

Aus dem CharitéCentrum für Chirurgische Medizin

Klinik für Urologie

Direktor Prof. Dr. Thorsten Schlomm

Habilitationschrift

Pädiatrische Nierentransplantation

Langzeitergebnisse, Risikofaktoren und chirurgische Überlegungen

Zur Erlangung der Lehrbefähigung für das Fach Urologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät

Charité-Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Anja Lingnau

Eingereicht: März 2022

Dekan: Prof. Dr. med. Axel R. Pries

1. Gutachterin: Frau Prof. Dr. Anne-Karoline Ebert, Ulm

2. Gutachterin: Frau Prof. Dr. Susanne Krege, Krefeld

Inhaltsverzeichnis

	Abkürzungen	3
1	Einleitung und Fragestellung	4
1.1	Chronische Nierenerkrankung und Nierenversagen im Kindesalter	4
1.2	Nierenersatzverfahren	6
1.2.1	Peritoneal- und Hämodialyse	6
1.2.2	Nierentransplantation	7
1.3	Bearbeitete Fragestellung	14
1.4	Patienten und Methoden	15
2	Ergebnisse – Eigene Arbeiten	16
2.1	Langzeitverlauf nach pädiatrischer Nierentransplantation – Erfahrung eines Single-Centers in einem Verlauf über 16 Jahre	16
2.2	Immunologische Risikofaktoren in der pädiatrischen Nierentransplantation	23
2.3	Reduzierte Mikrogefäß-Dichte in Omentum-Biopsien terminal niereninsuffizienter Kinder	34
2.4	Langzeitverlauf nach pädiatrischer Nierenlebenspende – Vergleich der offenen mit der laparoskopischen Donornephrektomie	49
2.5	Vorstellung einer neuen Operationstechnik zum Faszienverschluss zur Vermeidung des renalen Kompartementsyndroms nach pädiatrischer Nierentransplantation - Die Verwendung von Tutoplast© Fascia lata	57
3	Diskussion	63
4	Zusammenfassung	68
5	In dieser Arbeit verwandte Originalarbeiten	69
6	Literatur	70
7	Danksagung	78
8	Erklärung	79

Abkürzungen

ANGPT	Angiopoietin
Banff	Klassifikation zur histopathologischen Veränderung bei Rejektionen
CAKUT	Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract
CERTAIN	Cooperative European Pediatric Transplant Initiative Registry
CKD	Chronic Kidney Disease – chronische Nierenerkrankung
DD	Deceased Donor – Verstorbenerenspende
DGF	Delayed Graft Funktion
DSO	Deutsche Stiftung Organtransplantation
EBV	Epstein-Barr-Virus
EKTAS	Eurotransplant Kidney Allocation System
EPO	Erythropoetin
ERA-EDTA	European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association
FSGS	Fokal Segmentale Glomerulosklerose
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HD	Hämodialyse
HLA	Humane Leukozytenantigene
HUS	Hämolytisch Urämisches Syndrom
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
LD	Living Donor – Lebendspende
LDN	Laparoskopische Donornephrektomie
NAPRTCS	North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies
NTX	Nierentransplantation
ODN	Offene Donornephrektomie
PD	Peritonealdialyse
PDS	Polydiaxon
PRA	Panel Reaktive Antikörper
PTLD	Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder – Posttransplantations-Lymphoproliferative Erkrankung
RACS	Renal Allograft Compartment Syndrom – renales Kompartmentsyndrom nach Transplantation
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor

1 Einleitung und Fragestellung

1.1 Chronische Nierenerkrankung und Nierenversagen im Kindesalter

Als chronische Nierenerkrankung (CKD) wird eine in der Regel irreversible Einschränkung der Nierenfunktion, gemessen an der glomerulären Filtrationsrate (GFR), bezeichnet. Damit einhergehend finden eine Reihe von pathophysiologischen Veränderungen statt. Mit fortschreitender Einschränkung der GFR treten zunehmend die Folgen der Urämie in Erscheinung. Die CKD wird in 5 Stadien unterteilt [1]. Eine detaillierte Aufstellung wird in Abbildung 1 gezeigt.

Die Inzidenz der chronischen und terminalen Niereninsuffizienz ist bei Kindern niedriger als bei Erwachsenen. Die Prävalenz bei Kindern und Jugendlichen im europäischen Raum lag 2019 bei 59 pro eine Million altersadjustierter Population, die der adulten Bevölkerung dagegen bei 1153 pro eine Million [2].

				Persistente Albuminurie-Kategorien		
				Beschreibung und Bereich		
				A1	A2	A3
				Normal bis leicht erhöht	Moderat erhöht	Stark erhöht
				< 30 mg/g < 3 mg/mmol	30–300 mg/g 3–30 mg/mmol	> 300 mg/g > 30 mg/mmol
				GFR-Kategorien (ml/min/1,73 m ²) Beschreibung und Bereich	G1	Normal oder hoch
G2	Leicht verringert	60–89				
G3a	Leicht bis moderat verringert	45–59				
G3b	Moderat bis stark verringert	30–44				
G4	Stark verringert	15–29				
G5	Nierenversagen	< 15				

Grün: niedriges Risiko (sofern keine anderen Zeichen einer Nierenerkrankung, keine CKD);
Gelb: moderat erhöhtes Risiko; Orange: hohes Risiko; Rot: sehr hohes Risiko

Abbildung 1: Stadieneinteilung und Risiko der Progression einer Niereninsuffizienz in Abhängigkeit von GFR und Proteinurie gemäß der „KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease“ (www.kdigo.org) [3].

Im Kindesalter sind es vor allem angeborene Erkrankungen, die zu einer CKD führen. Erworbene Nierenerkrankungen sind bei Kindern im Gegensatz zu Erwachsenen seltener. Die Hauptursache der terminalen Niereninsuffizienz ist bei Kindern in über 50% der Fälle der Gruppe kongenitaler Fehlbildungen zuzuordnen. Hierunter werden u.a. Hypodysplasien und/oder Harntraktfehlbildungen (Congenital anomalies of the kidney and urinary tract, CAKUT) zusammengefasst, aber auch Refluxnephropathien, obstruktive Uropathien und polyzystische Nierenerkrankungen [4]. Eine weitere Gruppe bilden die glomerulären Erkrankungen, hierbei ist die fokal segmentale Glomerulosklerose (FSGS) am häufigsten. Glomeruläre Erkrankungen treten grundsätzlich vermehrt bei älteren Kindern und Jugendlichen auf und sind in ca. 45% der Fälle Ursache der terminalen Niereninsuffizienz bei Kindern über 12 Jahren.

Zu weiteren Ursachen einer CKD zählen das hämolytisch-urämische Syndrom (HUS), interstitielle Nephritiden, Stoffwechselerkrankungen wie die primäre Hyperoxalurie oder die Cystinose. In fast 20% der Fälle kann die Ursache einer terminalen Niereninsuffizienz nicht eindeutig identifiziert werden. In Abbildung 2 ist die Diagnoseverteilung terminal niereninsuffizienter Kinder dargestellt.

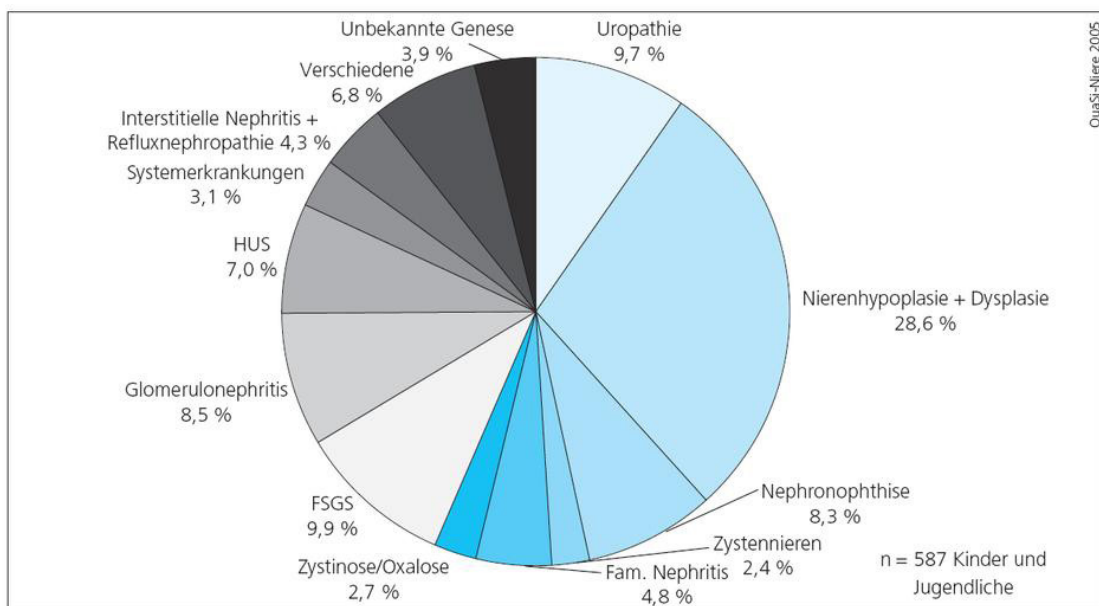


Abbildung 2: Diagnoseverteilung Kinder und Jugendlicher in chronischer Nierenersatztherapie 2005 in Deutschland (Gruppierung nach pädiatrischen Gesichtspunkten) [5]

Da viele Anomalien des Harntraktes und auch zystische Nierenerkrankungen heute bereits pränatal erfasst werden, kann eine Diagnose auch vor dem Auftreten von Symptomen gestellt werden. Die initialen Symptome präsentieren sich dabei abhängig von den zugrundeliegenden Erkrankungen. Bei den Harntraktanomalien stehen häufig Harnwegsinfektionen an erster Stelle, bei den Glomerulopathien kann es zu Hämaturie, Proteinurie und Hypertonie kommen. Bei den zystischen Nierenerkrankungen steht meist

eine Hypertonie im Vordergrund. Allgemeine Symptome können gehäufte Infektionen, Müdigkeit, Leistungsknick oder Übelkeit sein.

Als Folge der chronischen Niereninsuffizienz kommt es im weiteren Verlauf (meist ab CKD Stadium 3) zu sekundären Komplikationen. Hierzu gehören die renale Anämie oder die renale Osteopathie durch eine Störung des Kalzium- und Phosphatmetabolismus (sekundärer Hyperparathyreodismus), was oftmals zu Wachstumsstörungen führt. Bei unbehandelter Urämie können Spätkomplikationen wie maligne Hypertonie mit zerebralen Krampfanfällen, Perikarditis und Knochendeformitäten auftreten. Ebenso kann es zu kardiovaskulären Komplikationen kommen, die gerade für die Langzeitprognose der Kinder und Jugendlichen auch nach erfolgreicher Nierentransplantation bestimmend sein können [6,7].

Auch gibt es CKD assoziierte Komorbiditäten, wie zum Beispiel die Lungenhypoplasie durch das Oligohydramnion, das aus der fehlenden Urinausscheidung des Fötus mit z.B. Urethralklappen resultieren kann, oder kardiale Defekte, Leber- und Darmerkrankungen und Störungen des zentralen Nervensystems. Komorbiditäten treten gehäuft bei Patienten mit Erkrankungen aus dem CAKUT Formenkreis auf [8]. Diese Kinder benötigen einen frühen interdisziplinären Therapieansatz, der Neonatologie, Nephrologie, Urologie, Neurologie, Gastroenterologie, Kardiologie, Ernährungsberatung, Physio- und Ergotherapie vereint [9].

1.2 Nierenersatzverfahren

1.2.1 Peritoneal- und Hämodialyse

Europäische Leitlinien empfehlen den Beginn eines Nierenersatzverfahrens bei einer GFR zwischen 10-15 ml/min/1,73m² [10]. Als Nierenersatzverfahren gelten die Peritonealdialyse, Hämodialyse und die Nierentransplantation.

Ist ein Kind asymptomatisch und wächst adäquat, kann das Nierenersatzverfahren hinausgezögert werden. Um einen adäquaten Ernährungszustand, Kontrolle der metabolischen Azidose, Balance der Elektrolyte und des Blutdruckes zu erreichen, kann aber auch ein früherer Start der Dialyse notwendig werden. Ebenso kann eine persistierende Oligurie Indikation zur Dialyse sein, um eine Volumenüberladung der Patienten zu verhindern [11].

