sowie für die terminale Niereninsuffizienz in den Industrieländern dar. Die Prävalenz für das Erleiden eines Diabetes mellitus nimmt beständig zu und es wird erwartet, dass im Jahr 2035 592 Millionen Menschen weltweit an Diabetes mellitus leiden werden [35]. Patienten mit einem Diabetes mellitus haben verglichen mit Patienten ohne einen Diabetes mellitus ein höheres Risiko eine terminale Niereninsuffizienz zu entwickeln [36]. Innerhalb der US-amerikanischen Bevölkerung stieg die Prävalenz der chronischen Niereninsuffizienz bei Patienten mit einem Diabetes mellitus von 14.3% in den Jahren 1988-1994 auf 19.5% in

den Jahren 2003-2004 an. In den Jahren 2011-2012 betrug die Prävalenz für CKD bei Patienten mit einem Diabetes mellitus 19.1%. Im Vergleich zu diesen Werten betrug die Prävalenz bei Patienten ohne einen Diabetes mellitus in den Jahren 1988-1994 4.1% und stieg in den Jahren 2003-2004 auf 5.6% an. 2011-2012 betrug die Prävalenz für eine CKD bei den Patienten ohne einen Diabetes mellitus 5.3% [34]. Patienten mit einer Nierenerkrankung, die mittels einer Hämodialysetherapie behandelt werden sowie einen Diabetes mellitus aufweisen, haben eine höhere Prävalenz für Artherosklerose und somit eine erhöhte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität [33]. Der beständige Anstieg der Prävalenz des Diabetes mellitus weltweit sowie die damit einhergehenden negativen Auswirkungen auf den Verlauf einer chronischen Niereninsuffizienz erfordern eine frühzeitige Diagnosestellung und wirkungsvolle Therapie des Diabetes mellitus.

### **3.3.2 Nierenersatztherapie**

Bei der Nierenersatztherapie stehen die Nierentransplantation, die Hämodialyse sowie die Peritonealdialyse als Therapieoptionen zur Verfügung. Dabei ist die Nierentransplantation die Methode der Wahl, da die Patienten mit einer Nierentransplantation eine deutlich bessere 5-Jahres-Überlebensrate (86%) gegenüber den Dialysepatienten (62%) aufweisen [18]. Bedingt durch die Diskrepanz zwischen der Anzahl der Nierenspender und der Anzahl der Patienten auf der Warteliste für ein Nierentransplantat wird demnach häufiger eine Dialysetherapie angewandt.

#### **3.3.2.1 Nierentransplantation**

Eine Nierentransplantation stellt in Bezug auf die Lebensqualität und die Langlebigkeit der Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz das Therapiemittel der Wahl dar. Aktuell (Dezember 2017) sind in Deutschland 7620 Patienten auf der Eurotransplant Warteliste für ein Nierentransplantat registriert. Im Jahr 2017 wurden jedoch nur 1347 postmortale Nierenspenden innerhalb Deutschlands verzeichnet [30]. Der Trend zur Organspende in Deutschland ist in den letzten Jahren weiter rückläufig.

Erstmals wurden Nierentransplantationen in den 1950er Jahren durchgeführt. Seitdem hat sich die Operationstechnik nur geringfügig verändert. Während der Transplantation wird das Spenderorgan in den Extraperitonealraum des Nierenempfängers platziert. In

der Regel wird hierbei die rechte Fossa iliaca des Nierenempfängers gewählt, da die Vena iliaca auf der rechten Seite etwas oberflächlicher liegt und somit für den Operateur leichter zugänglich ist. Die vaskuläre Verbindung der Spendergefäße mit der Transplantatniere erfolgt in der Regel als eine End-zu-Seit-Anastomose mit der Arteria beziehungsweise Vena iliaca externa. Nachfolgend wird der Transplantatoureter nach Lich-Gregoir extra- oder intravesikal mit der Harnblase verbunden. Zuletzt wird ein Katheter zur Entlastung des neu anastomosierten Harnleiters gelegt, dabei wird bei Anurie eine interne Schiene (Doppel-J-Katheter) und bei intakter Restdiurese zur Volumenkontrolle eine externe Schiene verwendet. Besagter Dauerkatheter entlastet abschließend die Anastomose.

### **3.4 Komplikationen nach Nierentransplantation**

Eine Nierentransplantation ist heutzutage ein chirurgischer Routineeingriff, der weltweit hohe Erfolgsraten aufweisen kann. Die Verbesserung im Bereich der Immunsuppression, steriles Arbeiten im Operationssaal sowie die Standardisierung des Operationsverfahrens und der Operationstechnik führte zu einer deutlichen Reduktion der Häufigkeit von sowohl nicht-chirurgischen als auch chirurgischen Komplikationen. Verglichen mit der Transplantation anderer Bauchorgane ist die Komplikationsrate bei einer Nierentransplantation deutlich geringer [17]. Nichtsdestotrotz gilt es auftretende Komplikationen möglichst frühzeitig zu diagnostizieren und adäquat zu intervenieren, um eine Schädigung des Nierentransplantates während und nach der Transplantation zu verhindern. Zu den möglichen nicht-chirurgischen Komplikationen nach einer Nierentransplantation zählen das Auftreten einer DGF, das Auftreten einer TCMR sowie Arzneimittelnebenwirkungen insbesondere durch den Einsatz der Immunsuppressiva. Zu den möglichen chirurgischen Komplikationen nach einer Nierentransplantation zählen Wundinfektionen, Blutungen, Ureterobstruktionen, Urin-Leckagen, Thrombosen der Nierenarterie oder Nierenvene sowie das Auftreten von Lymphozelen [17]. Auch können andere perirenale Flüssigkeitsansammlungen wie Hämatome, Urinome und Serome nach einer Nierentransplantation auftreten. Die Diagnose erfolgt bei Flüssigkeitsansammlungen in der Regel sonographisch.

### **3.5 Lymphozelen**

Klinisch imponiert eine Lymphozele durch eine perirenale Ansammlung von Lymphflüssigkeit. Sie wird von einer faserartigen Kapsel ohne plattenepitheliale Wand umgeben und zählt damit zu den Pseudozysten [61]. Auch wenn die Lymphozelen in den meisten Fällen asymptomatisch mit spontaner Rückbildung verlaufen, können sie in einigen Fällen, zum Beispiel durch Druck oder Obstruktion, einen schädigenden Einfluss auf die Transplantatfunktion haben und einer zeitnahen therapeutischen Intervention bedürfen [37].

#### **3.5.1 Epidemiologie und Pathogenese einer Lymphozele**

In der Regel tritt eine Lymphozele in den ersten postoperativen Wochen oder Monaten nach einer Nierentransplantation auf, es wurden jedoch auch Fälle beschrieben, in denen es nach Jahren nach der Operation zur Bildung einer Lymphozele kam [22, 41]. Noch immer wird in der internationalen Literatur kontrovers diskutiert, ob eine Lymphozele durch eine intraoperative Verletzung der Lymphgefäße entlang der iliakalen Gefäße beim Nierenempfänger oder/und durch die verletzten Lymphbahnen des transplantierten Organs selbst verursacht wird [23, 24, 25, 31, 40]. Zusätzliche Faktoren wie eine TCMR, eine Harnwegsobstruktion oder eine Dekapsulation der Transplantatniere können zur Entwicklung einer Lymphozele beitragen [38]. Andere Autoren machen das Vorliegen eines Diabetes mellitus [23], einen erhöhten BMI-Wert [55] und den Einsatz von m-TOR-Inhibitoren [19, 57, 74] für die Entstehung einer Lymphozele verantwortlich. Auch wird diskutiert, ob das Auftreten einer Delayed Graft Function und/oder die Verwendung von Diuretika und Antikoagulanzen die Entstehung einer Lymphozele begünstigen können [22, 39].

Die Lymphflüssigkeit fließt aus den eröffneten Lymphgefäßen in das die Niere umgebende interstitielle Gewebe. Bei größeren Flüssigkeitsmengen wird das Gewebe umstrukturiert und es bildet sich eine bindegewebige Kapsel um die Flüssigkeitsansammlung. Differentialdiagnostisch sollte bei einer Lymphozele auch ein postoperatives Urinom oder ein Hämatom in Erwägung gezogen werden, genauen Aufschluss bringt hierbei die laborchemische Analyse der Lymphozelenflüssigkeit [39].

Die Lymphozele ist mit einer Inzidenz von 0.6% bis 63% eine der häufigsten postoperativ auftretenden Komplikationen nach einer Nierentransplantation [19, 20, 21, 22, 23, 24, 28, 47]. Da einige Autoren nur symptomatische Lymphozelen beschreiben [24], andere Autoren Lymphozelen jedoch erst ab einer bestimmten Größe dokumentieren [23], variieren die Inzidenzraten stark. Die meisten (kleinen) Lymphozelen werden als Zufallsbefund bei einer routinemäßigen, postoperativen sonographischen Untersuchung erhoben. Viele Lymphozelen verlaufen asymptomatisch und bilden sich spontan zurück. In diesem Falle sind sonographische Kontrollen ausreichend [31]. Nur bei akuten Beeinträchtigungen, meist bei größere Lymphozelen mit einem Durchmesser von über 5 cm, ist eine rasche interventionelle Versorgung notwendig [23]. Andere Autoren wiederum machen nicht die Größe einer Lymphozele, sondern deren Lokalisation für die Beschwerdesymptomatik verantwortlich [39]. Zu den akuten Beeinträchtigungen gehören die Kompression des Harnleiters, der Blutgefäße und/oder der Transplantatniere. Die möglichen Folgen sind abdominale Schmerzen, Beinödeme, eine tiefe Beinvenenthrombose, ein Harnstau sowie eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion bis hin zum Organversagen. Kommt es zu einer Volumenzunahme der Lymphozele, zum Auftreten von Beschwerden wie Druckgefühl, zur Kompression von Nachbarstrukturen und Harnabflussstörungen oder zur Infektion der Lymphozelenflüssigkeit, spricht man von einer symptomatischen Lymphozele und es muss eine weitere Bildgebung sowie eine geeignete Therapie der Lymphozele unverzüglich eingeleitet werden [31]. Laut einer Studie von Samhan et al. ist die Inzidenz von symptomatischen Lymphozelen bei einer Nierentransplantation von verstorbenen Patienten höher als bei einer Lebendnierentransplantation [37].

### **3.5.2 Diagnostik und Therapie einer Lymphozele**

Wegweisend für die Diagnostik und Therapieplanung sind die klinische Untersuchung, bildgebende Verfahren (Sonographie, CT sowie MRT) sowie eine laborchemische Analyse der Lymphozelenflüssigkeit [31]. Die primäre Diagnosestellung erfolgt in den meisten Fällen mittels einer sonographischen Untersuchung. Um eine exaktere Lokalisation der Lymphozele vorzunehmen sowie deren Lagebeziehung zu anatomischen Nachbarstrukturen darzustellen und abschätzen zu können, hat sich eine CT bewährt [39].

Grundsätzlich gilt, dass sich die Behandlung einer Lymphozele nach dem Schweregrad richtet- genauer dem auftretenden klinischen Erscheinungsbild und der begleitenden Symptomatik. Zunächst sollte für die Behandlung eine minimalinvasive Therapievariante in Erwägung gezogen werden [31, 54]. Bleibt eine minimalinvasive Therapie erfolglos, so werden invasivere Verfahren angewandt.

### **3.5.2.1 Perkutane Drainage**

Differentialdiagnostisch sollten wie vorhergehend bereits beschrieben auch weitere mögliche Flüssigkeitsansammlungen wie Urinom, Serom oder Hämatom in Erwägung gezogen werden, eine genaue Diagnose liefert hierbei die Analyse der Zystenflüssigkeit. Bei der perkutanen Drainage erfolgt eine sonographisch oder CT- gestützte Punktion der Lymphozele mit Einbringung eines Katheters zur Drainage und die Gewinnung von Lymphozelenflüssigkeit zur Analyse [25, 27]. Bei geringer Invasivität wird so eine schnelle Entlastung erreicht. Eine nachfolgende Verödung der Lymphozele mittels Instillation sklerosierender Lösungen weist eine deutlich höhere Erfolgsrate auf. In einer Studie von Gilliland et al. wurden acht Patienten mit einer Lymphozele im Becken mittels medikamentöser Sklerosierung (Povidon-Iod) behandelt. 89% der behandelten Lymphozelen haben sich komplikationslos aufgelöst [43]. In den aktuellen EAU Guidelines on Renal Transplantation wird die perkutane Drainage mit Sklerosierung als Erstlinientherapie empfohlen [76].

### **3.5.2.2 Intraperitoneale Drainage**

Das Wiederauftreten einer Lymphozele in der bereits vorhandenen bindegewebigen Kapsel ist bei perkutaner Drainage mit einer Rezidivrate von 50% bis 80% unbefriedigend hoch [24, 25, 42, 43, 37]. Bei persistierenden Lymphozelen mit klinischer Symptomatik oder perkutan nicht zu erreichenden Lymphozelen muss eine operative Therapie eingeleitet werden. Hierbei stehen die laparoskopische Marsupialisation sowie die offen-chirurgische Marsupialisation zur Verfügung.

Laut einer Studie von Zargar-Shoshtari ist die chirurgische intraperitoneale Drainage die am meisten effektivste Ansatz bei der Behandlung einer symptomatischen Lymphozele [24].

### **3.5.2.2.1 Laparoskopische Marsupialisation**

Eine laparoskopische Lymphozelenmarsupialisation nach einer Nierentransplantation wurde erstmalig im Jahr 1991 durch McCullough beschrieben [32] und ist heutzutage nach frustraner perkutaner Drainage Therapiemittel der Wahl. Intraoperativ wird eine großlumige Verbindung zwischen der Lymphozele und der Peritonealhöhle geschaffen. Die Präparation sollte hierbei auf ein Mindestmaß begrenzt werden. Die laparoskopische Lymphozelenmarsupialisation gilt als einfach durchführbare, sichere und effektive Therapieoption bei der Behandlung einer symptomatischen Lymphozele. Hervorzuheben sind das geringere Infektionsrisiko sowie eine verringerte Verletzungsgefahr des Harnleiters [31]. Im Vergleich zur offen-chirurgischen Lymphozelenmarsupialisation zeigt sich postoperativ ein verkürzter Krankenhausaufenthalt und eine verkürzte Rekonvaleszenzzeit [39].

### **3.5.2.2.2 Offen-chirurgische Lymphozelenmarsupialisation (klassisch-operative Fensterung)**

Bei der offen-chirurgischen Lymphozelenmarsupialisation wird ebenfalls eine großlumige Verbindung zwischen der Lymphozele und der Peritonealhöhle geschaffen. Diese Methode wird hauptsächlich bei einer komplizierten Lage der Lymphozele (Lymphozelenlokalisierung kaudal des Nierentransplantates oder dorsal der Harnblase) oder einem wiederholten Rezidiv nach laparoskopischer Marsupialisation durchgeführt [31]. Die Erfolgsrate liegt bei annähernd 100%, das postoperative Management ist jedoch aufwendiger als bei einer laparoskopischen Marsupialisation [39] und die Komplikationsrate ist erhöht.

### **3.5.3 Vergleich der Therapievarianten**

Grundsätzlich gilt, dass das klinische Erscheinungsbild einer Lymphozele für die Auswahl der Therapieoption entscheidend ist. Genauer bedeutet dies, dass die Invasivität der Therapieform durch den Schweregrad der Lymphozele bestimmt wird [31]. Bei der perkutanen Drainage erfolgt eine CT-gestützte Katheteranlage in die Lymphozele mit Ableitung der Flüssigkeit nach außen, bei der laparoskopischen und der klassisch-operativen Marsupialisation wird eine dauerhafte Verbindung zur Peritonealhöhle

geschaffen [23, 26]. Trotz einer Erfolgsrate von annähernd 100% bei der klassisch-operativen Variante hat sich die laparoskopische Variante durchgesetzt, da sie ebenfalls eine sehr gute Erfolgsquote von 72% bis 92% aufweisen kann [23, 25, 26, 27], aber im Vergleich eine kürzere mittlere Krankenhausverweildauer von einem Tag gegenüber vier Tagen bei der klassisch-operativen Variante nach sich zieht [26, 28] sowie eine insgesamt geringere Komplikationsrate aufweist. Nur bei komplizierten, wie zum Beispiel bei tiefen, am unteren Nierenpol oder in direkter Nachbarschaft zum Harnleitungssystem oder Gefäßen gelegenen Lymphozelen oder bei mehrfachen Rezidiven, wird die klassisch-operative Variante empfohlen [28].



#### **4 Fragestellung**

Lymphozelen zählen zu den häufigsten Komplikationen nach einer Nierentransplantation und imponieren klinisch als perirenale Flüssigkeitsansammlungen verschiedener Größe, deren Ursache bis heute in der weltweiten Literatur kontrovers diskutiert wird. Sie können sowohl asymptomatisch mit spontaner Rückbildung verlaufen, als auch Komplikationen wie eine Kompression des Harnleiters, der Blutgefäße und der Niere sowie nachfolgend Schmerzen und eine teilweise oder vollständige Funktionseinschränkung des Nierentransplantates zur Folge haben. In diesem Fall ist eine zeitnahe und suffiziente chirurgische Intervention erforderlich, um das Risiko eines Transplantatverlustes zu verhindern.

**Primärer Zielpunkt dieser retrospektiven Studie ist die Untersuchung einer Berliner Patientenpopulation im Hinblick auf das Auftreten von asymptomatischen und symptomatischen Lymphozelen und die Auswirkungen dieser auf das Langzeittransplantatüberleben.**

Sekundär sollen Risikofaktoren für die Entstehung einer Lymphozele sowie die Auswirkungen von Lymphozelen auf das Langzeitpatientenüberleben analysiert werden.

## 5 Material und Methoden

### 5.1 Patientenkollektiv

Die vorliegende Studie wurde retrospektiv durchgeführt. In die Studie wurden alle Patienten, die zwischen dem 01.01.2006 und dem 31.12.2015 an dem Charité Standort Mitte (Campus Charité Mitte- **CCM**) nierentransplantiert wurden, eingeschlossen, insofern folgende Kriterien vorlagen.