Generell wird die Dialyse bei Kindern als eine passagere Lösung („Bridging“) und nicht als dauerhafte Therapie („Destination“) bei CKD gesehen. Als Dialyseverfahren stehen die Peritonealdialyse (PD) und die Hämodialyse (HD) als prinzipiell gleichwertig effektive Verfahren zur Verfügung. Die Peritonealdialyse ist die Methode der Wahl zum Beginn

eines Nierenersatzverfahrens bei Säuglingen, aber auch bei Kleinkindern und älteren Kindern [12]. Sie stellt eine schonende und kontinuierliche, tägliche Entgiftung und Ultrafiltration sicher und wird von den allermeisten Patienten gut toleriert. Außerdem umgeht die Methode der PD das Problem des limitierten vaskulären Zuganges, der insbesondere bei den kleinen Kindern problematisch werden kann [13-15]. Soziale Funktionen, wie der Besuch eines Kindergartens oder der Schule sind durch die nächtliche Durchführung zu Hause weniger eingeschränkt als bei der Hämodialyse.

Die Hämodialyse ist Methode der ersten Wahl bei Kindern mit primärer Oxalose zur Eliminierung der Oxalate und bei solchen mit Kontraindikationen gegen eine PD [12]. Dies kann z.B. eine Omphalocele, eine diaphragmale Hernie, eine obliterierte Peritonealhöhle oder eine Harnblasenexstrophie sein. Ebenso können Probleme bei der Peritonealdialyse, wie rezidivierende Peritonitiden zu einem Wechsel auf die Hämodialyse führen.

Ein Gefäßzugang (arteriovenöse Fistel, zentralvenöser Katheter) ist zwingend notwendig, was insbesondere bei den kleineren Kindern problematisch werden kann und einer ausreichenden Expertise bedarf [15]. Letztlich wird die Wahl des Verfahrens immer gemeinsam mit den Patienten und den Eltern festgelegt.

1.2.2 Nierentransplantation

Die Nierentransplantation (NTX) ist heute aufgrund des deutlich höheren Patientenüberlebens (Tabelle 1) im Vergleich zur Dialyse das Therapieziel bei terminal niereninsuffizienten Kindern.

Alter bei Behandlungsbeginn	3-Jahreüberlebensrate nach Behandlungsbeginn: Dialyse	3-Jahreüberlebensrate nach Behandlungsbeginn: NTX
Gesamt	86%	97%
< 2 Jahre	75,1%	94,7%
2-5 Jahre	89,6%	96,9%
6-18 Jahre	94,9%	98,2%

Tabelle 1: Vergleich der 3-Jahresüberlebensraten: Nierentransplantation im Vergleich zur Dialyse (NAPRTCS Annual Dialysis and Transplant Report 2011 und 2014) [16,17]

Mit Beginn der Nierentransplantationen zeigte sich, dass Kinder im Vergleich zu den erwachsenen Patienten ein deutlich schlechteres Outcome hinsichtlich Patienten- und Transplantatüberleben aufwiesen. Moel et al. berichteten noch 1981 von einem Transplantatüberleben nach 6 Monaten von nur 50% [18].

Dies lag zum einen in den technischen Anforderungen/Herausforderungen bei kleinen Kindern begründet, zum anderen an den schlechten Grundvoraussetzungen der terminal niereninsuffizienten Kinder in Bezug auf den Ernährungszustand, das Wachstum, Knochenerkrankungen und einer verzögerten neuro-kognitiven Entwicklung. Auch galt zu dieser Zeit die Überzeugung, dass für ein terminal niereninsuffizientes Kind ein pädiatrischer Organspender zu bevorzugen sei, was die Versorgung dieser Kinder mit Spenderorganen zusätzlich erschwerte [19].

Wachstumsretardierung und Verzögerung in der psychomotorischen Entwicklung galten früher als Kontraindikationen für eine Nierentransplantation. De facto konnte jedoch gezeigt werden, dass eine Nierentransplantation im Kindesalter gerade hier zur Verbesserung der Defizite führt [20].

Im weiteren historischen Verlauf konnte ebenso gezeigt werden, dass durch eine optimale Vorbereitung der Kinder vor der Transplantation sowie eine kürzere Verweildauer an der Dialyse, ein verbessertes Spender/Empfänger Matching (beispielsweise in Bezug auf die HLA-Kompatibilität), die Ergebnisse deutlich verbesserbar waren [21,22]. In Abbildung 3 sind die Meilensteine in der Entwicklung der pädiatrischen Nierentransplantation dargestellt.

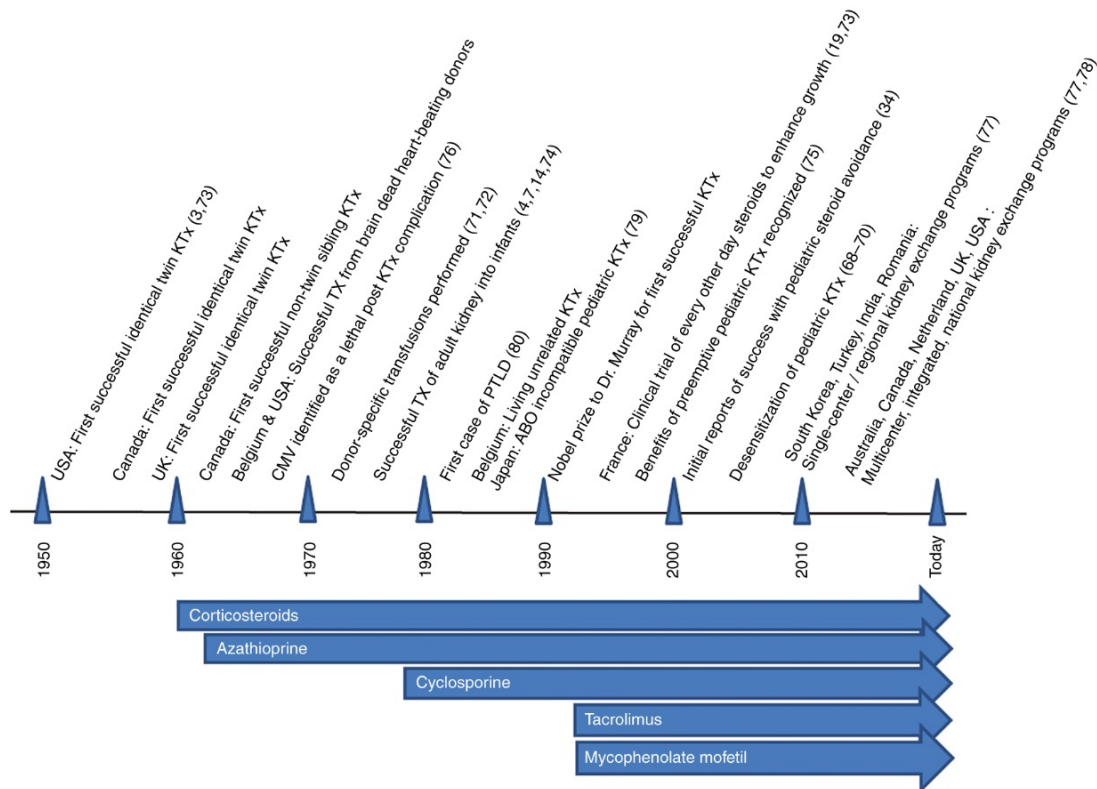


Abbildung 3: Historische Meilensteine in der Entwicklung der pädiatrischen Nierentransplantation nach Priya S. Verghese 2017 [23].

Generell hat sich das Transplantat- und Patientenüberleben für Erwachsene und Kinder über die letzten Jahrzehnte dramatisch verbessert. Einflussgebend waren Verfeinerungen in der chirurgischen Technik, Verbesserungen im immunologischen Management, der Immunsuppression, bessere Kontrolle von Infektionen, kardiovaskulären Problemen und Optimierung des Ernährungskonzeptes [24].

Die Nierentransplantation im Kindesalter hat zusätzliche positive Aspekte, die einzigartig für die pädiatrische Patientengruppe sind. Dazu gehören die Verbesserung des Wachstums und des Potentials für die soziale und intellektuelle Entwicklung.

Aktuelle Daten belegen, dass eine Nierentransplantation im Kindes- und Jugendalter die Lebenserwartung dieser terminal niereninsuffizienten Patienten im Vergleich zur Dialysetherapie um 25-35 Jahre erhöht [25], die Lebensqualität der Kinder und Jugendlichen deutlich verbessert und nur halb so viel kostet [26]. Heute werden in den meisten hoch entwickelten Ländern Kinder sogar bevorzugt mit Organen versorgt [27].

Verstorbenenenspende und Organallokation

Besteht die Indikation zur Nierentransplantation, werden die Patienten auf einer zentralen Warteliste gemeldet. Für Deutschland und andere mitteleuropäische Länder ist dies die Verteilungszentrale von Eurotransplant in Leiden (Niederlande).

Die Zuteilung der Organe über Eurotransplant erfolgt nach dem Eurotransplant Kidney Allocation System (EKTAS) [28], einem Punktesystem basierend auf Kriterien der Histokompatibilität (HLA-Mismatch), dem Immunisierungsgrad der Patienten (Mismatch probability), der Distanz zwischen dem potentiellen Donor und dem Transplantationszentrum des Empfängers, dem nationalen Ausgleich der Organe, der Wartezeit auf ein Organ und der medizinischen Dringlichkeit. Pädiatrische Patienten unter 16 Jahren und Patienten über 16 Jahren, die sich nachweislich noch im Wachstum befinden, erhalten Bonuspunkte. Diese Punkte entfallen mit Erreichen des 18. Lebensjahres. Die durchschnittliche Wartezeit auf ein Organ beträgt derzeit in Deutschland für Kinder unter 16 Jahren 1,5-2 Jahre.

Lebendspende

Auch vor Durchführung einer Lebendspende muss nach deutschem Transplantationsgesetz [29] eine Listung zur Verstorbenenenspende über Eurotransplant erfolgen.

Das Spenderorgan kann bei der Lebendspende über verschiedenste operative Techniken

entnommen werden. Dies können ein offen chirurgischer Flankenschnitt, eine hand-assistierte Laparoskopie oder eine nicht-hand-assistierte Laparoskopie sein. Ein großer Vorteil der Nierenlebendspende ist das Entfallen des Transportweges für das Organ und somit das Erreichen sehr kurzer Kaltischämiezeiten (Zeit zwischen der Organentnahme und der Transplantation). Auch kann hierdurch die Wartezeit auf ein Organ unter Umständen nochmals deutlich verkürzt werden.

Präemptive Transplantation

Eine präemptiv durchgeführte Transplantation bedeutet, dass der Transplantation keine Dialysetherapie vorangegangen ist. Daten der letzten Jahre zeigen, dass hierdurch ein besseres Transplantatüberleben erzielt werden kann [30,31]. Derzeit werden in Deutschland 15-20% aller pädiatrischen Transplantationen präemptiv durchgeführt. Dies ist somit gut planbar, insbesondere wenn ein (verwandter) Lebendspender zur Verfügung steht.

Immunsuppression

Die häufigsten in der pädiatrischen Transplantation verwandten Immunsuppressiva sind Calcineurin-Inhibitoren (Tacrolimus und Cyclosporin A), Lymphozytenproliferationshemmer (Mycophenolatmofetil und Azathioprin), mTOR (mammalian target of rapamycin)-Inhibitoren (Sirolimus und Everolimus) und Glukokortikoide sowie bei speziellen Indikationen Antikörper (Anti-Thymozyten Globulin, anti-Interleukin2-Rezeptor).

Der Begriff Induktionstherapie bezeichnet die Gabe der immunsuppressiven Medikation bereits in der perioperativen Phase. Die Rationale hinter diesem Ansatz ist, dass das Risiko einer Transplantatabstoßung in den ersten Wochen und Monaten am höchsten ist und hierdurch eine sichere und frühe Immunsuppression erreicht werden soll. Dies macht vor allem Sinn bei Patienten mit einem hohen Risiko für eine Transplantatabstoßung (präsensibilisierte Patienten, hohes immunologisches Risiko, lange Kaltischämiezeit). In der Praxis werden hierfür polyklonale Antikörper verwandt, wie z.B. Anti-Thymozyten-Globulin, anti-CD25 oder Anti-Interleukin-2-Rezeptor Antikörper (siehe Abbildung 4).

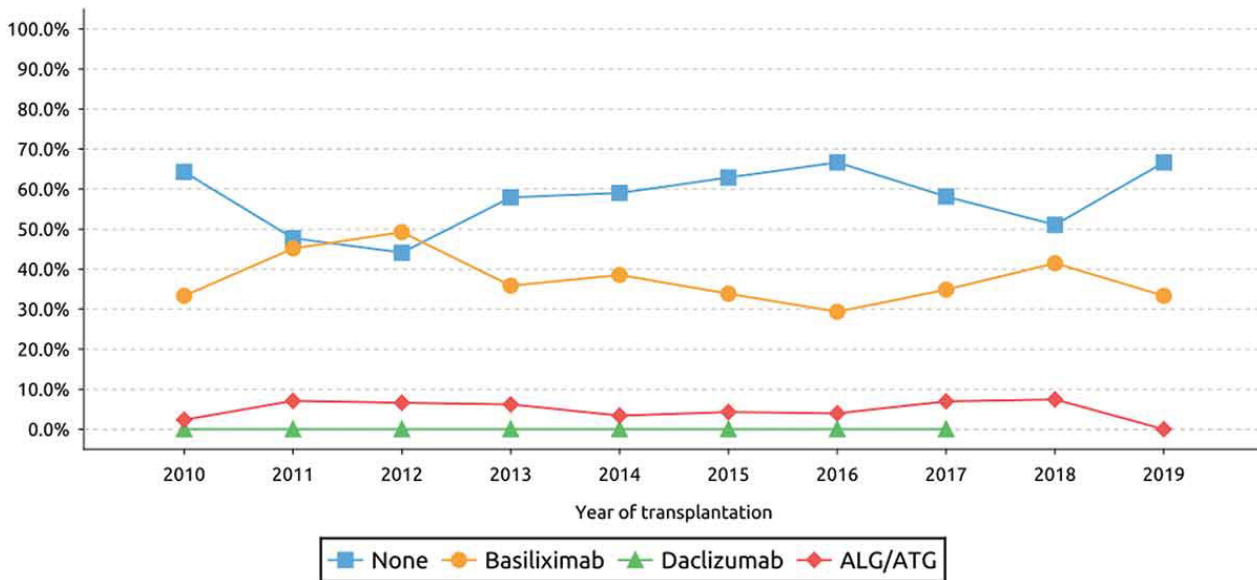


Abbildung 4: Daten aus dem CERTAIN Register (Cooperative European Pediatric Transplant Initiative Registry) nach Tönshoff [32]: Eingesetzte Antikörper zur Induktionstherapie in der pädiatrischen Nierentransplantation

Die Erhaltungsdosis sollte nach stufenweiser Reduktion, beginnend ab dem 3. Monat nach Transplantation, um den 6.-12. Monat nach Transplantation erreicht werden. Übliche Schemata zur Erhaltungstherapie kombinieren verschiedene immunsuppressive Medikamente mit unterschiedlichen Wirkmechanismen. Zum einen reduziert dies Morbidität und Mortalität durch hohe Einzelgaben, zum anderen erhöht es die Effektivität der Therapie.

Aktuell ist die in den meisten europäischen Zentren verwandte Therapie eine Kombination aus Tacrolimus, Mycophenolamofetil und Prednisolon (siehe Abbildung 5).

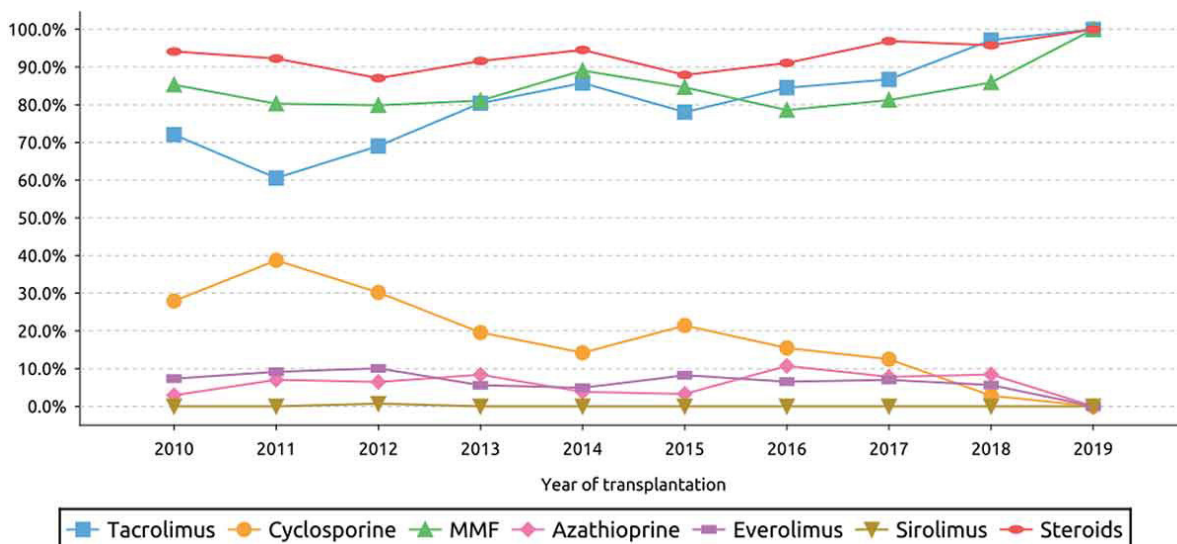


Abbildung 5: nach Tönshoff [32], Daten aus dem CERTAIN Register zur Anwendung Immunsuppressiver Medikation, Transplantierte mit Funktion ≥ 30 Tage

Operative Technik der Nierentransplantation

Das Spenderorgan wird idealerweise retroperitoneal an die Beckenachse (A. und V. iliaca externa) des Empfängers angeschlossen (Abbildung 6). Die Anastomosierung der Gefäße erfolgt üblicherweise in End-zu-Seit Technik mit einem resorbierbaren Nahtmaterial, meist Polidioxon (PDS). Der Harnleiter wird mit der Harnblase anastomosiert. Dies kann mit verschiedenen Techniken erfolgen, bei Kindern sollte nach Möglichkeit eine antirefluxive Anastomose (z.B. nach Lich-Gregoir oder Politano Leadbetter) gewählt werden. Der Harnleiter wird intermediär, meist mit einem Doppel-J-Harnleiterstent, geschient.

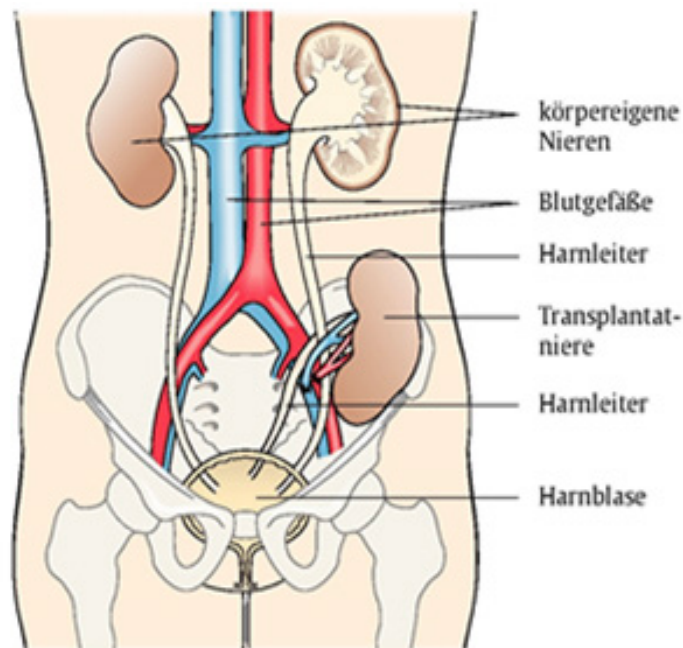


Abbildung 6: Position des Nierentransplantates in der Fossa iliaca (Thieme Compliance, Aufklärungsbogen Nierentransplantation D-UroN10)

In der pädiatrischen Transplantation wird häufig ein Gewicht des Empfängers von minimal 8-10 kg gefordert. Operativ kann nicht immer der oben beschriebene Standard angewandt werden. Bei Vorliegen eines relativen Größenmismatches zwischen sehr kleinem Kind und großem Spenderorgan kann ein transperitonealer Zugang zu den Gefäßen oder sogar die Transplantation auf Aorta und Vena cava notwendig werden, um zum einen eine ausreichende Perfusion des Transplantates sicherzustellen und zum anderen ein renales Kompartmentsyndrom (RACS) durch zu hohen Druck auf das Transplantat zu vermeiden [33]. Dies hat zwar den Vorteil einer spannungsfreien Platzierung des Transplantates, aber auch den Nachteil, dass die Peritonealhöhle eröffnet werden muss, was ein konsekutives Risiko für intraperitoneale Komplikationen (Darmadäsionen, Ileus) und ein erhöhtes Komplikationsrisiko im Falle einer notwendigen perkutanen Organbiopsie im Verlauf birgt. Bei der intraperitonealen Platzierung des Transplantates besteht zudem das Risiko des Abknickens der Gefäße durch initial größere Mobilität des Transplantates postoperativ.

Outcome nach pädiatrischer Nierentransplantation

Das Outcome nach Nierentransplantation, meist gemessen an Transplantatüberleben und Transplantatfunktion, kann durch verschiedene Faktoren positiv oder negativ beeinflusst werden.

Dazu gehören unter anderem die optimale Vorbereitung der Patienten vor einer Transplantation, die Grunderkrankung und Komorbiditäten berücksichtigt.

Im Gegensatz zu den erwachsenen Patienten ist in der pädiatrischen Population eine sorgfältige urologische Evaluation und ggf. Therapie vor Transplantation essentiell [34]. Patienten mit Grunderkrankungen beispielsweise aus dem CAKUT Formenkreis, haben ein deutlich höheres Risiko für Harnwegsinfektionen nach Transplantation. Das Transplantatüberleben unter adäquatem Management ist aber in mehreren Studien als vergleichbar beschrieben worden [35-37].

Die Zeit an der Dialyse vor Transplantation, die Wartezeit auf ein Organ, die Gegebenheiten des Spenders und des Spenderorgans, die immunologischen Faktoren, Anzahl der HLA Mismatches, Ischämiezeiten, aber auch die operative Technik, chirurgische Komplikationen und Probleme wie Infektionen und Rejektionen nach Nierentransplantation können ebenso das Transplantatüberleben beeinflussen.

Daten aus dem großen 1987 gegründeten NAPRTCS (North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies) Netzwerk beispielsweise belegen ein deutlich verbessertes Patientenüberleben nach pädiatrischer Nierentransplantation über verschiedene Epochen (Abbildung 7).

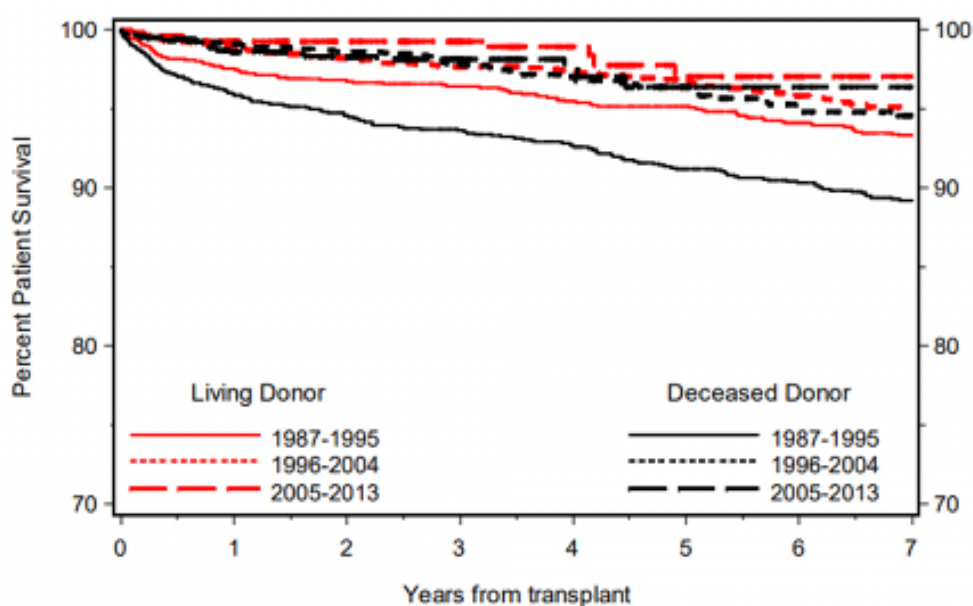


Abbildung 7: Patientenüberleben aufgeteilt nach Transplantationsära und unterteilt nach Lebend- bzw. Verstorbenenpende NAPRTCS 2014 [16].

Daten aus diesem Nordamerikanischen Netzwerk sind jedoch aufgrund unterschiedlicher Gegebenheiten, beispielsweise in Bezug auf ethnische Heterogenität der Bevölkerung, Unterschiede im Gesundheitssystem und Zugang zur immunsuppressiven Therapie nicht ohne weiteres mit Europa vergleichbar. Auf europäischer Ebene gibt es zum einen das ERA-EDTA (European Renal Association - European Dialysis and Transplant Association) Register [38], das europäische Daten terminal niereninsuffizienter Patienten beinhaltet und es wurde, exklusiv für pädiatrische Patienten, das CERTAIN Register gegründet [39]. Hier ist eine Registrierung seit 2011 für pädiatrische Nierentransplantationsdaten möglich [40].