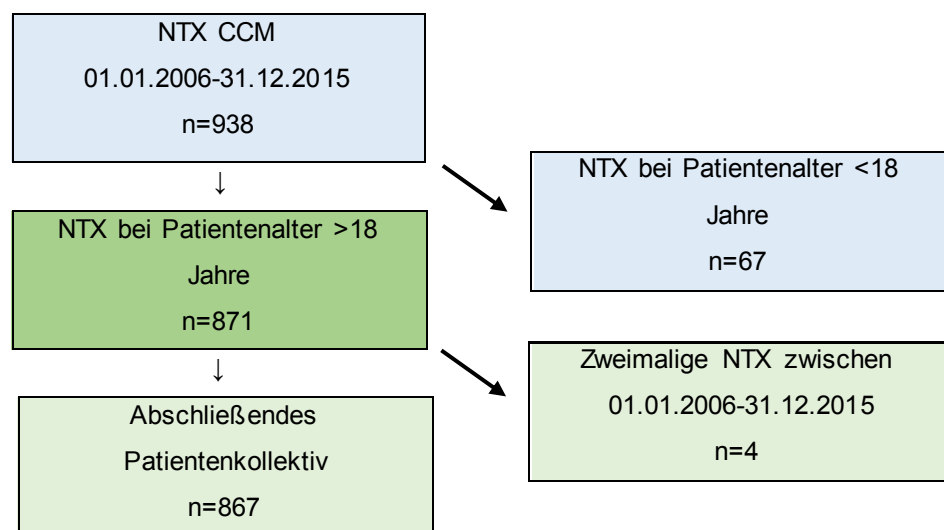
#### Einschlusskriterien:

- Nierentransplantation am Charité Campus Mitte zwischen dem **01.01.2006 und dem 31.12.2015**
- Patientenalter **mindestens 18 Jahre** zum Zeitpunkt der Nierentransplantation
- Mindestens **einjährige regelmäßige postoperative Kontrolle** in der nephrologischen Ambulanz der Charité Campus Mitte

#### Ausschlusskriterien:

- Patienten, die **außerhalb des Zeitraumes 01.01.2006 bis 31.12.2015** an der Charité Campus Mitte nierentransplantiert wurden
- Patienten **ohne regelmäßige Nachsorge** in der nephrologischen Ambulanz der Charité Campus Mitte

Abbildung 3: Patienteneinschluss



Bei Patienten mit mehrmaliger Nierentransplantation im oben genannten Zeitraum wurde nur der Verlauf nach der letzten Nierentransplantation analysiert. Es wurden sowohl Lebendnierentransplantationen als auch Nierentransplantationen von Verstorbenen berücksichtigt.

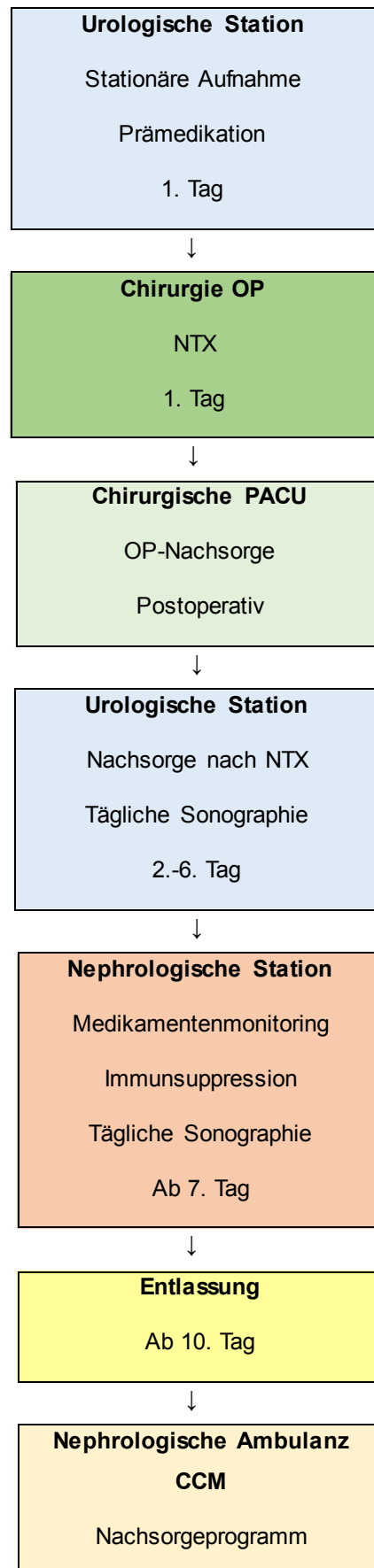
Die zuvor genannten Einschlusskriterien erfüllten 867 Patienten, alle übrigen Patienten wurden aus der Studie ausgeschlossen.

## **5.2 Grundlagen der Nierentransplantation**

Im Folgenden werden die Standards der Durchführung einer Nierentransplantation und der nephrologischen Nachsorge an der Charité Universitätsmedizin Berlin erläutert.

Die stationäre Aufnahme der Patienten erfolgt in der Regel auf der urologischen Station. Nach der Nierentransplantation beginnt die Nachsorge zunächst auf der chirurgischen PACU, am Folgetag erfolgt die Rückverlegung auf die urologische Station. Bei chirurgisch blandem Verlauf wird der Patient im Laufe der ersten Woche zur weiteren Therapieoptimierung und internistischen Therapie auf die nephrologische Station verlegt. Hier wird die immunsuppressive Therapie angepasst. Des Weiteren werden regelmäßige klinische und paraklinische Kontrollen der Nierenfunktion sowie sonographische Untersuchungen des Transplantats einschließlich der zu- und abführenden Blutgefäße durchgeführt. Bei einem komplikationslosen Verlauf werden die Patienten ab dem 10. postoperativen Tag entlassen.

Abbildung 4: Charité Universitätsmedizin Berlin Patientenmanagement bei NTX



### **5.2.1 Operativer Standard der Nierentransplantation**

Während der Nierentransplantation wird das kleine Becken mit einem Pararektalschnitt eröffnet. Die gesamte Operation findet im Extraperitonealraum statt. Das Transplantatorgan wird dann bevorzugt in die rechte Fossa iliaca, wenn nicht möglich auch in die linke Fossa iliaca gelegt und die Transplantatgefäße über Anastomosennähte mit der Vena und Arteria iliaca externa des Nierenempfängers verbunden. Der Harnleiter wird daraufhin an der Blase nach Lich-Gregoir anastomosiert; dabei wird ein Neoostium geschaffen, das den Urinreflux in den Harnleiter verhindern soll. Zuletzt wird ein Katheter zur Entlastung des neu anastomosierten Harnleiters gelegt, dabei wird bei Anurie eine interne Schiene (Doppel-J-Katheter) und bei intakter Restdiurese zur Volumenkontrolle eine externe Schiene verwendet. Ein Dauerkatheter entlastet abschließend die Anastomose.

### **5.2.2 Nephrologische Nachsorge**

Nach der Operation und dem Aufenthalt auf der Intensivstation werden die Patienten nach vier Tagen von der urologischen Station auf die nephrologische Station verlegt. Hier werden engmaschig besonders die klinischen und paraklinischen Parameter der Nierenfunktion kontrolliert. Dazu gehören die Retentionsparameter Kreatinin und Harnstoff, die Elektrolyte, die Plasmaspiegel der Immunsuppressiva, regelmäßige Gewichtskontrollen und körperliche Untersuchungen mit besonderem Augenmerk auf die Entstehung oder der Verstärkung von Unterschenkel- oder Lungenödemen, tägliche Ein- und Ausfuhrkontrolle sowie tägliche sonographische Untersuchungen des Nierentransplantates.

Nach der stationären Entlassung werden alle Patienten in das ambulante Nachsorgeprogramm für Nierentransplantierte aufgenommen. Dafür werden die Patienten an die nephrologische Ambulanz des Charité Campus Mitte angebunden. Es erfolgen zuerst wöchentliche, dann monatliche klinische und paraklinische Untersuchungen und Ultraschalluntersuchungen des Nierentransplantates sowie eine Anpassung der immunsuppressiven Therapie und der antimikrobiellen und antiviralen Prophylaxe.

### **5.3 Datenerfassung**

Sämtliche Daten dieser Studie wurden retrospektiv erhoben. Als Quellen wurden die stationären Krankenakten vom Krankenhausaufenthalt nach der Nierentransplantation, vorhandene Studienakten und die elektronische Datenbank T-Base® ausgewertet. Der Zeitraum der Datenerfassung erstreckt sich vom 01.01.2006 bis zum 31.12.2015.

#### **5.3.1 Patientenakten**

Zur Vervollständigung der elektronischen Datenbank T-Base® nach den Richtlinien der Bundesgeschäftsstelle für Qualitätssicherung wurden die Patientenakten von den Behandlungen auf der urologischen, nephrologischen und der Intensivstation aus dem Zentralarchiv angefordert. T-Base® wurde direkt mit Daten aus diesen Akten aktualisiert.

#### **5.3.2 T-Base®**

Die klinikinterne, webbasierte Datenbank T-Base® wurde in Kooperation der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie des Universitätsklinikums Charité Berlin (CCM) und der Humboldt-Universität, Institut für Informatik, zur Erfassung und Verarbeitung von Daten nierentransplantierten Patienten im Jahre 1996 entwickelt. In der Datenbank sind alle nierentransplantierten Patienten mit einer elektronischen Akte versehen. Sowohl feste medizinische Daten als auch Ergebnisse aller an der Charité durchgeführten klinischen und paraklinischen Untersuchungen, Spenderdaten, der ambulante Patientenverlauf und der Medikamentenverlauf werden in der Akte gesichert. Zur Kontrolle der Vollständigkeit der Daten werden diese nach den Richtlinien der Bundesgeschäftsstelle für Qualitätssicherung abgeglichen [75].

#### **5.3.3 Studienakten**

Nierentransplantierten Patienten wird in der Regel eine Teilnahme an einer klinischen Studie angeboten. Dabei wird für jeden teilnehmenden Patienten eine Studienakte angelegt, die hierfür verwendeten Daten unterliegen dabei hohen Qualitätsanforderungen.

## **5.4 Klinische Parameter**

Als klinischer Zielparameter wurde das Auftreten einer Lymphozele nach einer Nierentransplantation definiert. Dabei wurden die Lymphozelen in symptomlose und symptomatische Lymphozelen unterteilt. Des Weiteren wurden sekundäre klinische Parameter bestimmt. Dazu gehört das Auftreten einer Delayed Graft Function, die Häufigkeit und Schwere von TCMR im ersten Jahr nach der Nierentransplantation, ein Transplantatverlust und der Tod des Patienten.

### **5.4.1 Lymphozelen**

In dieser Arbeit wurden Lymphozelen in Übereinstimmung mit der Literatur als mit Lymphe gefüllte perirenale Pseudozysten definiert. Die meisten Lymphozelen werden als Zufallsbefund bei routinemäßiger, postoperativer Ultraschalluntersuchung erhoben. Die Diagnose einer zystischen Raumforderung als Lymphozele erfolgte anhand typischer sonographischer Merkmale nach Ausschluss der Differenzialdiagnosen (Urinom, Hämatom und Serom) durch den Untersucher. Bei Unklarheiten bezüglich der Diagnosestellung erfolgte in seltenen Fällen die Punktion der Lymphozele zur genaueren Analyse. Nach der gesicherten Diagnose einer Lymphozele erfolgte insbesondere bei Progredienz die vermehrte sonographische Kontrolle, auch um bei möglichen auftretenden Komplikationen frühzeitig intervenieren zu können. Nur bei akuten Beeinträchtigungen (Schmerzen, Anstieg der Retentionsparameter, Perfusionsminderung, Gefäßkompression), meist durch größere Lymphozelen verursacht, war eine sofortige Versorgung notwendig. Die Standardoperationsverfahren sind die perkutane Drainage, die laparoskopische und die klassisch-operative Fensterung (Marsupialisation). Bei der perkutanen Drainage erfolgt eine CT-gestützte Katheteranlage in die Lymphozele mit Ableitung der Flüssigkeit nach außen, bei der laparoskopischen und der klassisch-operativen Fensterung wird eine dauerhafte Verbindung zur Peritonealhöhle geschaffen.

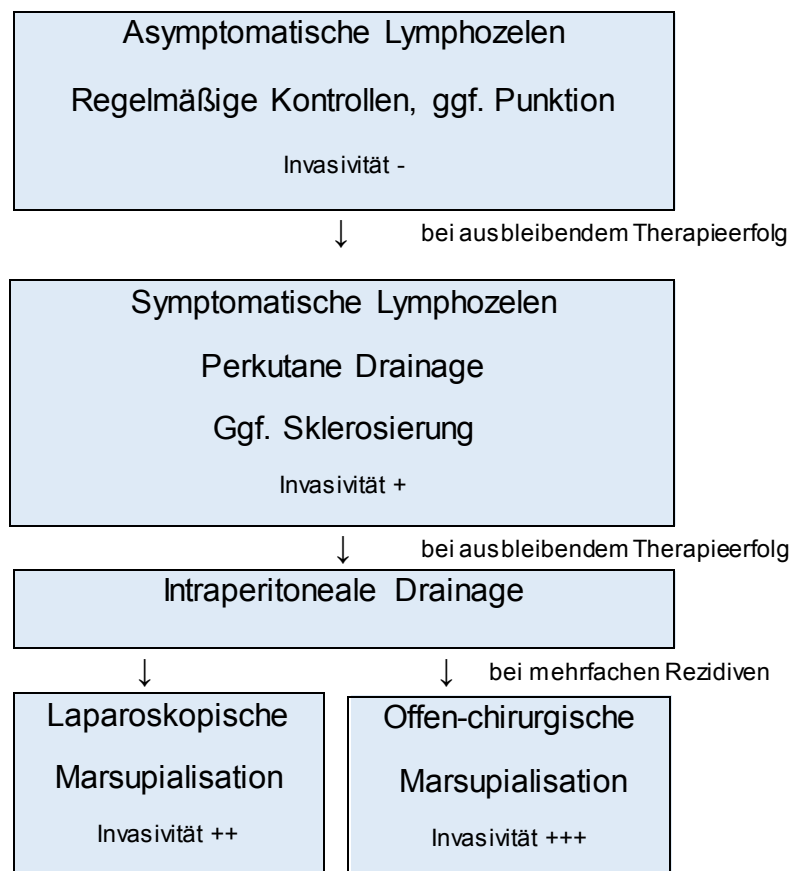
### 5.4.1.1 Diagnostik und Therapieregime

Die sonographischen Kontrollen an der Charité Universitätsmedizin Berlin erfolgten innerhalb der ersten Woche postoperativ NTX täglich, innerhalb des ersten Monats postoperativ NTX 1-2mal pro Woche, bis zu einem halben Jahr postoperativ NTX 1-2mal im Monat und danach bei jeweiliger vorliegender Indikation (Schmerzen am Transplantat, Abfall der Retentionsparameter etc.).

Tabelle 3: Frequenz der sonographischen Kontrollen nach NTX an der Charité

Zeitraum nach NTX	Frequenz der sonographischen Kontrollen
1.-7. Tag	1x täglich
7.-30. Tag	1-3x wöchentlich
2.-6. Monat	1-2x monatlich
ab 7. Monat	Monatlich, bei vorliegender Indikation häufiger

Abbildung 5: Aktuelles (2018) Charité-Therapieregimen bei Lymphozelen nach NTX





### **5.4.2 Rejektionen**

Das transplantierte Organ wird von dem Immunsystem des Empfängers als körperfremd identifiziert, es kann zu einer Immunreaktion gegen das Organ kommen. Diese wird Rejektion genannt. Die Unterteilung der Rejektion erfolgt einerseits nach dem zeitlichen Auftreten dieser nach der Transplantation und andererseits nach dem histopathologischen Befund. Die Einteilung erfolgte nach der Banff-2013-Klassifikation [60].

Klinische Zeichen einer Rejektion sind eine Verschlechterung der Transplantatfunktion, eine Schwellung des Transplantats, ein Druckschmerz über der Transplantatloge und/oder eine Verschlechterung der Transplantatdurchblutung, d.h. eine Erhöhung des RI-Index.

Unter einer akuten Rejektion wurde in dieser Studie der histologische Nachweis einer Borderline- sowie T-Zell-vermittelten Rejektion unter der Abkürzung TCMR zusammengefasst. Hierbei wurden zur Risikoanalyse die TCMR der ersten 100 Tage nach der Transplantation ausgewertet, wobei der Diagnosezeitpunkt maximal zehn Tage nach Diagnosezeitpunkt der Lymphozele liegen durfte.

### **5.4.3 Delayed Graft Function**

Es sind mehrere Definitionen der DGF bekannt. Die gebräuchlichste und auch hier verwandte, ist die der Notwendigkeit einer Dialyse innerhalb der ersten Woche nach der Nierentransplantation. Die Ursache ist hierbei eine nicht ausreichende Funktion der transplantierten Niere.

Die Daten bezüglich des Auftretens einer DGF wurden durch eine Auswertung der Patientenakten des postoperativen Verlaufes nach Transplantation erhoben und in T-Base® übertragen und später in der Datenabfrage gesammelt.

#### **5.4.4 KDPI und LKDPI**

Der Kidney Donor Profile Index (**KDPI**) ist ein numerischer Messwert (in Prozent) zur Einschätzung der Qualität von Nieren verstorbener Spender, welcher mittels der folgenden zehn Nierenspendereigenschaften berechnet wird:

##### **Nierenspendereigenschaften zur Berechnung des KDPI**

- Spenderalter, Spendergröße, Spendergewicht
- Spender-Ethnizität
- Vorliegen eines Hypertonus und Diabetes mellitus beim Nierenspender
- Todesursache
- Serumkreatininwert des Nierenspenders
- Hepatitis-C-Status
- Nierenspende nach Herz-Kreislauf-Stillstand

Die Berechnung des KDPI erfolgte nach den Richtlinien des Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN) [58] und dient der optimaleren Verteilung der Nieren verstorbener Spender durch vorherige Abschätzung der Wahrscheinlichkeit eines Transplantatverlustes.

Dahingegen dient der Living Kidney Donor Profile Index (LKDPI) der Einschätzung der Qualität von Nieren lebender Spender und wird im gleichen Maßstab wie der KDPI berechnet, was einen Vergleich der Qualität sowohl von Nieren verstorbener Spender als auch lebender Spender erlaubt. Der LKDPI wurde anhand der von Massie et al. beschriebenen Methoden berechnet [59].