1.3 Bearbeitete Fragestellung

In Deutschland wurden in den letzten Jahren ungefähr 2000 Nierentransplantationen pro Jahr durchgeführt (Abbildung 8). Von diesen machen die pädiatrischen Nierentransplantationen (0-15 Jahre) nur ca. 3-4% aller Nierentransplantationen aus [41] und sind häufig in das adulte Transplantationsprogramm integriert.

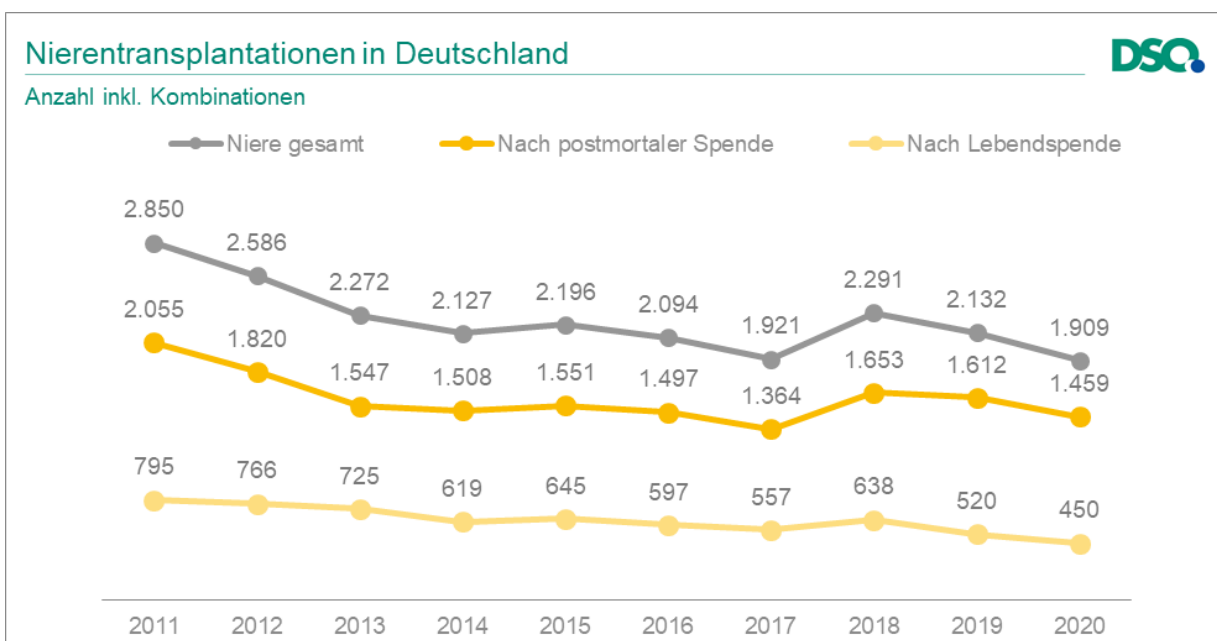


Abbildung 8: Nierentransplantationen in Deutschland aufgeteilt nach Lebendspenden und postmortalen Organspenden [41].

Die pädiatrischen Nierentransplantationen verteilen sich derzeit deutschlandweit auf insgesamt 12 Transplantationszentren. Durchschnittlich ergibt sich somit rechnerisch eine Zahl von 8-12 Transplantationen pro Zentrum pro Jahr. Gerade diese im Vergleich zu den high-volume Zahlen der adulten Transplantationsprogramme sehr geringe Anzahl erfordert jedoch, aufgrund der oben beschriebenen spezifischen Anforderungen der pädiatrischen Empfänger, eine besondere Aufmerksamkeit und sollte nicht in den Ergebnissen des adulten Transplantationsprogrammes untergehen.

An der Charité werden seit Ende der 60er Jahre Nieren transplantiert. Zunächst in Kooperation mit dem Krankenhaus Friedrichshain, zu Beginn der achtziger Jahre wurde diese Kooperation eingestellt. Seitdem arbeiten auf diesem Fachgebiet die Kliniken für Nephrologie und Kinderneurologie, Urologie und Kinderurologie sowie Chirurgie und Kinderchirurgie zusammen. Auch hier veränderten sich mit der Entwicklung der pädiatrischen Nierentransplantation über die Zeit viele Faktoren, die potentiell einen Einfluß auf das Ergebnis nach Transplantation haben.

Anhand eigener Daten sollen Einflussfaktoren auf das Transplantat- und Patientenüberleben der transplantierten Kinder identifiziert werden, chirurgische Verbesserungsmöglichkeiten evaluiert und Strategien zur Optimierung der pädiatrischen Nierentransplantation aufgezeigt werden.

1.4 Patienten und Methoden

In allen in dieser Schrift vorgestellten Arbeiten werden Daten von an der Charité – Universitätsmedizin Berlin transplantierten Kindern analysiert. Die pädiatrische Nierentransplantation hat auch hier über die Zeit eine Entwicklung durchlaufen.

Traditionell wurden die Kinder zunächst über die Klinik für Urologie am Charité Campus Mitte transplantiert. Mit Formierung des Charité Zentrums für Frauen-, Kinder- und Jugendmedizin mit Perinatalzentrum und Humangenetik am Campus Virchow Klinikum und Integration aller pädiatrischen Fachdisziplinen dort, werden die Kinder nun seit 2012 nahezu ausschließlich an diesem Campus und unter interdisziplinärer pädiatrischer Expertise (Kinderneurologie, Kinderanästhesie, Kinderurologie) transplantiert.

Die ersten beiden Arbeiten analysieren Daten von Kindern, die in dem Zeitraum 1997 bis 2013 transplantiert wurden. Die dritte Arbeit verwendet Biopsien von niereninsuffizienten Kindern und altersgemachten Kontrollen bis 2016. Die Arbeit Nummer vier wertet Lebendspenden Transplantationen zwischen 1989 bis 2011 aus und die letzte hier dargestellte Arbeit beschreibt Operationen der jüngeren Zeit von 2012 bis 2021.

2 Ergebnisse – Eigene Arbeiten

2.1 Langzeitverlauf nach pädiatrischer Nierentransplantation – Erfahrung eines Single-Centers in einem Verlauf über 16 Jahre [42]

In dieser Studie wurden Daten von pädiatrischen Nierentransplantationen der Charité Klinik für Urologie untersucht.

Die Datenbank umfasst 143 Nierentransplantationen bis zu einem Empfängeralter von 21 Jahren zum Zeitpunkt der Transplantation in einem Zeitraum von Januar 1997 bis Dezember 2013.

Evaluiert wurden demographische Daten zu Spender und Empfänger (Alter, Körpergewicht und Körpergröße, Spenderzustand, Grunderkrankungen der Empfänger, Art und Dauer der Dialyse, Voroperationen der Empfänger, Art der Transplantation, Infektionsparameter, Anzahl der Transfusionen vor Transplantation). Intraoperative Parameter wie operative Technik, Komplikationen, Ischämiezeiten wurden analysiert und postoperative Parameter, wie Transplantatüberleben, Transplantatfunktion, Art der Immunsuppression, Rejektions-episoden, Entwicklungsparameter der Patienten im Verlauf, Hypertonie und Compliance untersucht. Für die statistische Untersuchung wurden nicht-parametrische Tests und die multivariable logistische Regressionsanalyse verwandt.

Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der Transplantation betrug 11,5 Jahre (47% Mädchen, 53% Jungen). 24,5% aller Transplantationen waren Nierenlebendspenden. Häufigste Grunderkrankungen der Patienten waren CAKUT und andere komplexe Malformationen (34,1%), Glomerulopathien (22,7%), HUS (13,5 %) und Tubulopathien (12,9%).

Die Gesamtmortalität betrug 5,6%. Das Gesamtüberleben betrug 99,3%, 95,2%, 94,2% und 90,7% nach 1, 5, 10 und 15 Jahren. Häufigste Todesursachen waren PTLD (Posttransplantations-Lymphoproliferative Erkrankung) (28%), Myokarditis (28%), Sepsis (14%), Suizid (14%) und Traumata (4%). Das Transplantatüberleben betrug 92,2%, 85,5%, 71,1% und 62,1% nach 1, 5, 10 und 15 Jahren. Gründe für ein Transplantatversagen waren chronische Rejektion (43%), akute Rejektion (11,4%), Gefäßprobleme (14,3%), Infektionen (5,7%), ein Rezidiv der Grunderkrankung (8,6%) und unbekannte Gründe in 7,1% der Fälle.

Im Untersuchungszeitraum 1997-2005 war das Transplantatversagen signifikant häufiger als im Untersuchungszeitraum 2006-2013 (35,8 vs. 2,1%, $p < 0,001$). Das Transplantatüberleben war im Zeitraum 2006-2013 signifikant besser als im Zeitraum 1997-2005 (5-Jahres Transplantatüberleben 95 vs. 80%, $p < 0,001$).

Als signifikante Einflussfaktoren auf das Transplantatüberleben wurden die Transplantationszahl ($p=0,014$), die Ära der Transplantation ($p<0,0001$ für 1997-2005), Erythropoetin (EPO)-Therapie nach Transplantation ($p=0,001$), Hypotonie beim Donor ($p=0,027$), Kaltischämiezeit ($p=0,023$), Anastomosenzeit über 50 Minuten ($p=0,008$), verzögerte Transplantatfunktion ($p=0,003$) und Verstorbenenspende ($p=0,039$) identifiziert.

Chirurgische Komplikationen traten in 55,2% der Fälle auf. In dieser Gruppe betrug das Transplantatversagen 30,4 % und war häufiger als in der Gruppe ohne chirurgische Komplikationen ($p=0,068$). Die häufigsten Komplikationen waren vaskulärer Ursache. Eine Stenose der Transplantatarterie trat in 9,1% dieser Fälle auf. Embolie oder Thrombose der Transplantatarterie bzw. Transplantatvene traten mit 1,4% gleich häufig auf, in allen Fällen führte ein solches Ereignis zum Verlust des Transplantates im Verlauf. Weitere chirurgische Komplikationen waren Harnleiterkomplikationen (20,3%), Lymphozelen (19,5%), Blutungen (12%), Infektionen (7,5%) und abdominelle Komplikationen wie Ileus/Subileus in 12,5% der Fälle.

Friedersdorff, F., T. M. Koch, B. Banuelos-Marco, R. Gonzalez, T. F. Fuller, S. von Mechow, D. Muller, and A. Lingnau. "Long-Term Follow-up after Paediatric Kidney Transplantation and Influence Factors on Graft Survival: A Single-Centre Experience of 16 Years." *Urol Int* (Mar 7 2018).
<http://dx.doi.org/10.1159/000487195>.

2.2 Immunologische Risikofaktoren in der pädiatrischen Nierentransplantation [43]

Nachdem die vorangegangene Arbeit Einflussfaktoren auf das Transplantatüberleben in unserer Kohorte beschrieb, wurden in der folgenden Studie die immunologischen Faktoren genauer untersucht. Es wurden Daten zu HLA-Mismatches analysiert, die Transplantatreaktionen untersucht sowie die Art der Transplantation, Lebendspende oder Verstorbemenspende, analysiert, um einen tieferen Einblick in die zugrundeliegenden Mechanismen des Transplantatversagens zu bekommen.

In dieser Studie wurden Daten von pädiatrischen Nierentransplantationen der Charité Klinik für Urologie untersucht.

Die Datenbank umfasst 143 Nierentransplantationen bis zu einem Empfängeralter von 21 Jahren zum Zeitpunkt der Transplantation in einem Zeitraum von Januar 1997 bis Dezember 2013.

Für die statistische Untersuchung wurden nicht-parametrische Tests und die multivariable logistische Regressionsanalyse verwandt.

Mittleres Alter zum Zeitpunkt der Transplantation war 11,5 Jahre, die mittlere Follow-up Zeit betrug $9,33 \pm 5,05$ Jahre. Weitere demographische Daten, Transplantatfunktion und Transplantatüberleben wurden bereits in unserer vorigen Studie beschrieben [42]. Häufigste Todesursache war mit 28% ein PTLD.