#### **5.5 Statistische Auswertung**

Die Datenerhebung wurde mit Hilfe des Computerprogrammes Microsoft Excel 365 durchgeführt. Die statistische Auswertung erfolgte mit SPSS (Version 22 für Microsoft Windows 8).

### **5.5.1 Deskriptive Statistik**

Die verwendete deskriptive Statistik umfasst die Ermittlung von Häufigkeiten und Mittelwerten mit den jeweiligen Standardabweichungen. Des Weiteren wurden diese Daten auch optisch mittels Diagrammen dargestellt.

### **5.5.2 Hypothesen generierende Statistik**

#### **5.5.2.1 Unabhängigkeitstest**

Bei dem Unabhängigkeitstest wurde der Chi-Quadrat( $\chi^2$ ) –Test und der exakte Test nach Fisher zur Überprüfung der Unabhängigkeit der verschiedenen Variablen der Kreuztabellen und zur Überprüfung des Zusammenhangs der Merkmale verwendet.

#### **5.5.2.2 Mittelwertungleichheit**

Zur statistischen Auswertung der Mittelwertungleichheit wurde der T-Test, der exakte Test nach Fisher und die einfaktorielle/mehrfaktorielle binäre Varianzanalyse (analysis of variance-ANOVA) für unabhängige Stichproben verwendet. Bei einer nicht parametrischen Verteilung erfolgte die Analyse mittels des Kruskal-Wallis Tests.

#### **5.5.2.3 Ereigniszeitanalyse**

Die Ereigniszeitanalyse wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier-Analyse und des Cox-Regression-Tests durchgeführt und graphisch dargestellt. Dabei erfolgte der Faktorenvergleich bei der Kaplan-Meier-Analyse über den paarweisen Log-Rank-Test.

#### **5.5.2.4 Multivariate Analyse**

Bei der multivariaten Analyse wurde eine Rückwärtselimination durchgeführt. Hierbei wurden sämtliche Faktoren mit einem Signifikanzniveau von mindestens 90% in der univariaten Analyse eingeschlossen.

### **5.5.3 Statistische Signifikanz**

Bei einem p-Wert von  $\leq 0,05$ , das heißt bei einem Signifikanzniveau von 95%, wurde von einer statistischen Signifikanz ausgegangen.

## 6 Ergebnisse

### 6.1 Deskriptive Analyse der Gesamtpopulation

Die Tabelle 4 zeigt das Ergebnis der deskriptiven Datenanalyse der erhobenen Spender- und Empfängereigenschaften von allen, in die vorliegende retrospektive Studie eingeschlossenen Patienten (Gesamtpopulation), deren Nierentransplantation zwischen dem 01.01.2006 und dem 31.12.2015 am CCM stattgefunden hat.

*Tabelle 4: Deskriptive Analyse der Spender- und Empfängereigenschaften*

<b>Spender- und Empfängereigenschaften</b>	<b>Gesamtpopulation n=867</b>
Medianes Follow-Up (in Jahren)	4,6
Mittleres Empfängeralter (in Jahren)	51,1
Mittleres Spenderalter (in Jahren)	53,3
Männliches Empfängergeschlecht (n)	524 (60,4%)
Patienten mit Retransplantation (n)	93 (10,7%)
Mittlere Dialysedauer (in Jahren)	4,7
HLA-Mismatches (n)	2,8
Mittlere kalte Ischämiezeit (in Stunden)	8,9
Mittlere bester Spenderkreatininwert (mg/dl)	0,97
Mittlere BMI-Wert (kg/m <sup>2</sup> )	25,8
TCMR innerhalb der ersten 100 Tage nach NTX (n)	142 (16,4%)
DGF (n)	318 (32,8%)
KDPI / LKDPI (in Prozent)	51,2
KDPI (in Prozent)	65,2
LKDPI (in Prozent)	22,6
Nierenspenden von Verstorbenen (n)	583 (67,2%)
Lebendnierenspenden (n)	284 (32,8%)
Primäre Immunsuppression bei NTX:	
Tacrolimus (n)	435 (50,2%)
Cyclosporin (n)	407 (46,9%)
m-TOR-Inhibitoren (n)	10 (1,2%)
Mycophenolatderivate (n)	837 (96,5%)
Andere (n)	59 (6,8%)

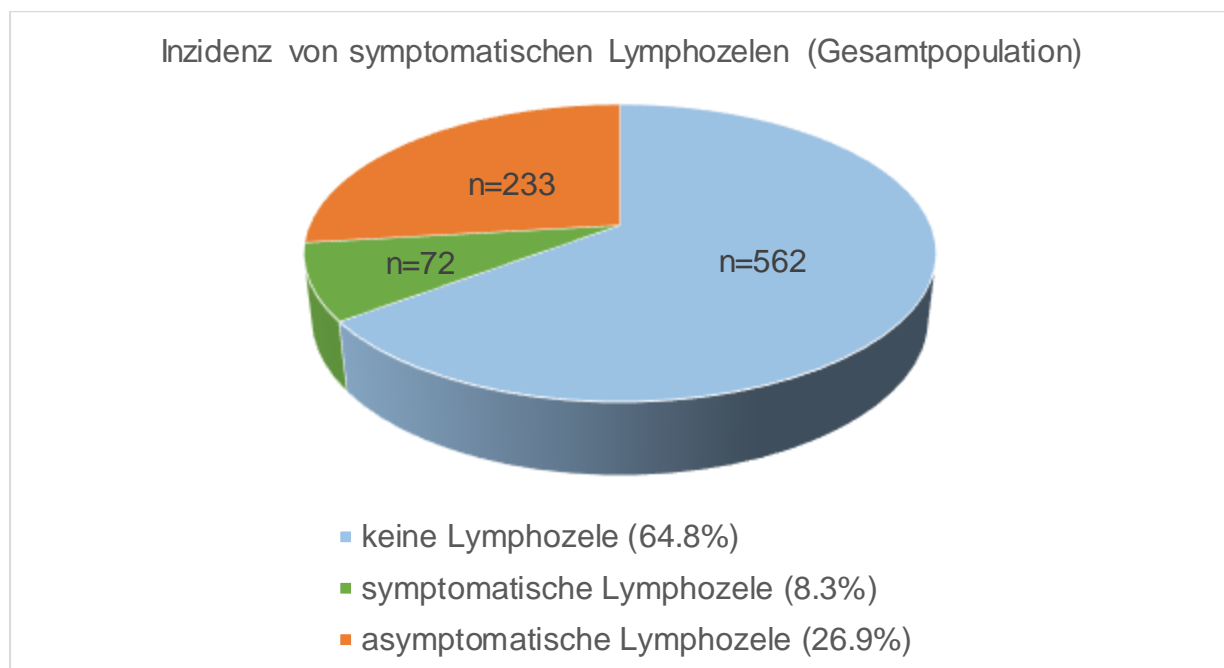
### 6.1.1 Deskriptive Analyse der Inzidenz von Lymphozelen in der Gesamtpopulation

Bei 305 (35.2%) der 867 Patienten (Gesamtpopulation) wurde eine perirenale Flüssigkeitsansammlung als Lymphozele diagnostiziert.

### 6.1.2 Deskriptive Analyse der Inzidenz asymptomatischer und symptomatischer Lymphozelen in der Gesamtpopulation

Es erfolgte eine Unterteilung der Lymphozelen in asymptomatische und symptomatische Lymphozelen. Asymptomatische Lymphozelen wurden bei 233 Patienten (26.9%) und symptomatische bei 72 Patienten (8.3%) nachgewiesen. Die Ergebnisse werden im folgenden Diagramm zusammengefasst.

Abbildung 6: Inzidenz von symptomatischen Lymphozelen in der Gesamtpopulation



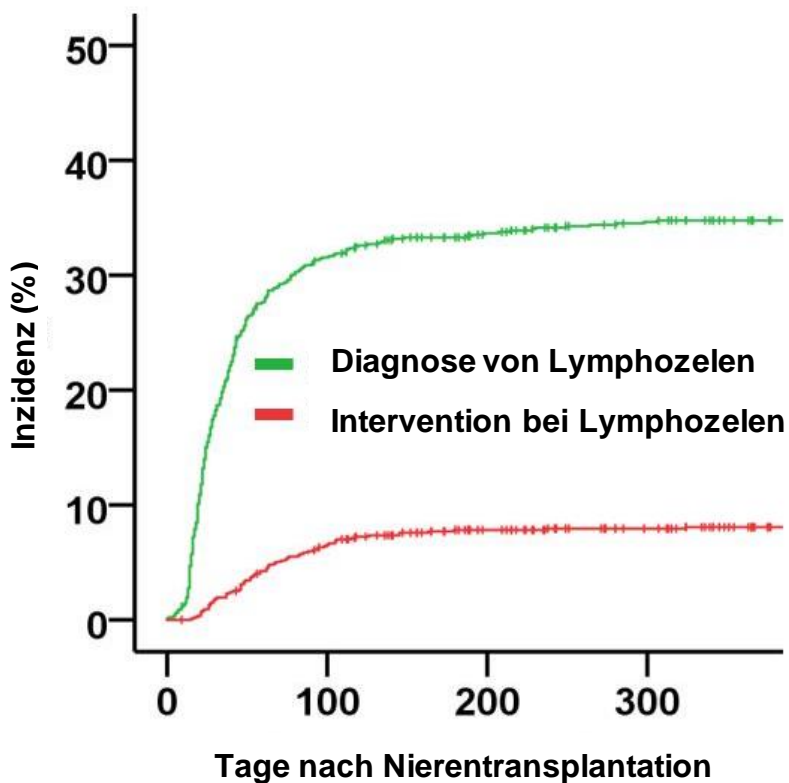
## 6.2 Diagnose- und Therapiezeitpunkt der Lymphozelen

Die Daten des Gesamtpatientenkollektivs wurden bezüglich der erstmaligen bildmorphologischen Beschreibung und des primären OP-Datums einer Lymphozele untersucht. Der mediane Diagnosezeitpunkt einer Lymphozele war 29 Tage und der mediane Therapiezeitpunkt war 22 Tage nach der Diagnose beziehungsweise 58 Tage nach NTX. In der folgenden Tabelle ist der zeitliche Verlauf der Diagnose- und Therapie einer Lymphozele nach der Nierentransplantation dargestellt. Hierbei zeigt sich ein früher postoperativer Anstieg der Inzidenz von Lymphozelen innerhalb der ersten 80 Tage nach der Nierentransplantation und ein um etwa 20 Tage zeitversetzter Anstieg der Inzidenz der Interventionen.

*Tabelle 9: Diagnose- und Therapiezeitpunkt von Lymphozelen*

Zeitpunkt nach NTX	1.-30. Tag (n)	31.-60. Tag (n)	>60. Tag (n)	Median (in Tagen)
Diagnose	158 (51.8%)	82 (26.9%)	65 (21.3%)	29 (17-51)
Therapie	16 (22.2%)	21 (29.2%)	35 (48.6%)	58 (37-94)

**Abbildung 7: Diagnose- und Therapiezeitpunkt von Lymphozele**



## 6.3 Analyse der Risikofaktoren für Lymphozelen

### 6.3.1 Univariate Analyse der Risikofaktoren für Lymphozelen

Als sekundärer Zielpunkt dieser Arbeit sollen die Risikofaktoren für die Entstehung von Lymphozelen analysiert werden. Es erfolgte zunächst der univariate Vergleich folgender Faktoren bezüglich des Entstehens einer Lymphozele: Empfängeralter, Spenderalter, Empfängergeschlecht, bereits erfolgte (vorherige) Nierentransplantation (=Retransplantation), Dialysedauer in Monaten, Anzahl der HLA-Mismatches, Länge der kalten Ischämiezeit, bester postoperativer Serumkreatininwert, Durchführung einer Lebendspende, BMI-Wert, Auftreten einer Delayed Graft Function und TCMR, KDPI, LKDPI und die primäre Immunsuppression. Statistisch signifikante Zusammenhänge für das Auftreten einer Lymphozele ließen sich für ein höheres Empfängeralter (**p=0.008**), eine verlängerte kalte Ischämiezeit (**p=0.005**), das Auftreten einer DGF (**p=0.001**), das Auftreten einer TCMR innerhalb der ersten 100 Tage nach NTX (**p<0.001**), ein verringerter KDPI/LKDPI-Wert (**p=0.001**) sowie eine primäre Immunsuppression mit Cyclosporin (**p<0.001**) nachweisen. Einen signifikanten protektiven Effekt hatten die Durchführung einer Lebendnierenspende (**p<0.001**) sowie eine primäre Immunsuppression mit Tacrolimus (**p<0.001**). Die Ergebnisse der univariaten Analyse sind in der Tabelle 5 zusammengefasst.



Tabelle 5: Univariate Analyse der Risikofaktoren für Lymphozelen

	<b>Keine Lymphozele</b>	<b>Lymphozele</b>	<b>p- Wert</b>
Anzahl (n)	562 (64.8%)	305 (35.2%)	
Medianes Follow-Up (in Jahren)	4.3 (2.7)	5.2 (2.6)	<b>&lt;0.001</b>
Mittleres Empfängeralter (in Jahren)	50 (15)	53 (14)	<b>0.008</b>
Mittleres Spenderalter (in Jahren)	53 (15)	54 (15)	0.131
Männliches Empfängergeschlecht (n)	337 (60%)	191 (62.6%)	0.469
Patienten mit vorheriger NTX (n)	62 (11%)	33 (10.8%)	1.000
Mittlere Dialysedauer (in Jahren)	4,5	5,0	0.073
HLA-Mismatches (n)	2.8	2.8	0.835
Mittlere kalte Ischämiezeit (in Stunden)	8.4	9.6	<b>0.005</b>
Bester Spenderkreatininwert (mg/dl)	1.1 (0.9-1.4)	1.1 (0.9-1.4)	0.456
Lebendnierenspende	212 (37.7%)	74 (24.3%)	<b>&lt;0.001</b>
Mittlerer BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25.8 (4.6)	25.8 (4.5)	0.780
TCMR innerhalb der ersten 100 Tage nach NTX	72 (12.8%)	65 (21.3%)	<b>0.001</b>
DGF	185 (32.9%)	136 (44.6%)	<b>0.001</b>
KDPI / LKDPI (in Prozent)	49 (34)	56 (34)	<b>0.001</b>
KDPI (in Prozent)	63	68	0.072
LKDPI (in Prozent)	23	20	0.290
Primäre Immunsuppression bei NTX:			
Tacrolimus (n)	315 (56,0%)	122 (40%)	<b>&lt;0.001</b>
Cyclosporin (n)	236 (42,0%)	175 (57.4%)	<b>&lt;0.001</b>
m-TOR-Inhibitor (n)	5 (0.9%)	5 (1.6%)	0.334
Mycophenolatderivate (n)	546 (97.2%)	297 (97.4%)	1.000
Andere (n)	37 (6.6%)	22 (7.2%)	0.778

### 6.3.2 Multivariate Analyse der Risikofaktoren für Lymphozelen

Die signifikanten Faktoren der univariaten Analyse sowie zusätzlich das Empfängergeschlecht, die Dialysedauer, die Anzahl der HLA-Mismatches und der BMI-Wert wurden nachfolgend einer multivariaten Analyse unterzogen. Hierbei zeigte sich die TCMR (OR 1.78, **p=0.001**) als unabhängiger Risikofaktor für das Entstehen einer Lymphozele und als protektiver Faktor bestätigte sich die Lebendnierenspende (OR 0.58, **p<0.001**). Die Ergebnisse sind in der Tabelle 6 zusammengefasst.

Tabelle 6: Multivariate Analyse der Risikofaktoren für eine Lymphozele

	Univariate Analyse		Multivariate Analyse	
	OR	p-Wert	OR	p-Wert
Empfängeralter (pro Jahr)	1.01	0.006		
Spenderalter (pro Jahr)	1.01	0.111		
Männliches Empfängergeschlecht	0.91	0.596		
Retransplantation	1.02	0.824		
HLA-Mismatches (pro Mismatch)	1.01	0.929		
Kalte Ischämiezeit (pro Stunde)	1.03	0.005		
Lebendnierenspende	0.54	<0.001	0.54	<0.001
BMI (pro kg/m <sup>2</sup> )	1.00	0.793		
TCMR innerhalb von 100 Tagen nach NTX	1.75	0.002	1.78	0.003
DGF	1.68	<0.001		
KDPI / LKDPI (pro 1%)	1.01	0.001		

\* Multivariate Analyse mit schrittweiser Rückwärtseliminierung bei Spender- und Empfängeralter, DGF, KDPI/LKDPI, kalter Ischämiezeit,

### 6.3.3 Univariate Analyse Risikofaktoren für symptomatische Lymphozelen

Es erfolgte die weitere Analyse der Risikofaktoren für das Entstehen einer symptomatischen Lymphozele. Signifikanten Einfluss in der univariaten Analyse haben folgende Faktoren: das Empfängeralter (**p=0.038**), das Spenderalter (**p=0.008**), die kalte Ischämiezeit (**p=0.034**), eine Lebendnierenspende (**p=0.007**), eine DGF (**p=0.003**), KDPI/LKDPI (**p<0.001**), KDPI (**p=0.001**) und die primäre Immunsuppression mit Tacrolimus (**p<0.001**) und Cyclosporin (**p=0.001**), wobei die Lebendnierenspende und die Therapie mit Tacrolimus protektiv wirkten.

Tabelle 7: Univariate Analyse von Risikofaktoren für symptomatische Lymphozelen

	Keine Lymphozele	Asymptomatische Lymphozele	Symptomatische Lymphozele	p-Wert
Anzahl (n)	562 (64.8%)	233 (26.9%)	72 (8.3%)	
Medianes Follow-Up (in Jahren)	4.3 (2.7)	5.2 (2.6)	5.3 (2.6)	<b>&lt;0.001</b>
Mittleres Empfängeralter (in Jahren)	50 (15)	52 (14)	53 (15)	<b>0.038</b>
Mittleres Spenderalter (in Jahren)	53 (15)	53 (15)	58 (13)	<b>0.008</b>
Männliches Empfänger-geschlecht (n)	335 (59.6%)	149 (63.9%)	40 (55.6%)	0.223
Patienten mit vorheriger NTX	60 (10.7%)	21 (9%)	12 (16.7%)	0.072
Mittlere Dialysedauer (in Jahren)	4.5 (3.8)	5.0 (4.0)	4.9 (3.3)	0.560
HLA-Mismatches	2.8 (1.7)	2.8 (1.7)	2.9 (1.5)	0.657
Kalte Ischämiezeit (in Std.)	8.4 (5.9)	9.4 (5.8)	10.3 (6.4)	<b>0.034</b>
Beste Spenderkreatininwert (mg/dl)	1.0 (0.6)	1.0 (0.7)	1.0 (0.7)	0.369
Lebendnierenspende	210 (37.4%)	60 (25.8%)	14 (19.4%)	<b>0.007</b>
Mittlerer BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25.8 (4.6)	25.8 (4.6)	25.6 (4.3)	0.755
DGF	182 (32.4%)	98 (42.1%)	38 (52.8%)	<b>0.003</b>
KDPI / LKDPI (in Prozent)	48 (34)	53 (34)	66 (33)	<b>&lt;0.001</b>
KDPI (in Prozent)	63 (30)	65 (29)	77 (23)	<b>0.001</b>
LKDPI (in Prozent)	23 (24)	20 (24)	20 (29)	0.707
TCMR innerhalb von 100 Tagen nach NTX	72 (12.8%)	50 (21.5%)	15 (20.8%)	0.146
Primäre Immunsuppression bei NTX:				
Tacrolimus	314 (55.9%)	99 (42.5%)	22 (30.6%)	<b>&lt;0.001</b>
Cyclosporin	233 (41.5%)	127 (55%)	47 (65.3%)	<b>0.001</b>
m-TOR-Inhibitor	5 (0.9%)	4 (1.7%)	1 (1.4%)	0.582
Mycophenolatderivate (n)	542 (96.4%)	224 (96.1%)	71 (98.6%)	0.271
Andere	37 (6.6%)	19 (8.2%)	3 (4.2%)	0.258

### 6.3.4 Multivariate Analyse der Risikofaktoren für symptomatische Lymphozelen

Die signifikanten Faktoren der univariaten Analyse sowie zusätzlich die Dialysedauer, die Anzahl der HLA-Mismatches, die TCMR und der BMI-Wert wurden nachfolgend einer multivariaten Analyse unterzogen. Hierbei zeigte sich die vorherige Transplantation (OR 2.057, **p=0.036**) und ein schlechterer KDPI/LKDPI-Wert (OR pro 1 Punkt: 1.016, **p<0.001**) als unabhängiger Risikofaktor für das Entstehen einer symptomatischen Lymphozele. Die Ergebnisse der multivariaten Analyse sind in der Tabelle 8 zusammengefasst.

*Tabelle 8: Multivariate Analyse der Risikofaktoren für symptomatische Lymphozelen*

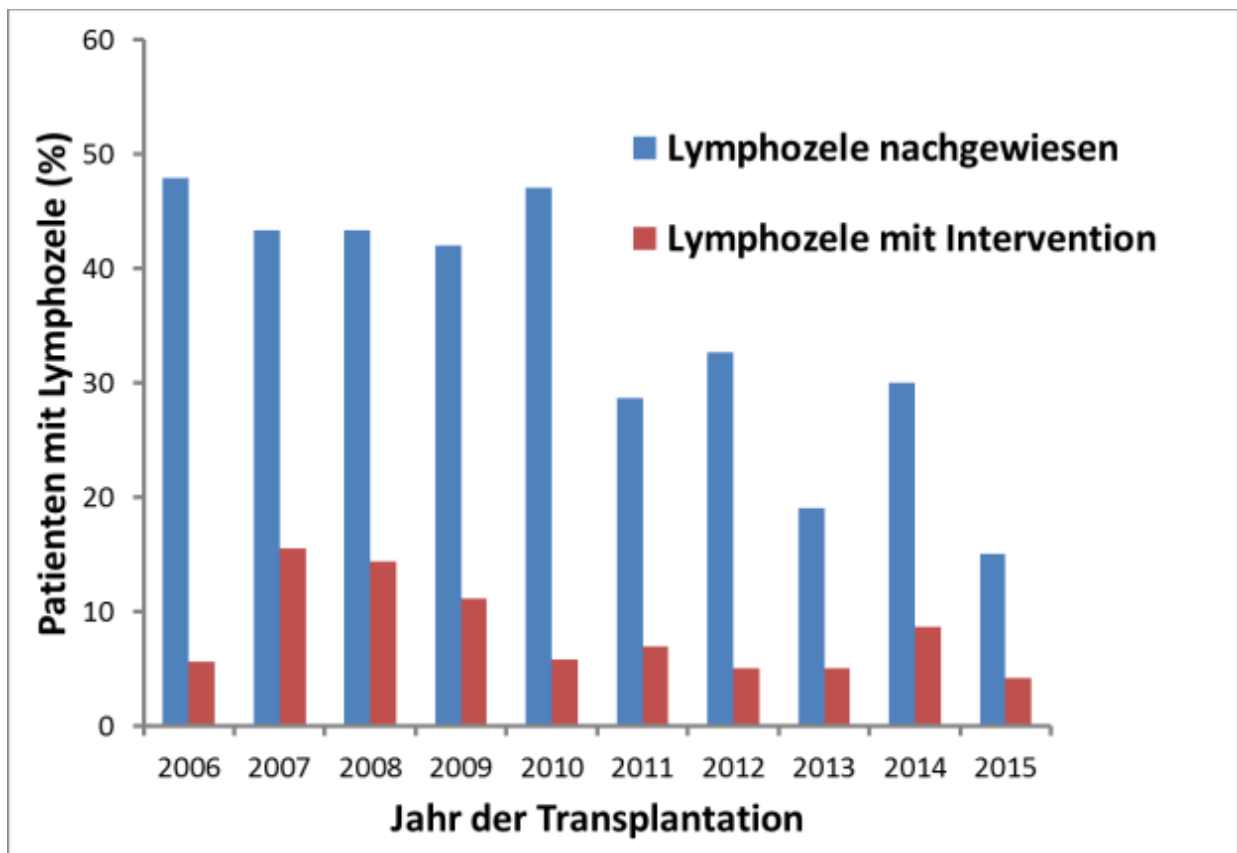
	Univariate Analyse		Multivariate Analyse	
	OR	p-Wert	OR	p-Wert
Mittleres Empfängeralter (pro Jahr)	1.02	0.023		
Mittleres Spenderalter (pro Jahr)	1.02	0.007		
Männliches Empfängergeschlecht	1.25	0.421		
Retransplantation	1.76	0.076	2.057	0.036
HLA-Mismatches (pro Mismatch)	1.03	0.647		
Kalte Ischämiezeit (pro Stunde)	1.04	0.034		
Lebendnierenspende	0.47	0.016		
BMI-Wert (kg/m <sup>2</sup> )	0.99	0.922		
TCRM (innerhalb von 100 Tagen nach NTX)	1.65	0.215		
DGF	2.06	0.003		
KDPI / LKDPI (pro 1%)	1.02	<0.001	1.016	<0.001

\* Multivariate Analyse mit schrittweiser Rückwärtseliminierung bei Spender- und Empfängeralter, Dialysezeit, Lebendnierenspende, kalter Ischämiezeit, TCMR ( $\leq 100$  Tage nach NTX)

#### 6.4 Inzidenz und Intervention der Lymphozelen

Die nachfolgende Tabelle zeigt die Inzidenz von asymptomatischen und Intervention bei symptomatischen Lymphozelen pro Jahr im Zeitraum vom 01.01.2006 bis zum 31.12.2015. Die Analyse ergab eine kontinuierliche Abnahme der Inzidenz für Lymphozelen sowie folglich eine Abnahme der Interventionen mit fortschreitender Zeit nach der Nierentransplantation.

Abbildung 9: Inzidenz der Lymphozelen mit und ohne Intervention im Zeitraum vom 01.01.2006 bis 31.12.2015



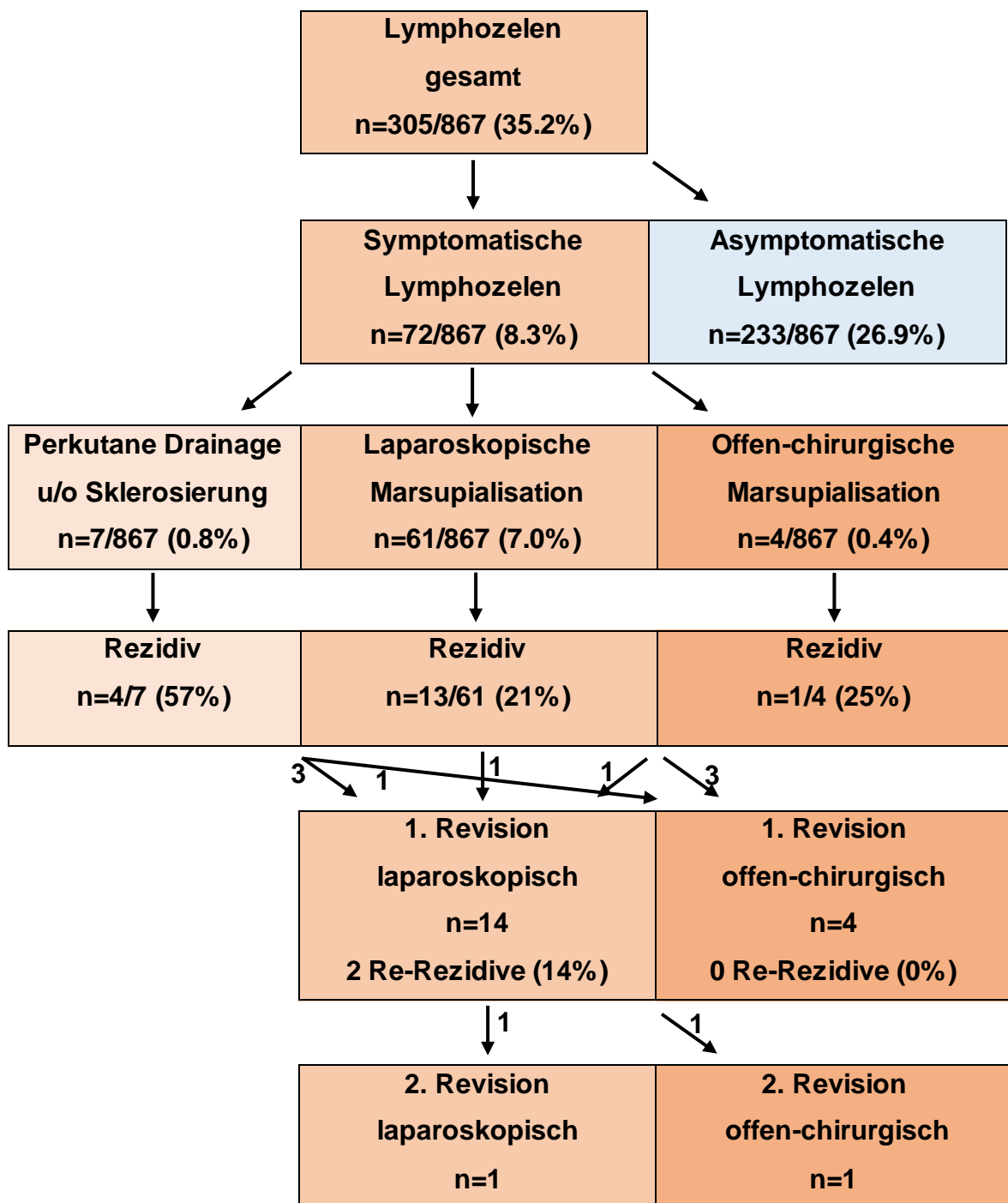
#### 6.4.1 Therapie der symptomatischen Lymphozele

In der vorliegenden retrospektiven Studie wurden 72 symptomatische Lymphozelen diagnostiziert. Therapeutisch wurden 7 Lymphozelen perkutan drainiert (9.7%). Eine Marsupialisation nach intraperitoneal erfolgte in 65 Fällen, davon 61-mal laparoskopisch (84.7%) und in 4 Fällen offen-chirurgisch (5.6%). Die Rezidivrate nach perkutaner Drainage betrug 57% (4 von 7), nach laparoskopischer Drainage 21% (13 von 61) und nach offen-chirurgischer Drainage 25% (1 von 4). Nach der laparoskopischen Revision ereigneten sich zwei Rezidive, von denen jeweils eins laparoskopisch und eins offen-chirurgisch operiert wurden. Hiernach kam es zu keinen erneuten Rezidiven.

*Tabelle 10: Therapie der symptomatischen Lymphozele*

<b>Primäre Therapie der symptomatischen Lymphozele</b>	<b>Anzahl symptomatische Lymphozele (n=72)</b>	<b>Anzahl Gesamt-population (n=867)</b>
Perkutane Drainage der Lymphozele mit/ohne Sklerosierung	7 (9.7%)	7 (0.8%)
Offen-chirurgische Marsupialisation	4 (5.6%)	4 (0.4%)
Laparoskopische Marsupialisation	61 (84.7%)	61 (7.0%)

Abbildung 8: Patienten-Flow-Diagramm Therapie der Lymphozelen

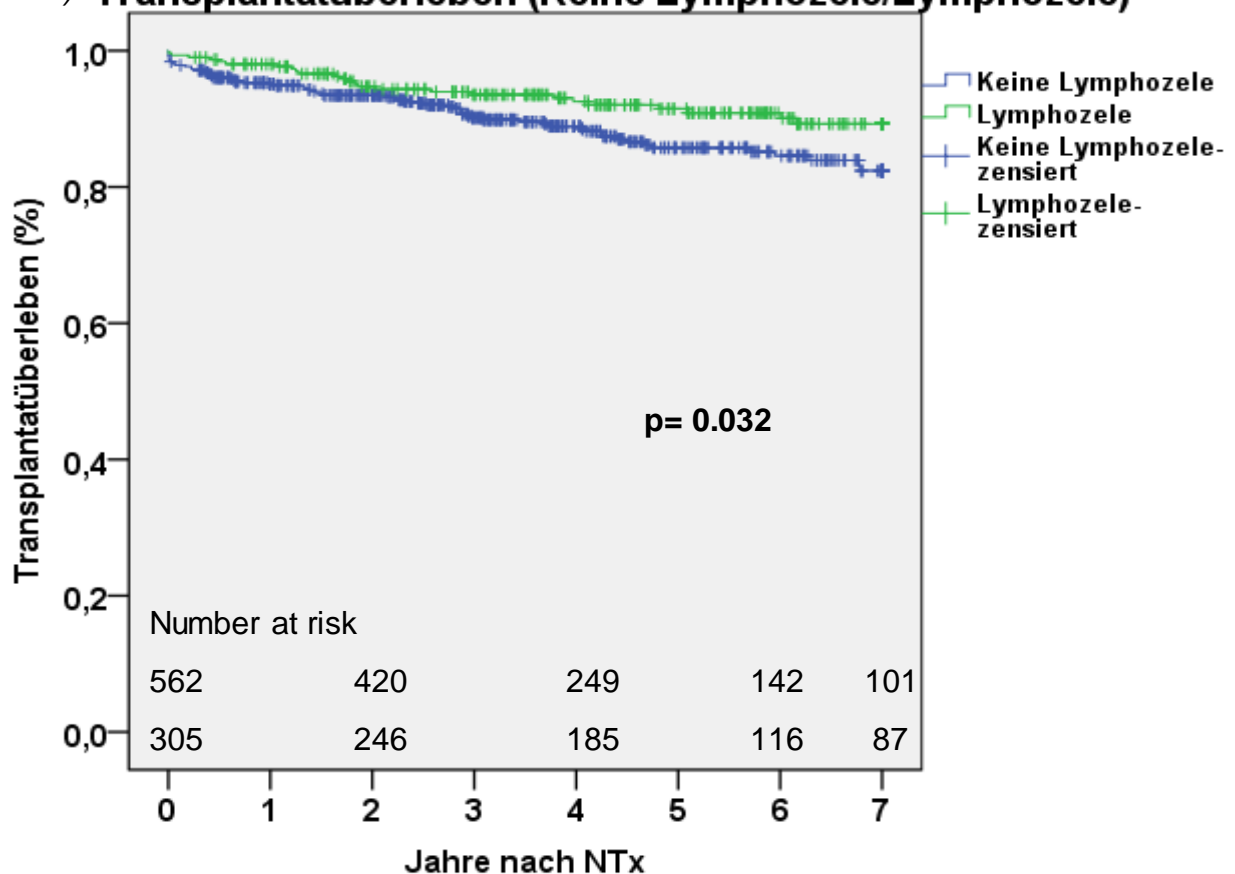


## 6.5 Vergleichende Langzeitanalyse des Transplantatüberlebens

### 6.5.1 Vergleich des Langzeittransplantatüberlebens von Patienten mit Lymphozele und ohne Lymphozele

Der primäre Zielpunkt der Studie war die Analyse eines Berliner Patientenkollektivs bezogen auf den Einfluss der Entwicklung einer Lymphozele auf das Transplantatüberleben nach einer Nierentransplantation. Hierbei konnte die Analyse über einen Untersuchungszeitraum von sieben Jahren keine signifikante Verschlechterung des Transplantatüberlebens bei Patienten mit einer Lymphozele gegenüber den Patienten des Vergleichskollektivs (ohne Lymphozele) nachweisen. Im Gegenteil ergab sich, dass das Transplantatüberleben bei Patienten, die eine Lymphozele entwickelten, signifikant (91.8% 7 Jahre postoperativ NTX,  $p=0.032$ ) besser war als das Transplantatüberleben von Patienten ohne eine Lymphozele (88.4% 7 Jahre postoperativ NTX). Der Vergleich des Transplantatüberlebens ist in der nachfolgenden Kaplan-Meier-Kurve graphisch dargestellt.