Im Vergleich von Lebendspende (LD) und Verstorbemenspende (DD) konnte für die Transplantatfunktion in der Cox-Regressionanalyse kein signifikanter Unterschied gezeigt werden (log-rank $p=0,163$). In den HLA-Mismatches gab es ebenso keine Unterschiede zwischen Lebend- und Verstorbemenspende. Empfängerkinder einer Lebendspende waren in der untersuchten Kohorte jedoch signifikant älter, größer und schwerer ($p=0,007$, $p=0,010$ und $p=0,003$) und verbrachten eine kürzere Zeit an der Dialyse ($p=0,005$). Die Kaltischämiezeit war in dieser Gruppe ebenso kürzer ($p<0,001$).

Das Transplantatüberleben zeigte sich unterschiedlich für verschiedene Spender-Altersgruppen ($p<0,001$). Für Spender aus der Altersgruppe 10-59 Jahre ergab sich die beste Transplantatfunktion im Verlauf.

Rejektionen, sowohl klinisch als auch bioptisch gesichert (38,5%), hatten deutlichen Einfluss auf Transplantatüberleben und Transplantatfunktion. Akute Rejektionen waren mit 64,7% am häufigsten, gefolgt von Banff Borderline (26,55%) und chronischen Rejektionen (8,8%). Das Transplantatüberleben war bereits bei mehr als einer bioptisch

gesicherten Rejektion signifikant verkürzt (log-rank: $p=0,008$). Mit Einführung der Tacrolimus-Therapie in unserer Kohorte konnte die Zahl die bioptisch gesicherter Rejektionen signifikant gesenkt werden $1,00\pm 1,28$ (ohne Tacrolimus) vs. $0,43\pm 0,87$ (mit Tacrolimus) ($p=0,003$). Das Spenderalter in der Patientengruppe mit Rejektionen war mit $38,62\pm 19,39$ Jahren deutlich höher als in der Gruppe ohne Rejektionen ($30,25\pm 18,53$ Jahre, $p=0,003$). Jüngere Empfänger (0-15 Jahre) durchlitten mehr Rejektionsepisoden als ältere Empfänger (16-21 Jahre) mit ($0,79\pm 1,15$ vs. $0,46\pm 1,04$, $p=0,061$). Bei mehrfach transplantierten Patienten traten häufiger bioptisch gesicherte Rejektionen auf als bei Ersttransplantationen ($0,62\pm 0,99$ vs. $1,35\pm 1,66$, $p=0,013$).

Panel reaktive Antikörper (PRA) nach Transplantation waren signifikant mit kürzerem Transplantatüberleben assoziiert ($p<0,001$). Kinder, die Bluttransfusionen erhalten hatten, wiesen häufiger PRA auf ($p=0,010$). Sechs Patienten entwickelten im Verlauf ein PTLD, hiervon hatten 5 eine Epstein-Barr-Virus (EBV) Infektion, 2/6 Patienten verstarben im Verlauf. Die EBV Infektion selbst (aufgetreten bei 15,4% der Patienten) hatte keinen Einfluss auf die Transplantatfunktion oder das Transplantatüberleben.

Friedersdorff, F., B. Banuelos-Marco, M. T. Koch, N. Lachmann, A. Bichmann, K. Miller, R. Gonzalez, D. Muller, and A. Lingnau. "Immunological Risk Factors in Paediatric Kidney Transplantation." *Res Rep Urol* 13 (2021): 87-95.
<http://dx.doi.org/10.2147/RRU.S289853>.

2.3 Reduzierte Mikrogefäß-Dichte in Omentum-Biopsien terminal niereninsuffizienter Kinder [44]

Die beiden vorangegangenen Arbeiten haben sich mit Outcome Faktoren nach Nierentransplantation beschäftigt. In dieser Arbeit wurden nun die potentiellen Empfänger eines Transplantates, Kinder und Jugendliche mit terminaler Niereninsuffizienz, auf Faktoren untersucht, die Erklärungen für die hohe kardiovaskuläre Morbidität nach Transplantation in der Literatur sein könnten.

In dieser Studie wurden 32 intraoperativ entnommene Proben aus dem Omentum majus von terminal niereninsuffizienten Kindern (CKD 5, 0-18 Jahre) mit 23 altersgemachten Biopsien des Omentums gesunder Kinder verglichen. Die Proben wurden auf ihre Mikrogefäß-Dichte untersucht und eine quantitative Immunhistochemie für Autophagie und Apoptosemarker sowie für Angiogenese regulierende Proteine VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor)-A, VEGF-R2, Angpt1 (Angiopietin) und Angpt2 durchgeführt.

Es konnte eine reduzierte Dichte an Mikrogefäßen, sowohl manuell als auch automatisch quantifiziert, in der CKD 5 Gruppe im Vergleich zu den gesunden Probanden nachgewiesen werden ($p < 0,0021$).

In einer multivariaten Analyse wurden das Alter und der Serum-Kreatinin Spiegel als unabhängige Faktoren zur Prädiktion der Mikrogefäß-Dichte identifiziert. Immunhistochemisch konnte keine Evidenz für Autophagie oder Apoptose gefunden werden. Für VEGF-A, VEGF-r2 und Angpt1 ($p=0,11$) konnte quantitativ ebenso kein Unterschied zwischen den Gruppen ausgemacht werden. Angpt2 wurde bei terminal niereninsuffizienten Kindern dagegen signifikant niedriger exprimiert.

Die Studie kam zu dem Schluss, dass die Ausdünnung von Mikrogefäßen und somit eine reduzierte Mikrozirkulation ein früher Marker einer CKD induzierten Herzkreislauf-Erkrankung sein könnte.

Burkhardt, D., M. Bartosova, B. Schaefer, N. Grabe, B. Lahrmann, H. Nasser, C. Freise, A. Schneider, A. Lingnau, P. Degenhardt, B. Ranchin, P. Sallay, R. Cerkauskiene, M. Malina, G. Ariceta, C. P. Schmitt, and U. Querfeld. "Reduced Microvascular Density in Omental Biopsies of Children with Chronic Kidney Disease." *PLoS One* 11, no. 11 (2016): e0166050. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0166050>.

2.4 Langzeitverlauf nach pädiatrischer Nierenlebenspende – Vergleich der offenen mit der laparoskopischen Donornephrektomie [45]

Auch diese Studie beschäftigt sich mit Faktoren, die das Outcome nach Transplantation positiv oder negativ beeinflussen könnten. Hier wurde die operative Technik der Lebenspende genauer untersucht.

In dieser Studie wurden Daten von 38 pädiatrischen (0-18 Jahre) laparoskopisch entnommenen Nierenlebenspenden mit Daten von 17 pädiatrischen offen chirurgisch entnommenen Nierenlebenspenden verglichen. Die Operationen wurden im Zeitraum 1989 bis 2011 in der Charité Klinik für Urologie am Campus Mitte durchgeführt.

Das mittlere Follow-up für die laparoskopische Gruppe (LDN) betrug 64 Monate und für die offen chirurgische (ODN) Gruppe 137 Monate. Die operative Technik war in der ODN Gruppe ein offen chirurgischer extraperitonealer Zugang über die Flanke, in der LDN Gruppe eine transperitoneale, nicht-hand-assistierte Donornephrektomie über 3 Trokare (5-12 mm).

Das mittlere Spenderalter betrug 38 Jahre (ODN) bzw. 41 Jahre (LDN), mittleres Empfängeralter 14 Jahre (ODN) bzw. 15 Jahre (LDN).

In der ODN Gruppe wiesen alle Spendernieren eine singuläre arterielle Versorgung auf, in der LDN Gruppe gab es 5 Nieren mit multipler Gefäßversorgung.

Hinsichtlich Patienten- und Transplantatüberleben gab es zwischen den Gruppen keinen signifikanten Unterschied. Chirurgische Komplikationen waren in beiden Gruppen gleich häufig. In der LDN Gruppe fanden sich mehr Patienten mit einer verzögerten Funktionsaufnahme des Transplantates (delayed graft function, DGF). Diese Patienten wiesen eine verlängerte Anastomosenzeit aufgrund einer multiplen Gefäßversorgung des Transplantates auf ($p=0,02$). Die Warmischämiezeit war bei Spendernieren mit mehr als einer arteriellen Versorgung in der LDN Gruppe ebenfalls verlängert ($p=0,01$).

Die Funktionsparameter im Verlauf (Serum-Kreatinin nach 1 bzw. 5 Jahren) zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. In der LDN Gruppe waren die Werte im Vergleich zur ODN Gruppe minimal höher, nach Ausschluss der Patienten mit multipler Gefäßversorgung jedoch nahezu identisch. Die Studie kam zu dem Schluss, dass die laparoskopische Donornephrektomie auch für pädiatrische Empfänger der Nierenspende eine sichere Therapieoption ist. Allerdings sollte bei der Auswahl des Transplantates ein besonderes Augenmerk auf die Gefäßversorgung der Niere gelegt werden, da die multiple arterielle Versorgung einen Risikofaktor für eine schlechtere Transplantatfunktion im Verlauf darstellt.

Chaykovska, L., S. Deger, J. Roigas, A. Lenz, P. Lioudmer, L. T. Kothmann, F. Friedersdorff, D. Muller, A. Kasper, M. Giessing, A. Magheli, C. Kempkensteffen, A. Lingnau, and T. F. Fuller. "Long-Term Outcomes of Living Donor Kidney Transplants in Pediatric Recipients Following Laparoscopic Vs. Open Donor Nephrectomy." *Pediatr Transplant* 16, no. 8 (Dec 2012): 894-900.
<http://dx.doi.org/10.1111/petr.12008>.

2.5 Vorstellung einer neuen Operationstechnik zum Faszienverschluss zur Vermeidung des renalen Kompartementsyndroms nach pädiatrischer Nierentransplantation – Die Verwendung von Tutoplast© Fascia lata [46]

Nachdem in der vorangegangenen Arbeit die Auswahlkriterien der Spendernieren genauer definiert werden konnten, befasst sich diese Arbeit mit operativen Problemen während der Transplantation.

Das renale Kompartmentsyndrom (RACS) ist eine chirurgische Komplikation nach Nierentransplantation. Durch einen zu straffen Verschluss der Bauchdecke wirkt auf die frisch transplantierte Niere ein unphysiologischer Druck ein, der zur Kompression der Gefäße, Venenthrombose, Minderperfusion des Transplantates und somit zu einer Beeinträchtigung der Transplantatfunktion oder gar zum Verlust des Transplantates führen kann. Insbesondere bei Kindern kann es durch ein ausgeprägtes Größen-Mismatch zwischen Transplantat und Empfänger vermehrt zu einem solchen Problem kommen. Ein Lösungsansatz für dieses chirurgische Problem wird in dieser Studie beschrieben.

Hier wurden retrospektiv pädiatrische Nierentransplantationen (0-18 Jahre) der Charité Klinik für Urologie, Sektion Kinderurologie, aus dem Zeitraum 2012 bis 2022 analysiert.

Vor Narkoseausleitung wurde bei allen Patienten eine Doppler-Sonographie des Nierentransplantates durchgeführt. Ergab sich hierbei der sonographische Verdacht auf eine Kompression des Transplantates, erfolgte in diesen Fällen eine sofortige Wiedereröffnung der Faszie und Evaluation des Befundes. Der erneute Bauchdeckenverschluss erfolgte dann spannungsreduziert unter Verwendung von Tutoplast© Fascia lata.

Insgesamt wurden in diesem Zeitraum 52 Kinder transplantiert. In dieser Kohorte betrug die Mortalität 1,9% (1 Patient verstarb an einer Infektion nach Transplantation). Bei 8 Kindern ergab sich unmittelbar nach Faszienverschluss der sonographische Verdacht auf eine Kompression des Transplantates und der Bauchdeckenverschluss erfolgte somit dann spannungsreduziert unter Verwendung des Faszienersatzes. Im Ergebnis konnten alle Nierentransplantate im Extraperitonealraum belassen werden, vaskuläre Komplikationen traten nicht auf.

Im weiteren Verlauf kam es bei keinem der transplantierten Kindern zu einer weiteren chirurgischen Komplikation. Alle Transplantate wiesen im Verlauf eine gute Transplantatfunktion auf. Die Studie kam zu dem Schluss, dass mit 15,4% in der pädiatrischen Population das Auftreten des renalen Kompartmentsyndroms häufiger ist als in der adulten Population, dass jedoch die Verwendung humaner Tutoplast© Fascia lata eine sichere Therapieoption bei dieser Komplikation darstellt.

Bañuelos Marco B, Bergel B, Geppert T, Müller D, Lingnau A. Introducing a New Technique for Fascial Closure to Avoid Renal Allograft Compartment Syndrome in Pediatric Recipients: The Use of Tutoplast® Fascia Lata [Original Research]. *Frontiers in Surgery*. 2022;9.
<https://doi.org/10.3389/fsurg.2022.840055>.