Abbildung 10: Vergleich des Transplantatüberlebens von Patienten mit und ohne eine Lymphozele vom 1. bis 7. Jahr postoperativ NTX (Kaplan-Meier-Analyse, censored for death) **Transplantatüberleben (Keine Lymphozele/Lymphozele)**

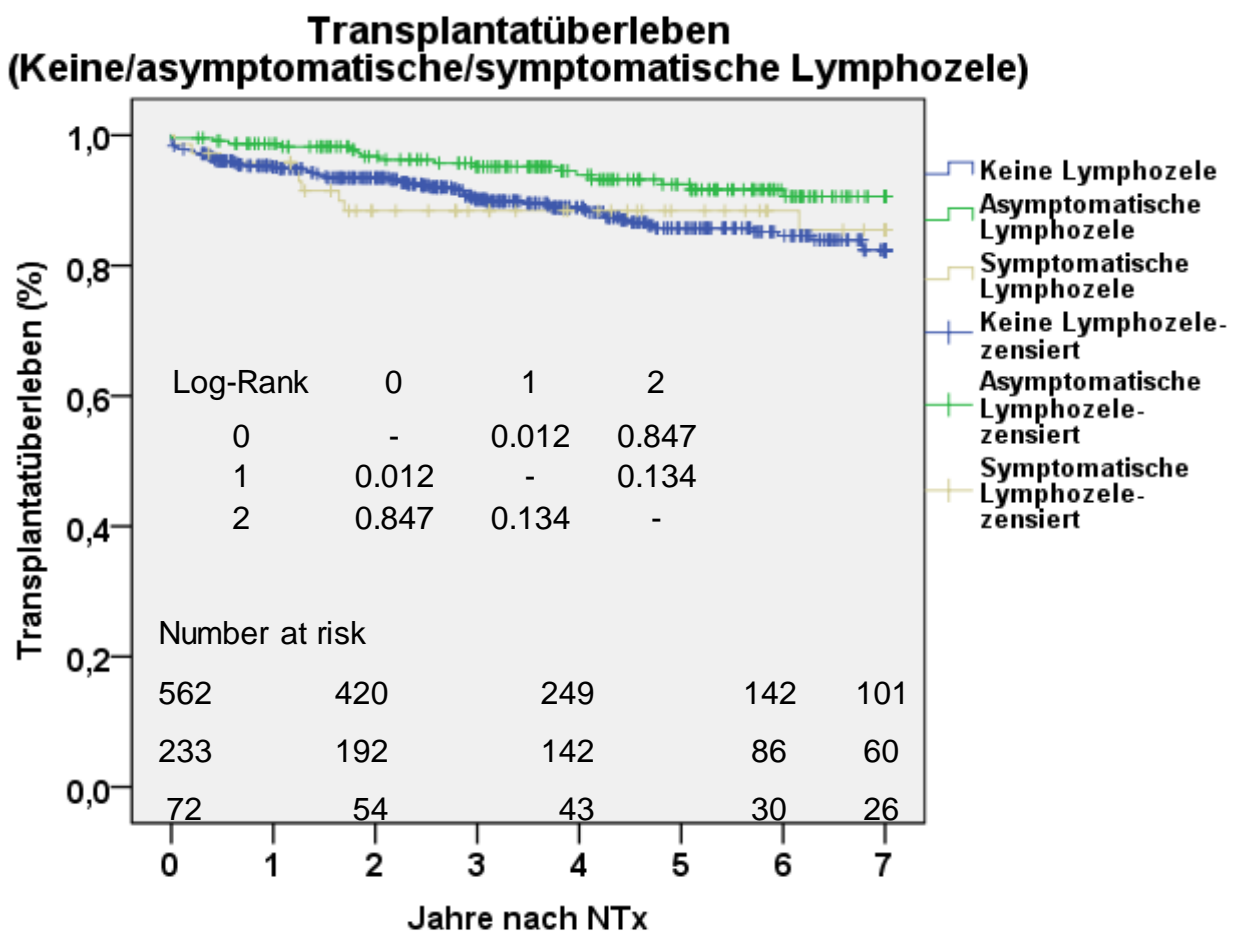




## 6.5.2 Vergleich des Langzeittransplantatüberlebens von Patienten mit asymptomatischer Lymphozele, mit symptomatischer Lymphozele und ohne Lymphozele

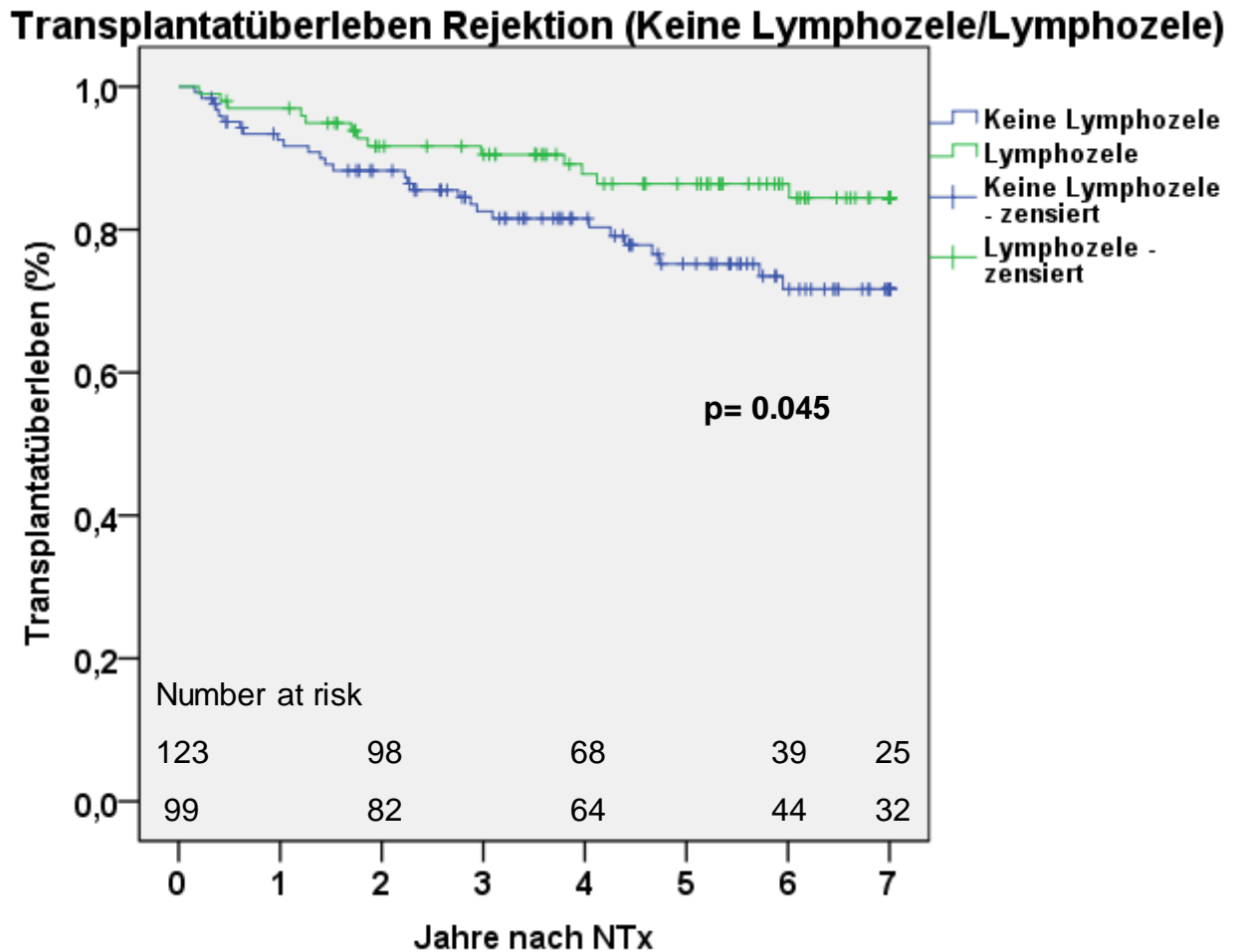
Es erfolgte die vergleichende Analyse des Transplantatüberlebens der Patienten mit einer asymptomatischen Lymphozele (1), mit einer symptomatischen Lymphozele (2) und ohne eine Lymphozele (0). Die Kaplan-Meier-Analyse ergab, dass das Transplantatüberleben der Patienten nach 7 Jahren postoperativ NTX mit einer asymptomatischen Lymphozele signifikant besser war (93.1%,  $p=0.012$ ) als das Transplantatüberleben von Patienten, die keine Lymphozele entwickelten (88.4%). Hinsichtlich des Vergleiches der Patienten mit einer symptomatischen Lymphozele (2; 87.5%) gab es keine signifikanten Unterschiede zu den anderen beiden Patientengruppen (0 und 1).

Abbildung 11: Vergleich des Transplantatüberlebens von Patienten mit asymptomatischer Lymphozele, mit symptomatischer Lymphozele und ohne eine Lymphozele vom 1. bis 7. Jahr postoperativ NTX (Kaplan-Meier-Analyse, censored for death)



### 6.5.3 Vergleich des Langzeittransplantatüberlebens von Patienten mit einer TCMR und zusätzlicher Inzidenz einer Lymphozele

Abbildung 12: Vergleich des Transplantatüberlebens von Patienten mit einer TCMR mit und ohne Lymphozele (Kaplan-Meier-Analyse, censored for death)



Beim Vergleich des Langzeittransplantatüberlebens hatten die Patienten mit einer TCMR im gesamten Zeitraum nach der NTX und einer Lymphozele ein signifikant besseres Outcome (86.9% 7 Jahre postoperativ NTX) als die Patienten mit einer TCMR und ohne eine Lymphozele (77.2% 7 Jahre postoperativ NTX,  $p=0.045$ ).

## 6.5.4 Analyse der Einflussfaktoren auf das 7-Jahres-Langzeittransplantatüberleben

Tabelle 11: Risikofaktoranalyse für Transplantatverlust mittels Cox-Regression

	Monovariante Analyse		Multivariate Analyse	
	HR	p-Wert	HR	p-Wert
Mittleres Empfängeralter (pro Jahr)	1,000	0.973		
Mittleres Spenderalter (pro Jahr)	<b>1.029</b>	<b>0.004</b>	<b>1.031</b>	<b>&lt;0.001</b>
Männliches Empfängergeschlecht	1.164	0.501		
Retransplantation	<b>2.256</b>	<b>0.011</b>	<b>2.234</b>	<b>0.007</b>
Mittlere Dialysezeit (pro Monat)	1.043	0.275		
HLA-Mismatches (pro Mismatch)	1.111	0.175		
Kalte Ischämiezeit (pro Stunde)	1.007	0.764		
Lebendnierenspende	1.149	0.749		
Mittlerer BMI (kg/m <sup>2</sup> )	<b>1.055</b>	<b>0.025</b>	<b>1.054</b>	<b>0.026</b>
TCMR gesamt	<b>1.639</b>	<b>0.040</b>	<b>1.741</b>	<b>0.016</b>
DGF	1.672	0.053	<b>1.789</b>	<b>0.015</b>
Lymphozele gesamt	<b>0.451</b>	<b>0.005</b>	<b>0.495</b>	<b>0.004</b>
Symptomatische Lymphozele	1.288	0.567		

\* Multivariate Analyse mit schrittweiser Rückwärtseliminierung bei Spenderalter, Lebendnierenspende, kalter Ischämiezeit, symptomatischer Lymphozele, BMI, Geschlecht und HLA-Mismatches

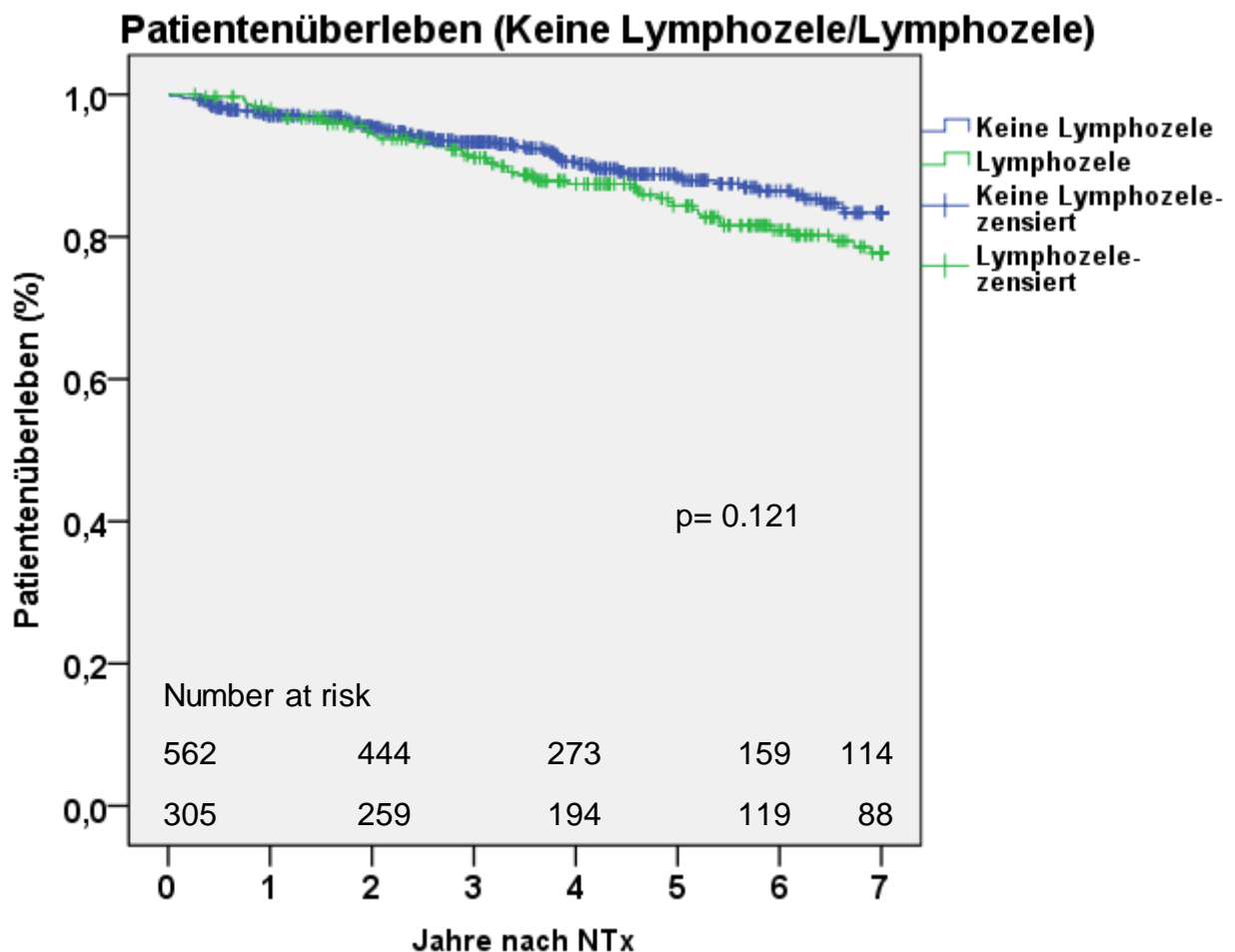
Die multivariate Risikofaktoranalyse für einen Transplantatverlust mittels Cox-Regression ergab einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem mittleren Spenderalter (HR 1.031,  $p < 0.001$ ), dem Vorliegen einer Retransplantation (HR 2.234,  $p = 0.007$ ), dem BMI (HR 1.054,  $p = 0.026$ ), einer TCMR (HR 1.741,  $p = 0.016$ ), einer DGF (HR 1.789,  $p = 0.015$ ) und einer Lymphozele (HR 0.495,  $p = 0.004$ ).

## 6.6 Vergleichende Langzeitanalyse des 7-Jahres-Patientenüberlebens

### 6.6.1 Vergleich des Langzeitüberlebens von Patienten mit Lymphozele und ohne Lymphozele

Ein sekundärer Zielpunkt war die Analyse von Auswirkungen der Lymphozelen auf das Langzeitpatientenüberleben bis sieben Jahre postoperativ NTX. Hierbei konnte kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit (83.6%) und ohne eine Lymphozele (89.9%) festgestellt werden. Die Auswirkung der Lymphozelen auf das Langzeitpatientenüberleben wird in der folgenden Kaplan-Meier-Graphik dargestellt.

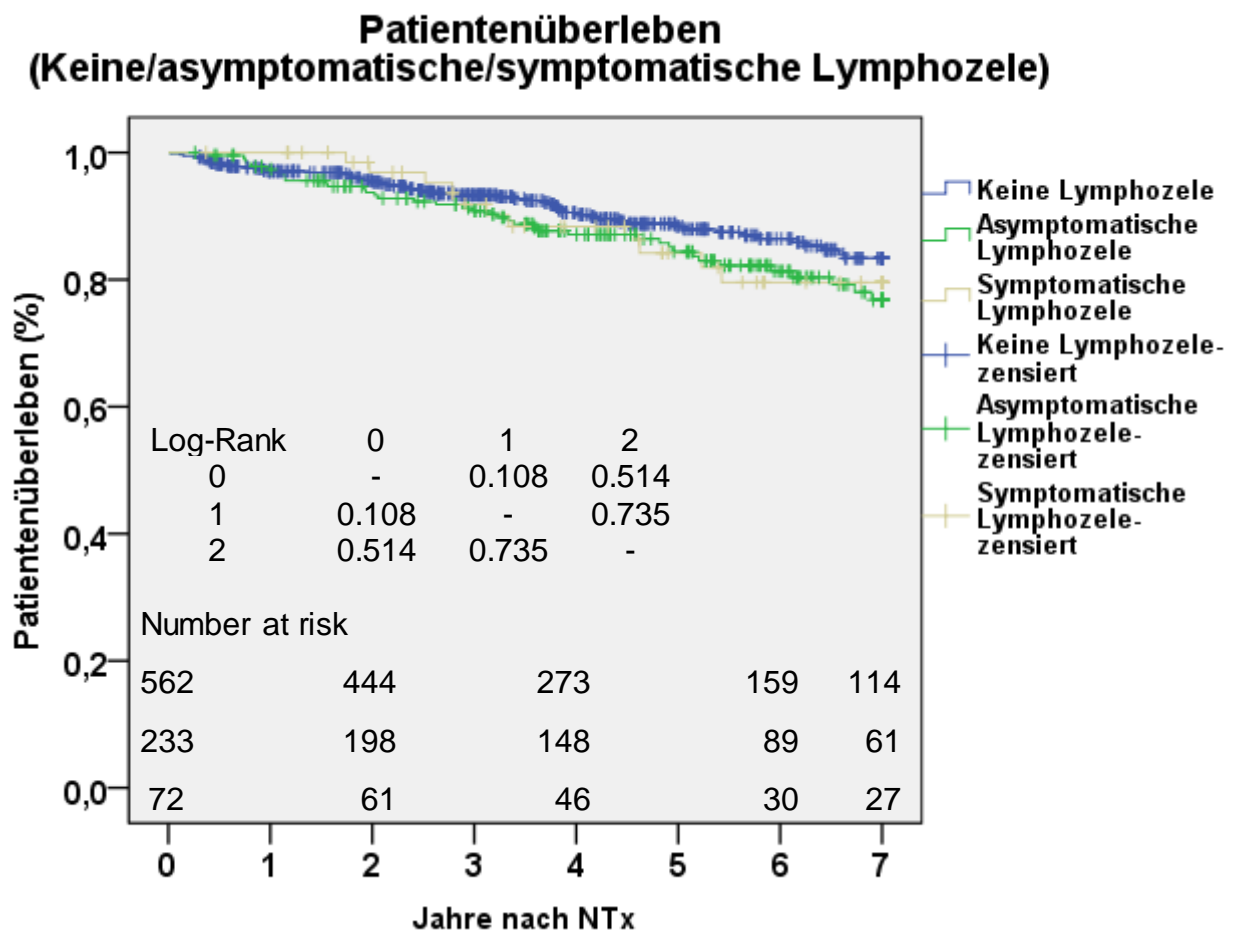
Abbildung 13: Vergleich des Langzeitüberlebens von Patienten mit und ohne eine Lymphozele vom 1. bis 7. Jahr postoperativ NTX (Kaplan-Meier-Analyse)



## 6.6.2 Vergleich des Langzeitüberlebens von Patienten mit asymptomatischer Lymphozele, mit symptomatischer Lymphozele und ohne Lymphozele

Auch bezüglich des Langzeitüberlebens über sieben Jahre postoperativ NTX erfolgte die Analyse der Patienten ohne eine Lymphozele (0) vergleichen mit den Patienten mit einer asymptomatische (1) und symptomatischen Lymphozele (2). Es konnte kein signifikanter Unterschied beim Langzeitüberleben zwischen den Patientengruppen nachgewiesen werden (89.9% vs. 83.3% vs. 84.7%). Der Vergleich des Langzeitüberlebens wird in der folgenden Kaplan-Meier-Graphik dargestellt.

Abbildung 14: Vergleich des Langzeitüberlebens von Patienten mit asymptomatischer Lymphozele, mit symptomatischer Lymphozele und ohne eine Lymphozele vom 1. bis 7. Jahr postoperativ NTX (Kaplan-Meier-Analyse)



## 7 Diskussion

### 7.1 Inzidenz von Lymphozelen

Trotz langjähriger klinischer Erfahrung bei der Durchführung von Nierentransplantationen, der Verbesserung der Operationstechnik und Immunsuppression sowie einer optimierten Bildgebung und daraus resultierender frühzeitiger Detektion zählt die Lymphozele zu den häufigsten Komplikationen nach einer Nierentransplantation mit stark variierenden Inzidenzangaben. In der Literatur werden Werte zwischen 0,6% und 63% verzeichnet [28, 47], basierend auf differierenden Definitionen und abweichender Diagnosestellung zwischen den verschiedenen internationalen Transplantationszentren [62]. Die Einführung der sonographischen Routinediagnostik hat zu einem Anstieg der Inzidenz von diagnostizierten Lymphozelen geführt [72]. In vielen Fällen ist die Lymphozele ein bei der diagnostischen sonographischen Untersuchung auftretender Zufallsbefund und verschwindet nach einiger Zeit wieder ohne je Symptome ausgelöst zu haben [47]. Es können jedoch auch negative Auswirkungen wie Schmerzen, Transplantatverlust, wiederholte Krankenhausaufenthalte sowie eine erneute Operation die Folge der Bildung einer Lymphozele sein [45]. Die zum Teil vorliegenden großen Diskrepanzen in der Häufigkeitsangabe in den verschiedenen internationalen Studien können zusätzlich dadurch bedingt sein, dass einige Autoren nur symptomatische Lymphozelen aufführen, die auch einer therapeutischen Intervention bedurften [71, 72]. Andere Autoren schlossen Lymphozelen aus, die eine festgelegte Mindestgröße nicht erreicht hatten [23].

In der hier vorliegenden retrospektiven Studie wurde bei 305 von 867 Patienten eine sonographische Flüssigkeitsansammlung als Lymphozele diagnostiziert, dies entspricht 35.2% der Gesamtpopulation (*Abbildung 5: Inzidenz von Lymphozelen in der Gesamtpopulation*). In erster Linie erfolgte die Diagnosestellung zufällig im Rahmen von routinemäßig durchgeführten sonographischen Untersuchungen nach der Nierentransplantation. Die hohe Inzidenz von Lymphozelen in der hier vorliegenden Studie bei über einem Drittel des Gesamtpatientenkollektivs kann dadurch begründet werden, dass am Charité-Campus Mitte hochfrequente postoperative sonographische Untersuchungen der Nierentransplantate durchgeführt werden (*Tabelle 3: Frequenz der sonographischen Kontrollen nach NTX*) und keine Mindestgrößen für die Diagnose einer Lymphozele definiert werden. Auch in der retrospektiven Studie von Samhan et al. mit

528 Patienten wurde nachgewiesen, dass die Inzidenz von Lymphozelen bei Nierenspenden von Verstorbenen höher ist (11.8% bei Nierenspenden von Verstorbenen im Vergleich zu 8.5% bei Lebendnierenspenden) [37]. Auch Kuzuhara et al. [56] wiesen einen Zusammenhang mit der erhöhten Inzidenz von Lymphozelen bei Nierenspenden von Verstorbenen nach (14.7% bei Nierenspenden von Verstorbenen versus 2% bei Lebendnierenspenden). Da in dieser Studie eine doppelt so hohe Anzahl an Transplantationen nach Nierenspenden von Verstorbenen (67.2%, n=583) als nach Lebendnierenspenden (32.8%, n=284) verzeichnet wurde, ist dies eine weitere mögliche Erklärung für die hohe Lymphozeleninzidenz von 35.2% in der Gesamtpopulation.

Von den insgesamt 305 Lymphozelen traten bei 233 Patienten (26.9%) asymptomatische Lymphozelen und bei 72 Patienten (8.3%) symptomatische Lymphozelen auf (*Abbildung 6: Inzidenz von symptomatischen Lymphozelen in der Gesamtpopulation*). Hervorzuheben ist, dass sowohl die Mehrheit der verzeichneten Lymphozelen asymptomatisch mit unkompliziertem Verlauf waren (26.9%), als auch die Inzidenz symptomatischer Lymphozelen (8.3%) nur als gering anzusehen ist und die therapeutische Intervention in allen Fällen letztendlich erfolgreich war (*Abbildung 8: Patienten-Flow-Diagramm Therapie der Lymphozelen*).

## 7.2 Risikofaktoren für Lymphozelen

Um postoperative Komplikationen und Transplantatverluste zu verhindern, sollte ein besonderes Augenmerk auf das Vorliegen von möglichen Risikofaktoren für das Auftreten einer (symptomatischen) Lymphozele gelegt werden. Auf dieser Grundlage könnte durch eine frühe Detektion der Lymphozelen basierend auf einer sofortigen und höher frequenten Bildgebung und eines risikoangepassten Monitorings in Zukunft eine optimale Intervention erfolgen. Diverse internationale Studien haben sich in der Vergangenheit mit der Analyse von Risikofaktoren befasst [22]. In einer univariaten Analyse von Jun et al. mit 97 Patienten, die sowohl Lebendnierenspenden (n=61) als auch Nierenspenden von Verstorbenen (n=36) erhalten haben, waren das Spenderalter ( $p=0.047$ ), das Vorliegen einer Retransplantation ( $p=0.020$ ) und eine kaudale Lokalisation ( $p<0.001$ ) sowie eine Steroid-Stoßtherapie ( $p=0.003$ ) signifikante Risikofaktoren für das Auftreten von Lymphozelen. Die multivariate Analyse bestätigte

die Steroidstoßtherapie als signifikanten Risikofaktor ( $p=0.019$ ). Symptomatische Lymphozelen kennzeichneten sich in dieser Studie durch auftretende abdominelle Schwellungen, Austritt von Wundsekret, erhöhte Kreatininlevel, Hydroureter sowie Beinödeme [47]. In einer prospektiven Studie von Khauli et al. mit 115 Patienten (davon 96 Nierenspenden von Verstorbenen und 22 Lebendnierenspenden) ist das Auftreten einer TCMR der am meisten signifikante und auch durch die multivariate Analyse bestätigte Risikofaktor für die Entstehung einer Lymphozele (OR 75.24,  $p<0.0001$ ). Weitere Risikofaktoren in der univariaten Analyse waren das Vorliegen einer DGF (OR 4.5,  $p=0.004$ ) und eine Therapie mit hochdosierten Steroiden (OR 16.4,  $p<0.001$ ) [22]. In einer retrospektiven Single-Center-Analyse von Veeramani et al. (63) mit 1709 Patienten (davon 1700 Lebendnierenspenden und 9 Nierenspenden von Verstorbenen) war ebenfalls das Auftreten einer TCMR ein signifikanter Risikofaktor für eine Lymphozelenformation. Auch Tiong et al. wiesen einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Lymphozelenbildung und dem Auftreten einer TCMR ( $p=0.0001$ ), einer DGF ( $p=0.036$ ) sowie einem erhöhten BMI ( $p<0.001$ ) nach [64]. Die univariate Analyse von Goel et al. bezüglich Risikofaktoren für eine Lymphozelenformation wies einen signifikanten Zusammenhang mit dem BMI ( $p=0.002$ ) und der Medikation mit m-TOR-Inhibitoren ( $p<0.001$ ) nach, in der multivariaten Analyse wurde zusätzlich ein signifikanter Zusammenhang mit einer TCMR nachgewiesen ( $p<0.001$ ) [19]. Auch Lipay et al. wiesen bei der Untersuchung von 170 Nierentransplantationen einen signifikanten Zusammenhang zwischen einer Lymphozele und dem Auftreten einer TCMR nach [65]. Sowohl die univariate als auch die multivariate Analyse in einer Studie von Ulrich et al. bestätigte einen Diabetes als signifikanten Risikofaktor für eine Lymphozelenformation ( $p<0.001$ ). Zusätzlich standen auch die Risikofaktoren TCMR ( $p<0.01$ ) und die Medikation mit Tacrolimus ( $p<0.001$ ) in einem signifikanten Zusammenhang [23].

Die nachfolgende Tabelle 12 gibt einen Überblick über mögliche Risikofaktoren für das Auftreten einer Lymphozele nach einer Nierentransplantation in den verschiedenen Studien, einige dieser Risikofaktoren konnten auch in der hier vorliegenden Studie bestätigt werden.



Tabelle 12: Übersicht über Risikofaktoren für die Bildung einer Lymphozele

<b>Autor</b>	<b>Univariate Analyse</b>	<b>Multivariate Analyse</b>
<b>Hohberger (vorliegende Studie)</b>	Empfängeralter Kalte Ischämiezeit TCMR DGF KDPI/LKDPI Medikation mit Cyclosporin Verstorbenenspende	TCMR Verstorbenenspende
<b>Jun et al. (Quelle 47)</b>	Spenderalter Retransplantation Kaudale Lokalisation der Lymphozele Steroidstoßtherapie (TCMR)	Steroidstoßtherapie (TCMR)
<b>Tiong et al. (Quelle 64)</b>	TCMR BMI DGF	TCMR BMI
<b>Veeramani et al. (Quelle 63)</b>	TCMR	-
<b>Khauli et al. (Quelle 22)</b>	TCMR DGF Hochdosierte Steroidtherapie	TCMR
<b>Goel et al. (Quelle 19)</b>	BMI m-Tor-Inhibitor	TCMR BMI m-Tor-Inhibitor
<b>Lipay et al. (Quelle 65)</b>	TCMR	-
<b>Ulrich et al. (Quelle 23)</b>	TCMR Tacrolimus Diabetes	Diabetes

In der hier vorliegenden Studie ergab die univariate Analyse der Risikofaktoren für das Vorliegen einer Lymphozele signifikante Zusammenhänge mit einem höheren Empfängeralter ( $p=0.008$ ), einer verlängerten kalten Ischämiezeit ( $p=0.005$ ), dem

Auftreten einer DGF ( $p=0.001$ ), dem Auftreten einer TCMR innerhalb der ersten 100 Tage nach NTX ( $p=0.001$ ), einem höheren KDPI/LKDPI-Wert ( $p=0.001$ ) sowie einer primären Immunsuppression mit Cyclosporin ( $p<0.001$ ) (*Tabelle 5: Univariate Analyse der Risikofaktoren für Lymphozelen*). Einen signifikanten protektiven Einfluss hatten die Durchführung einer Lebendnierenspende ( $p<0.001$ ) sowie eine primäre Immunsuppression mit Tacrolimus ( $p<0.001$ ). Die sich anschließende multivariate Analyse bestätigte die TCMR als unabhängigen Risikofaktor (OR 1.94,  $p<0.001$ ) und die Lebendnierenspende als protektiven Faktor (OR 0.58,  $p<0.001$ ) (*Tabelle 6: Multivariate Analyse der Risikofaktoren für Lymphozelen*).

Die genauere Betrachtung der Risikofaktoren für eine symptomatische Lymphozele in der univariaten Analyse ergaben signifikante Zusammenhänge dem Empfängeralter ( $p=0.038$ ), dem Spenderalter ( $p=0.008$ ), der kalten Ischämiezeit ( $p=0.034$ ), einer Lebendnierenspende ( $p=0.007$ ), einer DGF ( $p=0.003$ ), KDPI/LKDPI ( $p<0.001$ ), KDPI ( $p=0.001$ ) und der primären Immunsuppression mit Tacrolimus ( $p<0.001$ ) und Cyclosporin ( $p=0.001$ ), wobei die Lebendnierenspende und die Therapie mit Tacrolimus protektiv wirkten (*Tabelle 7: Univariate Analyse der Risikofaktoren für symptomatische Lymphozelen*). Die sich wiederum anschließende multivariate Analyse ergab eine KDPI/LKDPI (OR 1.016,  $p<0.001$ ) und eine vorherige Transplantation (OR 2.057,  $p=0.036$ ) als unabhängige Risikofaktoren für das Entstehen einer symptomatischen Lymphozele. (*Tabelle 8: Multivariate Analyse der Risikofaktoren für symptomatische Lymphozelen*).

### **7.3 Diagnose und Therapie von Lymphozelen**

Aufgrund der Häufigkeit und möglichen schädigenden Einflüsse auf das Nierentransplantat muss sowohl ein besonderes Augenmerk auf vorbeugende Maßnahmen, eine frühzeitige Diagnose als auch auf eine optimale und zeitnahe Intervention beim Auftreten einer Lymphozele gelegt werden, um Spätfolgen wie einen Transplantatverlust zu verhindern.

Dabei kann die frühe Diagnose und Behandlung einer Lymphozele nach einem klar definierten Therapieansatz (*Abbildung 4: Charité- Universitätsmedizin Berlin Therapieregimen bei Lymphozelen*) das Risiko eines Transplantatverlustes verringern oder gänzlich verhindern. Der Großteil der Lymphozelen entsteht in den ersten Wochen

bis Monaten nach der Nierentransplantation [22, 50], in Ausnahmefällen ist ein Auftreten auch noch Jahre danach beschrieben worden [49]. Jun et al. schlussfolgerten demnach, dass bei Hochrisikopatienten im Anschluss an die Nierentransplantation ein gewissenhaftes Monitoring der Nierenfunktion sowie eine frühzeitige überwachende Bildgebung (Sonographie, gegebenenfalls CT) erfolgen sollte [47]. Dies bestätigte auch die hier vorliegende Studie: der Großteil der Lymphozelen trat in den ersten sechs Wochen nach der Transplantation auf, der mediane Diagnosezeitpunkt war 29 Tage nach der Nierentransplantation (*Abbildung 7: Diagnose- und Therapiezeitpunkt von Lymphozelen*). Die Diagnosestellung einer Lymphozele sollte in den meisten Fällen zunächst bei einer sonographischen Untersuchung erfolgen, zur exakteren Lokalisation und zur Überprüfung der Lage zu bedeutenden anatomischen Nachbarstrukturen bietet sich die Durchführung eines CTs an [39]. Um eine mögliche Schädigung des Nierentransplantates zu verhindern, sollte sich bei symptomatischen Lymphozelen zeitnah zur Diagnosestellung eine therapeutische Intervention anschließen. Dies erfolgte in der hier vorliegenden Studie im Median 22 Tage nach der Diagnosestellung und 58 Tage nach NTX und war letztlich in allen Fällen erfolgreich. In keinem Fall verursachte eine Lymphozele ein Transplantatverlust oder den Tod. (*Abbildung 7: Diagnose- und Therapiezeitpunkt von Lymphozelen, Abbildung 8: Patienten-Flow-Diagramm Therapie der Lymphozelen*).