3 Diskussion

Die Nierentransplantation stellt das optimale Verfahren in der Therapie terminal niereninsuffizienter Kinder und Jugendlicher dar. Die Ergebnisse nach pädiatrischer Nierentransplantation konnten über die letzten Jahrzehnte stetig verbessert werden. Die in dieser Arbeit dargestellten pädiatrischen Transplantationsdaten der Charité zeigen, dass auch hier ein Entwicklungsprozess stattgefunden hat.

Das Outcome nach Transplantation, gemessen an Transplantatüberleben und Transplantatfunktion, konnte stetig verbessert werden. Während das Transplantatüberleben in der frühen Kohorte (1997-2005) im 5-Jahresverlauf nur bei 80% lag, konnte es bereits in einer ersten Kohorte von 2006-2013 auf 95% gesteigert werden und in der jüngsten Kohorte (2012-2021) gab es bislang keinen Transplantatverlust.

Als Einflussfaktoren konnten unter anderem eine Verbesserung in der Immunsuppression (Tacrolimus) und somit eine Reduktion von Abstoßungsreaktionen, das Spenderalter, besserer Allgemeinzustand der Empfänger, kurze Kalt- und Warmischämiezeiten, die Lebensspende und die Reduktion von chirurgischen, insbesondere von vaskulären Komplikationen, identifiziert werden.

Im aktuellsten Report von NAPRTCS, der 12920 Transplantation bei 11870 Patienten inkludiert [47], wird das 1-Jahres Transplantatüberleben (Transplantationskohorte 2012-2017) für Lebendspenden mit >99% und für Verstorbenen Spenden mit >97% angegeben. Die Rangliste der Ursachen für ein Transplantationsversagen (Kohorte 2005-2017) wird bei diesen Daten angeführt von der chronischen Rejektion (21,3%), gefolgt von unbekanntem Gründen (19,7%), akuter Rejektion (16,4%), Tod mit funktionierendem Transplantat (11,5%), einem Rezidiv der Grunderkrankung (10,7%) und Gefäßthrombosen (10,7%).

Die hinsichtlich dieser Fragestellung untersuchte Kohorte der vorgelegten Arbeit umfasst eine größere Zeitspanne (1997-2013) und ist somit auch eher vergleichbar mit Benchmarks früherer NAPRTCS Berichte (1987-2010) [48]. Es konnten hier hinsichtlich des 5-Jahres Transplantatüberlebens (LD 86,5% und DD 83,24%) vergleichbar gute Ergebnisse gezeigt werden.

Der prozentuale Anteil an Lebendspenden (24,5%) war ähnlich bzw. etwas höher als in anderen Studien beschrieben [49,50]. Daten aus Deutschland, beispielsweise Heidelberg geben hier 18% an [50]. Das Transplantatüberleben nach Lebendspende ist mit Daten aus der Literatur gut vergleichbar. Vaskuläre Thrombosen, als eine der häufigen Ursachen für Transplantatversagen, konnte auch in unserer Studie bestätigt werden. Alle betroffenen Patienten erlebten ein konsekutives Transplantatversagen.

Das verbesserte Outcome der Transplantationen unserer Kohorte aus dem Untersuchungszeitraum 2006-2013 im Vergleich zu 1997-2005 ist vor allem auf die zunehmende Verwendung von Tacrolimus in der Erhaltungstherapie zurückzuführen. Die stetige Verbesserung im Transplantat- und Patientenüberleben, insbesondere die abnehmende Diskrepanz im Vergleich der Lebendspende mit der Verstorbenenenspende (auch unsere Daten [43], zeigten hier keinen signifikanten Unterschied) entspricht der in der Literatur beschriebenen Entwicklung [47], ebenso die Abnahme der Anzahl der akuten Rejektionen [47].

Bezüglich des Spenderalters zeigte unsere Studie das beste Outcome für Spender zwischen 10 und 59 Jahren. In einer deutlich größeren europäischen Kohorte konnte hier jedoch kein linearer Effekt dargestellt werden. Für die adoleszenten Empfänger (12-19 Jahre) war das Transplantatüberleben in allen Spenderaltersklassen ähnlich, für die Empfängerkinder (0-11 Jahre) konnte für Spenderorgane von Kindern (0-5 Jahre) ein höheres Risiko für ein Transplantatversagens gezeigt werden [51].

Häufigste Todesursachen in unserer Studie waren PTLD (28%) und Infektionen (14%). In den Daten von NAPRTCS werden diesbezüglich 11,3% bzw. 20,7% angegeben [48]. Hier beschreiben die Daten eine höhere Inzidenz des PTLDs für Empfänger von Verstorbenenenspenden und mit kaukasischer Abstammung („white patients“ vs. „black and Hispanic“).

Unbestritten ist die Immunsuppression als Faktor für die Entwicklung eines PTLD. Daten aus dem NAPRTCS, die erst seit 1996 Tacrolimus separat ausweisen, geben für das PTLD mit 11,5% eine höhere Prävalenz in der Tacrolimus Gruppe an als in der Cyclosporin Gruppe (1,1%) [52]. Mycophenolatmophetil zeigte in mehreren Studien keinen Einfluss auf die Entwicklung eines PTLD nach Organtransplantation [53,54].

Als weiterer Risikofaktor für die Entwicklung eines PTLD wird die Seronegativität für EBV zum Zeitpunkt der Transplantation angegeben. Für diese Patienten ist das Risiko, ein PTLD im Verlauf zu entwickeln, um das Vierfache erhöht, insbesondere jüngere Kinder waren stärker gefährdet als Jugendliche [55,56]. Ebenso konnte in einer großen pädiatrischen Kohorte ein komplettes HLA-DR Mismatch als Risikofaktor für die Entwicklung eines PTLD ausgemacht werden [57]. Insgesamt deckt sich dies mit den Resultaten unserer Studie [43]. Fünf der sechs Patienten mit PTLD in unserer Kohorte durchlebten nach Transplantation eine Serokonversion für EBV, der sechste Patient wies eine überdurchschnittliche Anzahl von Mismatches, davon 4 im HLA-DR Lokus, auf.

Ein komplexes Thema im Zeitalter der potenten Immunsuppression mit Tacrolimus, ist der Einfluss des HLA-Mismatches auf das Transplantatüberleben ebenso wie auf die

Mechanismen der Immunisierung. Eine Studie von Opelz et al. konnte für pädiatrische Transplantationen ein besseres Transplantatüberleben bei Verstorbenenenspenden mit 0-1 HLA -Mismatches im Vergleich zur Lebendspende mit 4-6 HLA-Mismatches zeigen [58].

Durch unseren Daten konnten wir keinen direkten Einfluss des HLA-Mismatches auf das Transplantatüberleben oder auf die Bildung von PRA nachweisen [43]. Die Existenz von PRA nach Transplantation war jedoch assoziiert mit einer kürzeren Funktionsdauer des Transplantates und war deutlich wahrscheinlicher bei Retransplantationen.

Im Falle einer, für pädiatrische Empfänger nicht unwahrscheinlichen, Zweit- oder Dritttransplantation konnte gezeigt werden, dass HLA-DR-Mismatches in einem höheren Grad zur Sensitivierung und zu einer Abnahme der Retransplantationsrate und längeren Wartezeiten auf das Folgeorgan führen [59].

In unseren Studien konnte kein direkter Zusammenhang zwischen kardiovaskulären Komplikationen und einem Versterben der Patienten gezeigt werden [42]. Andere Studien beschreiben jedoch, dass 30-36% der pädiatrisch nierentransplantierten Patienten im Verlauf an kardiovaskulären Komplikationen versterben [60,61]. Bei der adulten Transplantation liegt die Mortalität durch Herz-Kreislauf-Erkrankungen bei 40-45% [62]. Die Datenlage zu diesem Thema bei nierentransplantierten Kindern ist jedoch insgesamt sehr limitiert, was am häufig subklinischem Erscheinungsbild der Veränderungen liegen kann [63,64]. Während sich in der Allgemeinbevölkerung eine Herz-Kreislauf-Erkrankung auf dem Boden einer Arteriosklerose entwickelt, haben Kinder mit CKD selbst ohne das Vorliegen klassischer Risikofaktoren eine erhöhte Mortalität durch eine kardiovaskuläre Erkrankung [65]. Die genauen pathophysiologischen Prozesse dieses Phänomens und damit auch die therapeutischen Optionen sind noch nicht abschließend verstanden.

Eine gestörte Mikrozirkulation als frühe Manifestationen einer kardiovaskulären Erkrankung kann zu einer Verschlechterung der Gewebepfusion und somit einer Funktionsstörung im End-Organ führen [66]. Im Vergleich zu gesunden Kindern wiesen in unserer Studie die terminal niereninsuffizienten Kinder eine reduzierte Dichte an Mikrogefäßen auf [44].

Als unabhängige Faktoren zur Prädiktion der Mikrogefäß-Dichte wurden außerdem das Alter und der Serum-Kreatinin-Spiegel identifiziert. Das heißt je älter das Kind und je höher der Serum-Kreatinin-Spiegel ist, desto wahrscheinlicher ist das Vorliegen einer reduzierten Dichte an Mikrogefäßen. Limitierende Faktoren in der Studie waren, dass die Dauer des Bestehens der Urämie nicht bekannt war und auch systemische Faktoren für die Regulation der Angiogenese und der Inflammation nicht zeitgleich mitbestimmt wurden, sodass zum Progress der Mikrozirkulationsstörung in der Urämie keine Aussage gemacht werden kann. Dennoch kam die Studie zu dem Schluss, dass die Ausdünnung

von Mikrogefäßen und somit eine reduzierte Mikrozirkulation ein früher Marker einer CKD induzierten Herz-Kreislauf-Erkrankung sein könnte. Weitere Studien, beispielsweise zur klinischen Korrelation von Mikrozirkulationsstörungen mit dem Transplantat-Outcome und zur Pathophysiologie der Immunisierung, insbesondere unter effektiver Immunsuppression, sind dringend notwendig.

Die vierte und fünfte Studie dieser Arbeit beschäftigen sich mit chirurgischen Faktoren, die das Outcome nach pädiatrischer Transplantation beeinflussen können.

In der adulten Nierentransplantation hat sich die laparoskopische Donornephrektomie, initial 1997 beschrieben, als Standardtechnik zur Organentnahme lange etabliert [67]. Eindeutige Vorteile dieser Technik sind Schmerzreduktion, verkürzte Krankenhausverweildauer und schnellere Rückkehr an den Arbeitsplatz aber auch ein verbessertes postoperatives kosmetisches Ergebnis für den Organspender im Vergleich zur offenen Donornephrektomie [68-70]. Bei der Erwachsenentransplantation konnten Bedenken hinsichtlich eines schlechteren Langzeit-Outcomes nach laparoskopischer Donornephrektomie durch eine verzögerte Funktionsaufnahme des Transplantates (DGF), hervorgerufen durch den unphysiologisch hohen Druck während der Organentnahme, entkräftet werden [71]. Bei der pädiatrischen Transplantation gibt es immer noch Diskussionen über die Methode der Organentnahme, insbesondere bei jüngeren pädiatrischen Empfängern unter 5 Jahren. Jüngere Studien konnten jedoch zeigen, dass die LDN geringere Rejektionsraten, gleichwertige Ergebnisse bezüglich DGF und Transplantatüberleben und ein besseres Gesamtüberleben im Vergleich zur ODN aufweist [72]. In unserer 2012 publizierte Studie zu diesem Thema wurde aufgrund der geringen Patientenzahl der Hauptfokus auf chirurgische Komplikationen im Vergleich von ODN und LDN Gruppen gelegt. Es zeigte sich, dass in der Kohorte der laparoskopischen Donornephrektomie mehrere Spender mit einer arteriellen Mehrfachversorgung der Niere vorhanden waren. Diese Nieren wiesen nach Transplantation eine verzögerte Funktionsaufnahme, wahrscheinlich aufgrund einer verlängerten Anastomosenzzeit auf. Dies wird in der Literatur von einigen Autoren so bestätigt [73], andere Studien konnten keinen Unterschied zeigen. In diesen fand jedoch auch keine Subgruppenanalyse bezüglich der arteriellen Mehrfachversorgung statt bzw. das Follow-up betrug nur 12 Monate [74].

Die jüngste Studie dieser Arbeit beschäftigt sich ebenfalls mit einem chirurgischen Thema [46]. Hier wurden die Transplantationen an der Charité ab 2012 bis 2021 retrospektiv analysiert. Auffallend an dieser Kohorte ist, dass es keine Transplantatverluste im Beobachtungszeitraum gab. Dies steht im Einklang mit den neueren NAPRTCS Daten [47]. Hier wird für den Zeitraum 2012-2017 ein 5-Jahres Transplantatüberleben von 94,9% (Lebendspende) bzw. 90,1% (Verstorbenen spende) angegeben.

Eine seltene operative Komplikation nach Nierentransplantation ist das renale Kompartmentsyndrom (RACS). Damiano et al. beschrieben dieses als eine vor allem klinische

Diagnose, die erst während des operativen Eingriffes gestellt werden kann [75]. Im Prinzip muss in der Zusammenschau von klinischer Präsentation (gespanntes Abdomen, mangelnde Urinausscheidung) und den Ultraschallbefunden (Minderperfusion, fehlender venöser Flow, diastolischer Nullfluss) die Entscheidung zur chirurgischen Reintervention getroffen werden. Bei der Erwachsenentransplantation wird die Prävalenz mit 2% angegeben [76]. Für die pädiatrischen Empfänger gibt es lediglich Einzelfallberichte [77]. Ebenso gibt es keine standardisierte Therapie. Einige (Einzelfall-)Studien beschreiben die Verwendung von dermalem Schweine-Kollagen [78,79], andere die Verwendung von synthetischem Material aus Polypropylen oder Polytetrafluorethylen [75].

In unserer beschriebenen Kohorte ist ein unmittelbar postoperativer Farbdoppler-Ultraschall, noch im sterilen operativen Setting nach Bauchdeckenverschluss der Standard. War hier der Ultraschallbefund kompromittiert bei vorher optisch gut perfundiertem Transplantat, erfolgte eine sofortige Wiedereröffnung der abdominellen Faszie, Reevaluation des Transplantates und nach Bestätigung der Diagnose der erneute Faszienverschluss mit dem Tutoplast® Fascia lata-Expander. Die Prävalenz des RACS in unserer pädiatrischen Kohorte lag mit dieser Technik bei 15,4% und ist somit deutlich höher als in der Literatur für die Erwachsenen angegeben. Wir erklären dies mit einer Unterdiagnostik bzw. einer verpassten Diagnostik, da die oben beschriebenen klinischen und sonographischen Befunde, die zu einer Reinterventions-Entscheidung führen müssen, auch durch andere postoperative Probleme des Transplantates (Minderperfusion durch Volumenmangel, Venenthrombose ect.) erklärt werden könnten. Mit dem verwandten Material ergaben sich in unserer Studie keine Probleme hinsichtlich Infektionen, Wundinfektionen oder Wundheilungsstörungen. Ein potenzielles Problem könnte eine weitere Immunisierung des Empfängers durch im Material verbliebene HLA Antigene sein. Biopsien ein Jahr nach Implantation zeigten in Studien keine Fremd-HLA Bestandteile mehr im Implantat [80]. Ein Vorteil des Materials im Verlauf könnte dessen hohe Überlebensfähigkeit durch Neovaskularisation sein. Studien mit Verwendung von humaner Faszia lata unter Immunsuppression stehen jedoch noch aus.

Für die pädiatrische Transplantation bedeutet ein spannungsfreier Faszienverschluss ganz konkret, dass vaskuläre Komplikationen reduziert werden können und dass Transplantate auch bei kleineren Empfängern (<15kg) oder einem starken Größenmismatch und/oder En-bloc Transplantationen im Extraperitonealraum belassen werden können, was abdominelle Komplikationen (zum Beispiel durch Kompression des Darmmesenteriums während der Mobilisation) reduziert, chirurgische Komplikationen auf den Extraperitonealraum begrenzt und die Transplantate für evtl. notwendige Biopsien im Verlauf einfacher zugänglich macht.

4 Zusammenfassung

Kinder stellen unter den Patienten mit CKD und bei Nierentransplantation in vielen Aspekten eine besonders vulnerable Gruppe dar. Zum einen durch das Spektrum der Grunderkrankungen mit einem hohen Anteil an CAKUT und daraus resultierend einer früh im Leben eintretenden terminalen Niereninsuffizienz mit entsprechenden Komorbiditäten und der frühen Notwendigkeit des Beginns einer Nierenersatztherapie. Zum anderen wegen der Wahrscheinlichkeit weiterer notwendiger Transplantationen im Laufe des Lebens.

Aus diesem Grund sollte bei der Planung einer Transplantation die Frage im Zentrum stehen, wie die beschriebenen Aspekte individuell gewichtet werden, um das Transplantat- und Patientenüberleben zu optimieren. Für die pädiatrischen Empfänger ist es essentiell ein akzeptables Equilibrium zwischen Wartezeiten auf ein Organ, Auswahl zwischen Lebend- und Verstorbtenenspende, Akzeptanz von HLA-Mismatches, Dosierung der Immunsuppression, Vermeidung von Rejektionen und PTLD herzustellen. Neuere Studien schlagen daher (bisher nur für adulte Transplantationen) ein individualisierteres Vorgehen vor [81].

Auch unter chirurgischen Aspekten handelt es sich bei den pädiatrischen Empfängern um eine Subgruppe in der Nierentransplantation. Anhand unserer Datenlage wird deutlich, dass operative Faktoren und die Erfahrung des operativen Zentrums, insbesondere im Umgang mit Komplikationen für den Erfolg einer Transplantation eine wichtige Rolle spielen. Die aktuellen NAPRCTS-Daten geben vaskuläre Thrombosen noch mit einer Häufigkeit von über 10% an [47]. Dass sich dies anhand unserer Daten so nicht bestätigen lässt, liegt sicherlich auch an der sofortigen Reintervention bei früh nach Transplantation diagnostizierten Störungen der Perfusion des Transplantates.

Besonders Patienten mit multiplen Komorbiditäten, wie z.B. die Kinder mit Erkrankungen des CAKUT-Formenkreises, die zum Zeitpunkt der Transplantation häufig jünger und kleiner sind als beispielsweise Kinder mit glomerulären Grunderkrankungen, benötigen eine multimodale Betreuung unter Kenntnis der oben beschriebenen, eine Nierentransplantation komplizierenden Faktoren.

5 In dieser Arbeit verwandte Originalarbeiten

- Friedersdorff, F., T. M. Koch, B. Banuelos-Marco, R. Gonzalez, T. F. Fuller, S. von Mechow, D. Muller, and A. Lingnau. "Long-Term Follow-up after Paediatric Kidney Transplantation and Influence Factors on Graft Survival: A Single-Centre Experience of 16 Years." *Urol Int* (Mar 7 2018).
<http://dx.doi.org/10.1159/000487195>.
- Friedersdorff, F., B. Banuelos-Marco, M. T. Koch, N. Lachmann, A. Bichmann, K. Miller, R. Gonzalez, D. Muller, and A. Lingnau. "Immunological Risk Factors in Paediatric Kidney Transplantation." *Res Rep Urol* 13 (2021): 87-95.
<http://dx.doi.org/10.2147/RRU.S289853>.
- Burkhardt, D., M. Bartosova, B. Schaefer, N. Grabe, B. Lahrmann, H. Nasser, C. Freise, A. Schneider, A. Lingnau, P. Degenhardt, B. Ranchin, P. Sallay, R. Cerkauskiene, M. Malina, G. Ariceta, C. P. Schmitt, and U. Querfeld. "Reduced Microvascular Density in Omental Biopsies of Children with Chronic Kidney Disease." *PLoS One* 11, no. 11 (2016): e0166050.
<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0166050>.
- Chaykovska, L., S. Deger, J. Roigas, A. Lenz, P. Lioudmer, L. T. Kothmann, F. Friedersdorff, D. Muller, A. Kasper, M. Giessing, A. Magheli, C. Kempkensteffen, A. Lingnau, and T. F. Fuller. "Long-Term Outcomes of Living Donor Kidney Transplants in Pediatric Recipients Following Laparoscopic Vs. Open Donor Nephrectomy." *Pediatr Transplant* 16, no. 8 (Dec 2012): 894-900.
<http://dx.doi.org/10.1111/petr.12008>.
- Bañuelos Marco B, Bergel B, Geppert T, Müller D, Lingnau A. Introducing a New Technique for Fascial Closure to Avoid Renal Allograft Compartment Syndrome in Pediatric Recipients: The Use of Tutoplast® Fascia Lata [Original Research]. *Frontiers in Surgery*. 2022;9.
<https://doi.org/10.3389/fsurg.2022.840055>.

6 Literatur

1. Levey AS, Coresh J. Chronic kidney disease. *Lancet*. 2012 Jan 14;379(9811):165-80. eng. Epub 20110815. doi:10.1016/s0140-6736(11)60178-5. Cited in: Pubmed; PMID 21840587.
2. ERA-EDTA Registry: annual reports [Internet]. [zitiert 21.12.2021]. Available from: <https://www.era-online.org/registry/AnnRep2019.pdf>
3. Levin A, Stevens PE. Summary of KDIGO 2012 CKD Guideline: behind the scenes, need for guidance, and a framework for moving forward. *Kidney international*. 2014 Jan;85(1):49-61. eng. Epub 20131127. doi:10.1038/ki.2013.444. Cited in: Pubmed; PMID 24284513.
4. Harambat J, van Stralen KJ, Kim JJ, Tizard EJ. Epidemiology of chronic kidney disease in children. *Pediatr Nephrol*. 2012 Mar;27(3):363-73. eng. Epub 20110629. doi:10.1007/s00467-011-1939-1. Cited in: Pubmed; PMID 21713524.
5. Nierenersatztherapie in Deutschland [Internet]. [zitiert 25.03.2022]. Available from: https://www.bundesverband-niere.de/wp-content/uploads/2019/02/QuaSi-Niere-Bericht_2005-2006.pdf
6. Safder O, Al sharif S, Kari JA. Pediatric CKD and cardiovascular disease. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*. 2014;14(3):177-84. eng. doi:10.2174/1871529x14666140401112335. Cited in: Pubmed; PMID 24720458.
7. Johnson JN, Filler G. The importance of cardiovascular disease in pediatric transplantation and its link to the kidneys. *Pediatr Transplant*. 2018 May;22(3):e13146. eng. Epub 20180213. doi:10.1111/petr.13146. Cited in: Pubmed; PMID 29441655.
8. Vidal E, Edefonti A, Murer L, Gianoglio B, Maringhini S, Pecoraro C, et al. Peritoneal dialysis in infants: the experience of the Italian Registry of Paediatric Chronic Dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2012 Jan;27(1):388-95. eng. Epub 20110609. doi:10.1093/ndt/gfr322. Cited in: Pubmed; PMID 21669887.
9. Tong A, Lowe A, Sainsbury P, Craig JC. Parental perspectives on caring for a child with chronic kidney disease: an in-depth interview study. *Child Care Health Dev*. 2010 Jul;36(4):549-57. eng. Epub 20100415. doi:10.1111/j.1365-2214.2010.01067.x. Cited in: Pubmed; PMID 20412147.
10. Watson AR, Gartland C. Guidelines by an Ad Hoc European Committee for Elective Chronic Peritoneal Dialysis in Pediatric Patients. *Perit Dial Int*. 2001 May-Jun;21(3):240-4. eng. Cited in: Pubmed; PMID 11475338.
11. Van Biesen W, Vanholder R, Veys N, Lameire N. Peritoneal dialysis in anuric patients: concerns and cautions. *Semin Dial*. 2002 Sep-Oct;15(5):305-10. eng. doi:10.1046/j.1525-139x.2002.00075.x. Cited in: Pubmed; PMID 12358629.