Bei der Untersuchung des Auftretens von Lymphozelen wurde zwischen symptomatischen und asymptomatischen Lymphozelen unterschieden (*Abbildung 6: Inzidenz von symptomatischen Lymphozelen in der Gesamtpopulation*). Symptomatische Lymphozelen bedurften einer therapeutischen Intervention, die *Tabelle 10: Therapie der symptomatischen Lymphozele* gibt einen Überblick über die Häufigkeit der verschiedenen durchgeführten Therapievarianten. Mit 59 Patienten (81.9% der Patienten mit einer symptomatischen Lymphozele) wurde am häufigsten die laparoskopische Lymphozelenmarsupialisation angewandt, danach folgten mit 7 Patienten (9.7%) die intraperitoneale Drainage und mit jeweils 3 Patienten (4.2%) die perkutane Drainage und die offen-chirurgische Marsupialisation. Sämtliche symptomatischen Lymphozelen wurden erfolgreich therapiert. In gegenwärtigen und vergangenen Studien gibt es zum Teil kontroverse Diskussionen, welche Therapieoptionen am sinnvollsten sind und in welcher Reihenfolge diese angewendet werden sollen. Grundsätzlich gilt, dass die Grundlage für die Therapieentscheidung das Vorgehen nach ansteigender Invasivität bilden sollte. Das klinische Erscheinungsbild einer Lymphozele ist für die Auswahl der

Therapieoption entscheidend. Genauer bedeutet dies, dass die Invasivität der Therapieform durch den Schweregrad der Lymphozele bestimmt wird [31]. Vorteil einer perkutanen Drainage (mit oder ohne Instillation sklerosierender Lösungen) sind Minimalinvasivität, eine Stabilisierung der Transplantatfunktion und eine Optimierung für die Patienten, die eine Operation benötigen [73]. Zietek et al. sind der Meinung, dass erst bei ausbleibendem Erfolg einer minimalinvasiven perkutanen Drainage an zweiter Stelle die Durchführung einer laparoskopischen Lymphozelenfensterung stehen sollte [27]. Dieses Vorgehen wird auch in den aktuellen EAU Guidelines on Renal Transplantation empfohlen [76]. Wiederum andere Autoren machen die Auswahl der Therapie abhängig von der Lokalisation der Lymphozele. Bei Lymphozelen, die kaudal des Nierentransplantates und der Harnblase liegen, sollte eine offen-chirurgische Marsupialisation angewandt werden, für alle anderen Fälle kann die laparoskopische Lymphozelenmarsupialisation Anwendung finden [31]. Viele Kliniken und Transplantationszentren haben eine feststehende Reihenfolge/Algorithmus für ihr persönliches Therapieregime einer Lymphozele, in den meisten Fällen in der Reihenfolge Punktion, Ableitung, Verödung und offene oder laparoskopische Marsupialisation [31]. Auch der Zeitpunkt der therapeutischen Intervention spielt für das Outcome nach der Nierentransplantation eine wichtige Rolle. Sim et al. empfehlen entgegen eines abwartenden Verhaltens eine frühzeitige chirurgische Intervention, um den Krankenhausaufenthalt zu verkürzen und mögliche weitere Komplikationen zu verhindern [52].

Das Vorgehen bei der Therapie der Lymphozele ist in den letzten Jahren nahezu unverändert geblieben. Bei einem Ausbleiben der Wirksamkeit von nicht-invasiven Therapieoptionen ist die laparoskopische Lymphozelenmarsupialisation das gegenwärtige Therapiemittel der Wahl [44, 39] auch im Hinblick auf die geringste Rezidivrate einer Lymphozele [46]. Sie gilt als effektive, sichere, technisch einfach durchführbare und kostengünstige Behandlungsmethode [39]. Weitere Vorteile sind ein verkürzter Krankenhausaufenthalt sowie ein geringerer Blutverlust während der Operation [71, 69]. Eine Meta-Analyse von Milhaljevic et al. [45] von Nierentransplantationen, bei denen eine Peritonealfensterung durchgeführt wurde, zeigte eine signifikante Reduktion von klinisch symptomatischen Lymphozelen (OR 0.23, 95% CI: 0.09-0.64,  $p=0.005$ ) und gesamten postoperativen Flüssigkeitsansammlungen (OR 0.49, 95% CI: 0.28-0.88,  $p=0.02$ ) ohne einen signifikanten Anstieg von anderen chirurgischen Komplikationen.

## **7.4 Einfluss von Lymphozelen auf das Langzeittransplantat- und Patientenüberleben**

In der weltweiten Literatur gibt es nur wenige Studien, die das Outcome nach einer Lymphozelenformation, genauer das Langzeittransplantat- und Patientenüberleben untersuchen. Einige wenige retrospektive Studien konnte nachweisen, dass erfolgreich therapierte symptomatische Lymphozelen keinen Einfluss auf das Langzeittransplantatüberleben hatten [63, 37]. Auch Smyth et al. konnten keinen nachteiligen Effekt einer Lymphozele und ihrer Behandlung auf das Langzeittransplantatüberleben nachweisen. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit und ohne Lymphozele bei der Inzidenz von Transplantatversagen oder dem Patientenüberleben über einen Beobachtungszeitraum von 63 Monaten [69].

In der vorliegenden Studie zeigte sich jedoch, dass das Transplantatüberleben bei Patienten, die eine Lymphozele entwickelten, signifikant (91.8% 7 Jahre postoperativ NTX,  $p=0.032$ ) besser war als das Transplantatüberleben von Patienten ohne eine Lymphozele (88.4% 7 Jahre postoperativ NTX) (Abbildung 10: Vergleich des Transplantatüberlebens von Patienten mit und ohne eine Lymphozele vom 1. bis 7. Jahr postoperativ NTX). Zusätzlich war das Langzeittransplantatüberleben bei Patienten, die eine asymptomatische Lymphozele entwickelten (93.1% 7 Jahre postoperativ NTX,  $p=0.012$ ) besser als das Langzeittransplantatüberleben der Patienten ohne eine Lymphozele (88.4% 7 Jahre postoperativ NTX) (Abbildung 11: Vergleich des Transplantatüberlebens von Patienten mit asymptomatischer Lymphozele, mit symptomatischer Lymphozele und ohne eine Lymphozele vom 1. bis 7. Jahr postoperativ NTX). Eine mögliche Erklärung ist, dass eine gute Transplantatperfusion zu einer vermehrten Produktion an Lymphe führt. Da die Lymphgefäße nicht anastomosiert werden, ist besonders bei einer guten Transplantatperfusion und guten Organqualität mit hoher Lymphproduktion die Bildung einer Lymphozele wahrscheinlich. Dies korreliert mit einem verbesserten Langzeittransplantatüberleben, wie in unserer Studie gezeigt.

## **7.5 Lymphozelen und TCMR**

Bei der Analyse der Risikofaktoren für eine Lymphozele fällt auf, dass diverse Studien einen signifikanten Zusammenhang zwischen einer TCMR und der Entstehung einer Lymphozele nachweisen konnten (*Tabelle 12: Übersicht über Risikofaktoren für die*

*Bildung einer Lymphozele*). Eine Ursache für die Entstehung von Lymphozelen als Folge von TCMR wurde bereits 1974 im Tierversuch beschrieben. Pedersen et al. wiesen hierbei eine 20fach bis 50fach erhöhte Lymphproduktion der transplantierten Nieren im Rahmen einer TCMR bei Schafen nach [66]. In neueren histopathologischen Untersuchungen an nierentransplantierten Patienten konnte beim Vorliegen von zellulären Infiltraten eine erhöhte Lymphgefäßdichte sowie eine bis zu 50fach verstärkte Lymphangiogenese nachgewiesen werden [67, 68]. Die zellulären Infiltrate werden als Schlüsselement bei der Entstehung von TCMR angesehen. Sansalone et al. beobachteten ebenfalls bei erfolgten sonographischen Untersuchungen während einer TCMR gehäuft auftretende perirenale Flüssigkeitsansammlungen, die jedoch ab dem Beginn der hochdosierten Steroidtherapie wieder verschwanden [55].

Patienten mit einer hohen Lymphgefäßdichte gegenüber solchen mit einer niedrigen Lymphgefäßdichte zeigten sowohl beim direkten Vergleich als auch beim Vergleich im Rahmen einer TCMR ein signifikant verbessertes 1-Jahres-Transplantatüberleben. Insbesondere Patienten mit einer hohen Lymphgefäßdichte zeigten das beste 1-Jahres-Transplantatüberleben [67]. Dies ist ein möglicher Erklärungsansatz für das in dieser vorliegenden Studie signifikant bessere Langzeittransplantatüberleben der Patienten mit einer Lymphozele, trotz eines in dieser Kohorte signifikant häufigeren Auftretens von TCMR (*Tabelle 5: Univariate Analyse der Risikofaktoren für Lymphozelen und Abbildung 12: Vergleich des Transplantatüberlebens von Patienten mit einer TCMR mit und ohne Lymphozele*). Insbesondere zeigt sich dieser Effekt, wenn man isoliert die Patienten betrachtet, die eine TCMR erleiden. In dieser Kohorte ist das Transplantatüberleben nach 7 Jahren bei Patienten mit Lymphozele signifikant besserte bei als bei solchen ohne Lymphozele von 86.9% gegenüber 77.2% ( $p=0.045$ ) (*Abbildung 12: Vergleich des Transplantatüberlebens von Patienten mit einer TCMR mit und ohne Lymphozele*).

## **7.6 Stärken und Limitationen**

Die vorliegende Arbeit ist eine der wenigen größeren Studien, die sich sowohl mit dem Langzeittransplantat- als auch dem Langzeitpatientenüberleben bei Lymphozelenformation nach einer Nierentransplantation befasst. Trotz der großen Patientenpopulation ( $n=867$ ), dem langen Beobachtungszeitraum (bis 7 Jahre

postoperativ NTX) und fehlenden „lost-to-follow-up Patienten“ weist die vorliegende Arbeit Limitationen auf.

Ein Nachteil ist, dass diese Studie retrospektiv durchgeführt wurde und die Anzahl der untersuchten Patienten in den Untergruppen symptomatische Lymphozele (n=72) relativ klein ist. Ein weiterer Nachteil ist die Durchführung dieser Studie als Single-Center-Analyse. Zudem konnten bei vielen Patienten im Untersuchungszeitraum bis 31.12.2016 keine Langzeitdaten über bis zu 7 Jahren erhoben werden, da das letzte Einschlussdatum der 31.12.2015 war. So ist eine erneute Analyse dieses Patientenkollektivs in mehreren Jahren zu empfehlen.

## 8 Literaturverzeichnis

- [1] McMahon GM, Hwang S-J, Fox CS. Residual lifetime risk of chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2016; 0:1-5
- [2] Levey AS, Atkins R, Coresh J, Cohen EP, Collins AJ, Eckardt K-U, Nahas ME, Jaber BL, Jadoul M, Levin A, Powe NR, Rossert J, Wheeler DC, Lameire N, Eknoyan G. Chronic kidney disease as a global public health problem: Approaches and initiatives – a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes. *Kidney International* 2007; 72:247-259
- [3] Chen J, Wildman RP, Gu D, Kusek JW, Spruill M, Reynolds K, Liu D, Hamm LL, Whelton PK, He J. Prevalence of decreased kidney function in Chinese adults aged 35 to 74 years. *Kidney International* 2005; 68:2837-2845
- [4] Hallan SI, Coresh J, Astor BC, Åsberg A, Powe NR, Romundstad S, Hallan HA, Lydersen S, Holmen J. International Comparison of the Relationship of Chronic Kidney Disease Prevalence and ESRD Risk. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:2275-2284
- [5] Turin TC, Tonelli M, Manns BJ, Ravani P, Ahmed SB, Hemmelgarn BR. Chronic kidney disease and life expectancy. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27:3182-3186
- [6] Coresh J, Selvin E, Stevens LA, Manzi J, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Levey AS. Prevalence of Chronic Kidney Disease in the United States. *JAMA* 2007; Vol 298, No. 17:2038-2047
- [7] Gregg EW, Cheng YJ, Cadwell BL, Imperatore G, Williams DE, Flegal KM, Venkat Narayan KM, Williamson DF. Secular Trends in Cardiovascular Disease Risk Factors According to Body Mass Index in US Adults. *JAMA* 2005; Vol 293, No.15:1868-1875
- [8] CKD in the United States, *USRDS Annual Data Report Volume 1, Chapter 1: CKD in the General Population, 2015*. (Accessed July 5, 2016, at [https://www.usrds.org/2015/download/vol1\\_01\\_General\\_Pop\\_15.pdf](https://www.usrds.org/2015/download/vol1_01_General_Pop_15.pdf))



- [9] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney inter.* 2013; 3:1–150.
- [10] Saydah S, Eberhardt M, Rios-Burrows N, Williams D, Geiss L, Dorsey R. Prevalence of chronic kidney disease and associated risk factors—United States, 1999-2004. *Morb Mortal Wkly Rep.* 2007; 56(8):161-165
- [11] Coresh J, Astor BC, Greene T, Eknoyan G, Levey AS. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 2003; 41:1-12
- [12] Toto RD. Management of Hypertensive Chronic Kidney Disease: Role of Calcium Channel Blockers. *J Clin Hypertens* 2005; Vol 7, No.4:15-20
- [13] Bakris GL, Williams M, Dworkin L, Elliott WJ, Epstein M, Toto R, Tuttle K, Douglas J, Hsueh W, Sowers J. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. *Am J Kidney Dis.* 2000; 36:646–661
- [14] Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI). K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2004; Vol 43, No. 1:1–290
- [15] Bakris GL, Weir MR, Shanifar S, Zhang Z, Douglas J, van Dijk DJ, Brenner BM. Effects of blood pressure level on progression of diabetic nephropathy: results from the RENAAL study. *Arch Intern Med.* 2003; 163:1555–1565
- [16] Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving H-H, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2001; 345:861–869
- [17] Humar A, Matas AJ. Surgical Complications After Kidney Transplantation. *Seminars in Dialysis* 2005; Vol 18, No. 6:505-510
- [18] Ojo AO, Hanson JA, Meier-Kriesche H, Okechukwu CN, Wolfe RA, Leichtman AB, Agodoa LY, Kaplan B, Port FK. Survival in Recipients of

- Marginal Cadaveric Donor Kidneys Compared with Other Recipients and Wait-Listed Transplant Candidates. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12:589-597
- [19] Goel M, Flechner SM, Zhou L, Mastroianni B, Savas K, Derweesh I, Patel P, Modlin C, Goldfarb D, Novick AC. The influence of various maintenance immunosuppressive drugs on lymphocele formation and treatment after kidney transplantation. *J Urol* 2004; 171:1788-1792
- [20] Langer RM, Kahan BD. Incidence, therapy, and consequences of lymphocele after sirolimus-cyclosporine-prednisolon immunosuppression in renal transplant recipients. *Transplantation* 2002; 74:804-808
- [21] Malovrh M, Kandus A, Buturovic-Ponikvar J, Lindic J, Knap B, Fliser D, Drinovec J. Frequency and clinical influence of lymphocele after kidney transplantation. *Transplant Proc* 1990; 22:1423-1424
- [22] Khauli RB, Stoff JS, Lovewell T, Ghavamian R, Baker S. Post-transplant lymphoceles; a critical look into the risk factors, pathophysiology and management. *J Urol* 1993; Vol 150, No. 1:22-26
- [23] Ulrich F, Niedzwiecki S, Fikatas P, Nebrig M, Schmidt SC, Kohler S, Weiss S, Schumacher G, Pascher A, Reinke P, Tullius SG, Pratschke J. Symptomatic lymphoceles after kidney transplantation – multivariate analysis of risk factors and outcome after laparoscopic fenestration. *Clin Transplant* 2010; 24:273–280
- [24] Zargar-Shoshtarie M, Soleimani M, Salimi H, Mehravaran K. Symptomatic lymphocele after kidney transplantation. *J Urol* 2008; 5:34-36
- [25] Iwan-Zietek I, Zietek Z, Sulikowski T, Nowacki M, Zair L, Romanowski M, Zukowski M, Rość D, Ostrowski M. Minimal invasive methods of the treatment of lymphoceles after kidney transplantation. *Transplant Proc* 2009; 41:3073-3076
- [26] Fuller TF<sup>1</sup>, Kang SM, Hirose R, Feng S, Stock PG, Freise CE. Management of lymphoceles after renal transplantation: laparoscopic versus open drainage. *J Urol* 2003; 169:2022-2025

- [27] Zietek Z, Sulikowski T, Tejchman K, Sieńko J, Janeczek M, Iwan-Zietek I, Kedzierska K, Rość D, Ciechanowski K, Ostrowski M. Lymphoceles after kidney transplantation. *Transplant Proc* 2007; 39:2744-2747
- [28] Ebadzadeh M, Tavakkoli M. Lymphoceles after kidney transplantation. Where are we standing now? *J Urol* 2008; 5:144-148
- [29] Eurotransplant, Eurotransplant International Foundation Statistics Report Library. (Accessed July 26, 2016, at [http://statistics.eurotransplant.org/index.php?search\\_type=transplants&search\\_organ=&search\\_region=by+country&search\\_period=2016&search\\_characteristic=&search\\_text](http://statistics.eurotransplant.org/index.php?search_type=transplants&search_organ=&search_region=by+country&search_period=2016&search_characteristic=&search_text))
- [30] Eurotransplant, Eurotransplant International Foundation Statistics Report Library. (Accessed 2017, at [http://statistics.eurotransplant.org/index.php?search\\_type=overview&search\\_text=9023](http://statistics.eurotransplant.org/index.php?search_type=overview&search_text=9023))
- [31] Hamza A, Loertzer H, Wicht A, Zacharias M, Fonrara P. Therapie der Lymphozelenbildung nach Nierentransplantation – Offene oder laparoskopische Operationstechnik? *Transplantationsmedizin* 2005; 17:50-55
- [32] McCullough CS, Soper NJ, Clayman RV, So SS, Jendrisak MD, Hanto DW. Laparoscopic drainage of a posttransplant lymphocele. *Transplantation* 1991; 51:725-727
- [33] Klimentová A, Ságová I, Prídavková D, Kantárová D, Makovický P, Sadloňová J, Mokáň M. Diabetic Kidney Disease 3rd stage - laboratory markers of mineral bone disorder. *Vnitr Lek* 2016; 62:442-448
- [34] Murphy D, McCulloch CE, Lin F, Banerjee T, Bragg-Gresham JL, Eberhardt MS, Morgenstern H, Pavkov ME, Saran R, Powe NR, Hsu C-Y. Trends in Prevalence of Chronic Kidney Disease in the United States. *Ann Intern Med* 2016; Vol 165, No. 7:473-481
- [35] Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I, Beagley J, Linnenkamp U, Shaw JE. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2014; Vol 103, No.2:137–149

- [36] Shen Y, Cai R, Sun J, Dong X, Huang R, Tian S, Wang S. Diabetes mellitus as a risk factor for incident chronic kidney disease and end-stage renal disease in women compared with men: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine* 2017; 55:66-76
- [37] Samhan M, Al-Mousawi M. Lymphocele following renal transplantation. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2006; 17:34-37
- [38] Hamza A, Fischer K, Koch E, Wicht A, Zacharias M, Loertzer H, Fornara P. Diagnostics and therapy of lymphoceles after kidney transplantation. *Transplant Proc.* 2006; 38:701-706
- [39] Abou-elela A, Reyad I, Torky M, Meshref A, Morsi M. Laparoscopic Marsupialization of Postrenal Transplantation Lymphoceles. *Journal of Endourology* 2006; Vol 20, No. 11; 904-909
- [40] Ward K, Klingensmith WC, Sterioff S, Wagner HN Jr. The origin of lymphoceles following renal transplantation. *Transplantation* 1978; 25:346-347
- [41] DeCamp MM, Tilney NL. Late development of intractable lymphocele after renal transplantation. *Transplant Proc.* 1988; 20:105-109
- [42] vanSonnenberg E, Wittich GR, Casola G, Wing VW, Halasz NA, Lee AS, Withers C. Lymphoceles: imaging characteristics and percutaneous management. *Radiology* 1986; Vol 161, No. 3:593-596
- [43] Gilliland JD, Spies JB, Brown SB, Yrizarry JM, Greenwood LH. Lymphoceles: percutaneous treatment with povidone-iodine sclerosis. *Radiology* 1989; 171:227-229
- [44] Golriz M, Klauss M, Zeier M, Mehrabi A. Prevention and management of lymphocele formation following kidney transplantation. *Transplant Rev (Orlando)* 2017; Vol 31, No.2:100-105
- [45] Mihaljevic AL, Heger P, Abbasi Dezfouli S, Golriz M, Mehrabi A. Prophylaxis of lymphocele formation after kidney transplantation via peritoneal fenestration: a systematic review. *Transpl Int.* 2017; Vol 30, No.6:543-555

- [46] Lucewicz A, Wong G, Lam VW, Hawthorne WJ, Allen R, Craig JC, Pleass HC. Management of primary symptomatic lymphocele after kidney transplantation: a systematic review. *Transplantation*. 2011; Vol 92, No. 6:663-673
- [47] Jun H, Hwang SH, Lim S, Kim MG, Jung CW. Evaluation of postoperative lymphocele according to amounts and symptoms by using 3-dimensional CT volumetry in kidney transplant recipients. *Annals of Surgical Treatment and Research* 2016; Vol 91, No. 3:133-138
- [48] Singh D, Lawen J, Alkhudair W. Does pretransplant obesity affect the outcome in kidney transplant recipients? *Transplant Proc*. 2005; Vol 37, No. 2:717-720
- [49] DeCamp MM, Tilney NL. Late development of intractable lymphocele after renal transplantation. *Transplant Proc*. 1988; 20:105-109
- [50] Krajewski W, Piszczek R, Weyde W, Rybak Z, Dembowski J. Lymphocele-urological complication after renal transplantation 2013; 67:326-330
- [51] Giuliani S, Gamba P, Kiblawi R, Midrio P, Ghirardo G, Zanon GF. Lymphocele after pediatric kidney transplantation: incidence and risk factors. *Pediatr Transplant*. 2014; Vol 18, No. 7:720-725
- [52] Sim A, Ng LG, Cheng C. Occurrence of a lymphocele following renal transplantation. *Singapore Med J* 2013; Vol 54. No. 5:259-262
- [53] Braun WE, Banowsky LH, Straffon RA, Nakamoto S, Kiser WS, Popowniak KL, Hewitt CB, Stewart BH, Zelch JV, Magalhaes RL, Lachance JG, Manning RF. Lymphocytes associated with renal transplantation. Report of 15 cases and review of the literature. *Am J Med*. 1974; Vol 57, No.5:714-729
- [54] Adani GL, Baccarani U, Risaliti A, Gasparini D, Sponza M, Montanaro D, Tulissi P, De Anna D, Bresadola V. Treatment of Recurrent Symptomatic Lymphocele After Kidney Transplantation with Intraperitoneal Tenckhoff Catheter. *Urology* 2007; Vol 70, No. 4:659-661

- [55] Sansalone CV, Aseni P, Minetti E, Di Benedetto F, Rossetti O, Manoochehri F, Vertemati M, Giacomoni A, Civati G, Forti D. Is lymphocele in renal transplantation an avoidable complication? *Am J Surg.* 2000; Vol 179, No. 3:182-185
- [56] Kuzuhara K, Inoue S, Dobashi Y, Fujita K, Otsubo O, Inou T, Matushita Y, Katori H, Yokoyama K, Ubara Y, Hinosita H, Takemoto F, Hara S, Yamada A, Mimura N. Ethanol Ablation of Lymphocele After Renal Transplantation: A Minimally Invasive Approach. *Transplantation Proceedings* 1997; 29:147-150
- [57] Dean PG, Lund WJ, Larson TS, Prieto M, Nyberg SL, Ishitani MB, Kremers WK, Stegall MD. Wound-healing complications after kidney transplantation: a prospective, randomized comparison of sirolimus and tacrolimus. *Transplantation* 2004; Vol 77, No.10:1555-1561
- [58] OPTN/UNOS. A Guide to Calculating and Interpreting the Kidney Donor Profile Index (KDPI), 2016. (Accessed January 30, 2018 at [https://optn.transplant.hrsa.gov/media/1512/guide\\_to\\_calculating\\_interpreting\\_kdpi.pdf](https://optn.transplant.hrsa.gov/media/1512/guide_to_calculating_interpreting_kdpi.pdf))
- [59] Massie AB, Leanza J, Fahmy LM, Chow EK, Desai NM, Luo X, King EA, Bowring MG, Segev DLA. Risk Index for Living Donor Kidney Transplantation. *Am J Transplant* 2016; Vol 16, No.7:2077-2084
- [60] Haas M, Sis B, Racusen LC, Solez K, Glotz D, Colvin RB, Castro MC, David DS, David-Neto E, Bagnasco SM, Cendales LC, Cornell LD, Demetris AJ, Drachenberg CB, Farver CF, Farris AB 3rd, Gibson IW, Kraus E, Liapis H, Loupy A, Nickenleit V, Randhawa P, Rodriguez ER, Rush D, Smith RN, Tan CD, Wallace WD, Mengel M. Banff 2013 meeting report: inclusion of c4d-negative antibody-mediated rejection and antibody-associated arterial lesions. *Am J Transplant* 2014; Vol 14, No.2:272-283
- [61] Lopes de Lima M, Cotrim CAC, Moro JC, Miyaoka R, D'Ancona CAL. Laparoscopic treatment of lymphoceles after renal transplantation. *Int Braz J Urol.* 2012; 38:215-221

- [62] Minetti EE. Lymphocele after renal transplantation, a medical complication? *JNephrol* 2011; Vol 24, No.6:707-716
- [63] Veeramani M, Mishra S, Kurien A, Ganpule A, Sabnis R, Desai M. Does rejection have a role in lymphocele formation post renal transplantation? A single centre experience. *Indian J Urol* 2010; Vol 26, No.2:193-195
- [64] Tiong HY, Flechner SM, Zhou L, Wee A, Mastroianni B, Savas K, Goldfarb D, Derweesh I, Modl C. A Systematic Approach to Minimizing Wound Problems for De Novo Sirolimus-Treated Kidney Transplant Recipients. *Transplantation* 2009; Vol 87, No.2:296-302
- [65] Lipay MAS, de Lourdes Noronha I, Vidonho Júnior A, Romão Júnior JE, Campagnari JC, Srougi M. Lymphocele: a possible relationship with acute cellular rejection in kidney transplantation. *Sao Paulo Med J/Rev Paul Med* 1999; Vol 117, No.6:238-242
- [66] Pedersen NC, Morris B. The rate of formation and the composition of lymph from primary and secondary renal allografts. *Transplantation* 1974; 17:48-56
- [67] Stucht S, Gwinner W, Franz I, Schwarz A, Jonigk D, Kreipe H, Kerjaschki D, Haller H, Mengel M. Lymphatic Neoangiogenesis in Human Renal Allografts: Results from Sequential Protocol Biopsies. *American Journal of Transplantation* 2007; 7:377–384
- [68] Kerjaschki D, Regele HM, Moosberger I, Nagy-Bojarski K, Watschinger B, Soleiman A, Birner P, Krieger S, Hovorka A, Silberhumer G, Laakkonen P, Petrova T, Langer B, Raab I. Lymphatic neoangiogenesis in human kidney transplants is associated with immunologically active lymphocytic infiltrates. *Am Soc Nephrol* 2004; 15:603–612
- [69] Smyth GP, Beitz G, Eng MP, Gibbons N, Hickey DP, Little DM. Long-Term Outcome of Cadaveric Renal Transplant After Treatment of Symptomatic Lymphocele. *The Journal Of Urology* 2006; 176:1069-1072
- [70] Mallon DH, Summers DM, Bradley JA, Pettigrew GJ. Defining Delayed Graft Function after Renal Transplantation: Simplest Is Best. *Transplantation* 2013; 96:885-889

- [71] Bailey SH, Mone MC, Holman JM, Nelson EW. Laparoscopic treatment of postrenal transplant lymphoceles. *Surg Endosc* 2003; 17:1896-1899
- [72] Bzoma B, Kostro J, Dębska-Slizien A, Hellmann AR, Zadrozny D, Sledzinski Z, Rutkowski B. Treatment of the Lymphocele After Kidney Transplantation: A Single-center Experience. *Transplantation Proceedings* 2016; 48:1637-1640
- [73] Choudhrie AV, Kumar S, Gnanaraj L, Devasia A, Chacko N, Kekre NS. Symptomatic Lymphocoeles Post Renal Transplant. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2012; Vol 23, No.6:1162-1168
- [74] Markus Giessing, Klemens Budde. Sirolimus and lymphocele formation after kidney transplantation: an immunosuppressive medication as co-factor for a surgical problem? *Nephrology Dialysis Transplantation*, Volume 18, Issue 2, 1 February 2003, Pages 448–449,
- [75] TBase - An Internet-based transplantation database [Internet]. 1998. Available from: <http://wwwmayr.in.tum.de:8080/leabib/advanced.search?dist0=0&submit=Suchen&where0=citkey&what0=Schroter-Trzebiatowski-Fritsche%2F98>.
- [76] EAU Guidelines on Renal Transplantation. (Accessed May 03rd, 2018 at [http://uroweb.org/guideline/renal-transplantation/#3\\_Lymphocele\\_3.1.7.7](http://uroweb.org/guideline/renal-transplantation/#3_Lymphocele_3.1.7.7).)



## 9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	GFR-Kategorien (Quelle 9 KDIGO)
Tabelle 2:	Albuminurie-Kategorien (Quelle 9 KDIGO)
Tabelle 3:	Frequenz der sonographischen Kontrollen nach NTX an der Charité
Tabelle 4:	Deskriptive Analyse der Spender- und Empfängereigenschaften
Tabelle 5:	Univariate Analyse der Risikofaktoren für Lymphozelen
Tabelle 6:	Multivariate Analyse der Risikofaktoren für eine Lymphozele
Tabelle 7:	Univariate Analyse von Risikofaktoren für symptomatische Lymphozelen
Tabelle 8:	Multivariate Analyse der Risikofaktoren für symptomatische Lymphozelen
Tabelle 9:	Diagnose- und Therapiezeitpunkt von Lymphozelen
Tabelle 10:	Therapie der symptomatischen Lymphozele
Tabelle 11:	Risikofaktoranalyse für Transplantatverlust mittels Cox-Regression
Tabelle 12:	Übersicht über Risikofaktoren für die Bildung einer Lymphozele

## 10 Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: Prognose der chronischen Niereninsuffizienz (Quelle 9 KDIGO)
- Abbildung 2: Konzeptuelles Modell für die Entwicklung, den Verlauf und die Komplikationen der chronischen Niereninsuffizienz (Quelle 9 KDIGO)
- Abbildung 3 Patienteneinschluss
- Abbildung 4: Charité Universitätsmedizin Berlin Patientenmanagement bei NTX
- Abbildung 5: Charité-Therapieregimen bei Lymphozelen nach NTX
- Abbildung 6: Inzidenz von symptomatischen Lymphozelen in der Gesamtpopulation
- Abbildung 7: Diagnose- und Therapiezeitpunkt von Lymphozelen
- Abbildung 8: Patienten-Flow-Diagramm Therapie der Lymphozelen
- Abbildung 9: Inzidenz der Lymphozelen mit und ohne Intervention im Zeitraum vom 01.01.2006 bis 31.12.2015
- Abbildung 10: Vergleich des Transplantatüberlebens von Patienten mit und ohne eine Lymphozele vom 1. bis 7. Jahr postoperativ NTX (Kaplan-Meier-Analyse, censored for death)
- Abbildung 11: Vergleich des Transplantatüberlebens von Patienten mit asymptomatischer Lymphozele, mit symptomatischer Lymphozele und ohne eine Lymphozele vom 1. bis 7. Jahr postoperativ NTX (Kaplan-Meier-Analyse, censored for death)
- Abbildung 12: Vergleich des Transplantatüberlebens von Patienten mit einer TCMR mit und ohne Lymphozele (Kaplan-Meier-Analyse, censored for death)
- Abbildung 13: Vergleich des Langzeitüberlebens von Patienten mit und ohne eine Lymphozele vom 1. bis 7. Jahr postoperativ NTX (Kaplan-Meier-Analyse, censored for lost-to-follow-up)

Abbildung 14: Vergleich des Langzeitüberlebens von Patienten mit asymptomatischer Lymphozele, mit symptomatischer Lymphozele und ohne eine Lymphozele vom 1. bis 7. Jahr postoperativ NTX (Kaplan-Meier-Analyse, censored for lost-to-follow-up)

## 11 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, [Arnim Bastian Hohberger], versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: [Epidemiologie, Risikofaktoren und Konsequenzen einer Lymphozele nach einer Nierentransplantation] selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

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

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.“

Datum

Unterschrift

## 12 Ausführliche Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen

1. Olesja Rissling, Marcel Naik, Susanne Brakemeier, Danilo Schmidt, Oliver Staeck, Arnim Hohberger, Hans-Hellmut Neumayer, Klemens Budde. High frequency of valganciclovir underdosing for cytomegalovirus prophylaxis after renal transplantation. *Clinical Kidney Journal*, 2018

Der Anteil des Promovenden an dieser Publikation lag im Bereich der retrospektiven Datenerhebung, hier insbesondere in der Auswertung der vom Zytomegalievirus ausgelösten Infektionen sowie der qualitativen und quantitativen Nachweise von Zytomegalievirus-DNA im Patientenblut.

2. Lukas Lehner, Arnim Hohberger; Lisanne Marschke, Tanja Flaig, Fabian Halleck, Dmytro Khadzhynov, Klemens Budde, Oliver Staeck. LYMPHOCELES IN KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENTS: INCIDENCE, RISK FACTORS AND IMPACT ON LONG-TERM OUTCOMES: SP740. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 32():iii392, MAY 2017

Der Anteil des Promovenden an dieser Publikation lag im Bereich der gesamten retrospektiven Datenerhebung, Auswertung sowie der Literaturrecherche. Diese Arbeit wurde parallel mit Dr. Lukas Lehner unter der Leitung von Prof. Dr. Klemens Budde durchgeführt.

3. Lukas Johannes Lehner, Arnim Hohberger, Lisanne Marschke, Fabian Halleck, Staeck Oliver, Dmytro Khadzhynov, Kun Zhang, Klemens Budde. THE DIALYSIS SESSION DEPENDENT EFFECT OF DELAYED GRAFT FUNCTION ON GRAFT SURVIVAL IN KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENTS: BO309. *Transplant International*. 28():234, NOV 2015

Der Anteil des Promovenden an dieser Publikation lag im Bereich der gesamten retrospektiven Datenerhebung und Auswertung. Diese Arbeit wurde parallel mit Dr. Lukas

Lehner und Dr. Lisanne Marschke unter der Leitung von Prof. Dr. Klemens Budde durchgeführt.

---

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

---

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

### **13 Lebenslauf**

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







## 14 Publikationsliste

1. Olesja Rissling, Marcel Naik, Susanne Brakemeier, Danilo Schmidt, Oliver Staeck, Arnim Hohberger, Hans-Hellmut Neumayer, Klemens Budde. High frequency of valganciclovir underdosing for cytomegalovirus prophylaxis after renal transplantation. *Clinical Kidney Journal*, 2018
2. Lukas Lehner, Arnim Hohberger, Lisanne Marschke, Tanja Flaig, Fabian Halleck, Dmytro Khadzhynov, Klemens Budde, Oliver Staeck. LYMPHOCELES IN KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENTS: INCIDENCE, RISK FACTORS AND IMPACT ON LONG-TERM OUTCOMES: SP740. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 32():iii392, MAY 2017
3. Lukas Johannes Lehner, Arnim Hohberger, Lisanne Marschke, Fabian Halleck, Staeck Oliver, Dmytro Khadzhynov, Kun Zhang, Klemens Budde. THE DIALYSIS SESSION DEPENDENT EFFECT OF DELAYED GRAFT FUNCTION ON GRAFT SURVIVAL IN KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENTS: BO309. *Transplant International*. 28():234, NOV 2015

## 15 Danksagung

Als erstes will ich mich bei Prof. Dr. Klemens Budde für die Überlassung des Themas, die gute Betreuung und die nette sowie unkomplizierte Zusammenarbeit bedanken.

Ein großer Dank richtet sich auch an Dr. Lukas Johannes Lehner der mich jederzeit unterstützt sowie angeregt die statistischen Ergebnisse diskutiert hat. Zudem war er mir eine wichtige Motivation an den vielen Nachmittagen und Abenden nach Dienstende.

Ein weiterer großer Dank geht an Danilo Schmidt und Oliver Staeck für die Hilfe bei der Datenerhebung mittels T-Base und der Datenpflege.

Ganz besonders bedanke ich mich bei meiner Familie, Dr. Michaela, Dr. Dr. Dieter und Dr. Stephan Hohberger, die mich auch an schweren Tagen immer weiter motiviert und unterstützt und mir das Studium mit vielen Freiheiten ermöglicht haben.

Der größte Dank geht an Dr. Lisanne Marschke, die mich unermüdlich angetrieben und bei allen wichtigen Fragen unterstützt sowie kritisch hinterfragt hat. Ohne dich hätte ich diese Promotion nie beenden können.