12. Zurowska AM, Fischbach M, Watson AR, Edefonti A, Stefanidis CJ. Clinical practice recommendations for the care of infants with stage 5 chronic kidney disease (CKD5). *Pediatr Nephrol*. 2013 Sep;28(9):1739-48. eng. Epub 20121009. doi:10.1007/s00467-012-2300-z. Cited in: Pubmed; PMID 23052647.
13. Shroff R, Wright E, Ledermann S, Hutchinson C, Rees L. Chronic hemodialysis in infants and children under 2 years of age. *Pediatr Nephrol*. 2003 Apr;18(4):378-83. eng. Epub 20030318. doi:10.1007/s00467-003-1070-z. Cited in: Pubmed; PMID 12700966.
14. Paul A, Fraser N, Manoharan S, Williams AR, Shenoy MU. The challenge of maintaining dialysis lines in the under twos. *J Pediatr Urol*. 2011 Feb;7(1):48-51. eng. Epub 20100415. doi:10.1016/j.jpurol.2010.01.018. Cited in: Pubmed; PMID 20399143.
15. Shroff R, Calder F, Bakkaloğlu S, Nagler EV, Stuart S, Stronach L, et al. Vascular access in children requiring maintenance haemodialysis: a consensus document by the European Society for Paediatric Nephrology Dialysis Working Group. *Nephrol Dial Transplant*. 2019 Oct 1;34(10):1746-1765. eng. doi:10.1093/ndt/gfz011. Cited in: Pubmed; PMID 30859187.
16. North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies NAPRTCS 2011 Annual Dialysis Report [zitiert 25.03.2022]. Available from: https://naprtcs.org/system/files/2011_Annual_Dialysis_Report.pdf
17. North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies NAPRTCS 2014 Annual Transplant Report [zitiert 25.03.2022]. Available from: https://naprtcs.org/system/files/2014_Annual_Transplant_Report.pdf
18. Moel DI, Butt KM. Renal transplantation in children less than 2 years of age. *J Pediatr*. 1981 Oct;99(4):535-9. eng. doi:10.1016/s0022-3476(81)80249-1. Cited in: Pubmed; PMID 7024498.
19. Fine RN, Brennan LP, Edelbrock HH, Riddell H, Stiles Q, Lieberman E. Use of pediatric cadaver kidneys for homotransplantation in children. *Jama*. 1969 Oct 20;210(3):477-84. eng. Cited in: Pubmed; PMID 4898420.
20. So SK, Chang PN, Najarian JS, Mauer SM, Simmons RL, Nevins TE. Growth and development in infants after renal transplantation. *J Pediatr*. 1987 Mar;110(3):343-50. eng. doi:10.1016/s0022-3476(87)80491-2. Cited in: Pubmed; PMID 3546647.
21. Miller LC, Bock GH, Lum CT, Najarian JS, Mauer SM. Transplantation of adult kidney into the very small child: long-term outcome. *J Pediatr*. 1982 May;100(5):675-80. eng. doi:10.1016/s0022-3476(82)80563-5. Cited in: Pubmed; PMID 7040620.
22. Amesty MV, Fernandez C, Espinosa L, Rivas-Vila S, Lobato R, Monsalve S, et al. Long-term outcomes of adult-size and size-matched kidney transplants in small pediatric recipients. *J Pediatr Urol*. 2020 Aug;16(4):481.e1-481.e8. eng. Epub 20200520. doi:10.1016/j.jpurol.2020.05.012. Cited in: Pubmed; PMID 32493667.
23. Verghese PS. Pediatric kidney transplantation: a historical review. *Pediatr Res*. 2017 Jan;81(1-2):259-264. eng. Epub 2016/10/13. doi:10.1038/pr.2016.207. Cited in: Pubmed; PMID 27732587.

24. Hart A, Smith JM, Skeans MA, Gustafson SK, Stewart DE, Cherikh WS, et al. OPTN/SRTR 2015 Annual Data Report: Kidney. *Am J Transplant*. 2017 Jan;17 Suppl 1(Suppl 1):21-116. eng. doi:10.1111/ajt.14124. Cited in: Pubmed; PMID 28052609.
25. USRDS annual Data report: Epidemiology of kidney disease in the United States. Bethesda, MD: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases;. 2018.
26. Goldstein SL, Rosburg NM, Warady BA, Seikaly M, McDonald R, Limbers C, et al. Pediatric end stage renal disease health-related quality of life differs by modality: a PedsQL ESRD analysis. *Pediatr Nephrol*. 2009 Aug;24(8):1553-60. eng. Epub 20090507. doi:10.1007/s00467-009-1174-1. Cited in: Pubmed; PMID 19421787.
27. Wu DA, Watson CJ, Bradley JA, Johnson RJ, Forsythe JL, Oniscu GC. Global trends and challenges in deceased donor kidney allocation. *Kidney Int*. 2017 Jun;91(6):1287-1299. eng. Epub 20170318. doi:10.1016/j.kint.2016.09.054. Cited in: Pubmed; PMID 28320531.
28. Persijn GG. Allocation of organs, particularly kidneys, within Eurotransplant. *Hum Immunol*. 2006 Jun;67(6):419-23. eng. Epub 20060330. doi:10.1016/j.humimm.2006.03.008. Cited in: Pubmed; PMID 16728263.
29. Ein Service des Bundesministeriums der Justiz sowie des Bundesamts für Justiz [zitiert 25.03.2022]. Available from: <https://www.gesetze-im-internet.de/tpg/TPG.pdf>
30. Amaral S, Sayed BA, Kutner N, Patzer RE. Preemptive kidney transplantation is associated with survival benefits among pediatric patients with end-stage renal disease. *Kidney Int*. 2016 Nov;90(5):1100-1108. eng. Epub 20160918. doi:10.1016/j.kint.2016.07.028. Cited in: Pubmed; PMID 27653837.
31. Vats AN, Donaldson L, Fine RN, Chavers BM. Pretransplant dialysis status and outcome of renal transplantation in North American children: a NAPRTCS Study. *North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. Transplantation*. 2000 Apr 15;69(7):1414-9. eng. doi:10.1097/00007890-200004150-00035. Cited in: Pubmed; PMID 10798764.
32. Tönshoff B. Immunosuppressive therapy post-transplantation in children: what the clinician needs to know. *Expert Rev Clin Immunol*. 2020 Feb;16(2):139-154. eng. Epub 20200123. doi:10.1080/1744666x.2020.1714437. Cited in: Pubmed; PMID 31952458.
33. Etesami K, Hogen R, Lestz R. Pediatric kidney transplantation, a technical update. *Curr Opin Organ Transplant*. 2021 Aug 1;26(4):356-359. eng. doi:10.1097/mot.0000000000000898. Cited in: Pubmed; PMID 34148981.
34. Smith KM, Windsperger A, Alanee S, Humar A, Kashtan C, Shukla AR. Risk factors and treatment success for ureteral obstruction after pediatric renal transplantation. *The Journal of urology*. 2010 Jan;183(1):317-22. eng. doi:10.1016/j.juro.2009.09.003. Cited in: Pubmed; PMID 19914663.
35. Palmer B, Kropp B. Urologic Evaluation and Management of Pediatric Kidney Transplant Patients. *The Urologic clinics of North America*. 2018 Nov;45(4):561-569. eng. Epub 20180907. doi:10.1016/j.ucl.2018.06.004. Cited in: Pubmed; PMID 30316311.

36. Monteverde ML, Paz M, Ibáñez JP, Chaparro AB, Solernou V, Sager C, et al. Kidney transplantation in children with CAKUT and non-CAKUT causes of chronic kidney disease: Do they have the same outcomes? *Pediatric transplantation*. 2020 Dec;24(8):e13763. eng. Epub 20201004. doi:10.1111/ptr.13763. Cited in: Pubmed; PMID 33012072.
37. Lopez Pereira P, Jaureguizar E, Martinez Urrutia MJ, Meseguer C, Navarro M. Does treatment of bladder dysfunction prior to renal transplant improve outcome in patients with posterior urethral valves? *Pediatric transplantation*. 2000 May;4(2):118-22. eng. doi:10.1034/j.1399-3046.2000.00097.x. Cited in: Pubmed; PMID 11272604.
38. ERA-EDTA Registry. [zitiert 28.03.2022]. Available from: <https://www.era-online.org/en/>
39. CERTAIN Research Network [zitiert 28.03.2022]. Available from: <https://certain-registry.kikli.uni-heidelberg.de/>
40. Plotnicki L, Kohl CD, Höcker B, Krupka K, Rahmel A, Pape L, et al. The CERTAIN Registry: a novel, web-based registry and research platform for pediatric renal transplantation in Europe. *Transplant Proc*. 2013 May;45(4):1414-7. eng. doi:10.1016/j.transproceed.2013.01.007. Cited in: Pubmed; PMID 23726585.
41. Grafiken zum Tätigkeitsbericht 2020 veröffentlicht durch die Deutsche Stiftung Organtransplantation [zitiert 25.03.2022]. Available from: <https://dso.de/BerichteTransplantationszentren/Grafiken%20D%202020%20Niere.pdf>
42. Friedersdorff F, Koch TM, Banuelos-Marco B, Gonzalez R, Fuller TF, von Mechow S, et al. Long-Term Follow-Up after Paediatric Kidney Transplantation and Influence Factors on Graft Survival: A Single-Centre Experience of 16 years. *Urologia internationalis*. 2018;100(3):317-321. eng. Epub 2018/03/08. doi:10.1159/000487195. Cited in: Pubmed; PMID 29514143.
43. Friedersdorff F, Banuelos-Marco B, Koch MT, Lachmann N, Bichmann A, Miller K, et al. Immunological Risk Factors in Paediatric Kidney Transplantation. *Res Rep Urol*. 2021;13:87-95. Epub 2021/03/04. doi:10.2147/RRU.S289853. Cited in: Pubmed; PMID 33654694.
44. Burkhardt D, Bartosova M, Schaefer B, Grabe N, Lahrmann B, Nasser H, et al. Reduced Microvascular Density in Omental Biopsies of Children with Chronic Kidney Disease. *PLoS One*. 2016;11(11):e0166050. eng. The authors have declared that no competing interests exist. Epub 20161115. doi:10.1371/journal.pone.0166050. Cited in: Pubmed; PMID 27846250.
45. Chaykovska L, Deger S, Roigas J, Lenz A, Lioudmer P, Kothmann LT, et al. Long-term outcomes of living donor kidney transplants in pediatric recipients following laparoscopic vs. open donor nephrectomy. *Pediatr Transplant*. 2012 Dec;16(8):894-900. eng. doi:10.1111/ptr.12008. Cited in: Pubmed; PMID 23131058.
46. Bañuelos Marco B, Bergel B, Geppert T, Müller D, Lingnau A. Introducing a New Technique for Fascial Closure to Avoid Renal Allograft Compartment Syndrome in Pediatric Recipients: The Use of Tutoplast® Fascia Lata [Original Research]. *Frontiers in Surgery*. 2022;9. doi:10.3389/fsurg.2022.840055.

47. Chua A, Cramer C, Moudgil A, Martz K, Smith J, Blydt-Hansen T, et al. Kidney transplant practice patterns and outcome benchmarks over 30 years: The 2018 report of the NAPRTCS. *Pediatr Transplant*. 2019 Dec;23(8):e13597. eng. Epub 20191027. doi:10.1111/petr.13597. Cited in: Pubmed; PMID 31657095.
48. Smith JM, Martz K, Blydt-Hansen TD. Pediatric kidney transplant practice patterns and outcome benchmarks, 1987-2010: a report of the North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies. *Pediatr Transplant*. 2013 Mar;17(2):149-57. eng. Epub 2013/01/04. doi:10.1111/petr.12034. Cited in: Pubmed; PMID 23281637.
49. Offner G. [Pediatric kidney transplantation]. *Urologe A*. 2009 Dec;48(12):1464-7. Nierentransplantation bei Kindern. ger. doi:10.1007/s00120-009-2163-5. Cited in: Pubmed; PMID 19953356.
50. Mehrabi A, Kashfi A, Tönshoff B, Feneberg R, Mehls O, Schemmer P, et al. Long-term results of paediatric kidney transplantation at the University of Heidelberg: a 35 year single-centre experience. *Nephrol Dial Transplant*. 2004 Jul;19 Suppl 4:iv69-74. eng. doi:10.1093/ndt/gfh1046. Cited in: Pubmed; PMID 15240854.
51. Chesnaye NC, van Stralen KJ, Bonthuis M, Groothoff JW, Harambat J, Schaefer F, et al. The association of donor and recipient age with graft survival in paediatric renal transplant recipients in a European Society for Paediatric Nephrology/European Renal Association-European Dialysis and Transplantation Association Registry study. *Nephrol Dial Transplant*. 2017 Nov 1;32(11):1949-1956. eng. Epub 2017/10/11. doi:10.1093/ndt/gfx261. Cited in: Pubmed; PMID 28992338.
52. Dharnidharka VR, Sullivan EK, Stablein DM, Tejani AH, Harmon WE. Risk factors for posttransplant lymphoproliferative disorder (PTLD) in pediatric kidney transplantation: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). *Transplantation*. 2001 Apr 27;71(8):1065-8. eng. doi:10.1097/00007890-200104270-00010. Cited in: Pubmed; PMID 11374404.
53. Funch DP, Ko HH, Travasso J, Brady J, Kew CE, 2nd, Nalesnik MA, et al. Post-transplant lymphoproliferative disorder among renal transplant patients in relation to the use of mycophenolate mofetil. *Transplantation*. 2005 Nov 15;80(9):1174-80. eng. doi:10.1097/01.tp.0000169035.10572.c6. Cited in: Pubmed; PMID 16314782.
54. Robson R, Cecka JM, Opelz G, Budde M, Sacks S. Prospective registry-based observational cohort study of the long-term risk of malignancies in renal transplant patients treated with mycophenolate mofetil. *Am J Transplant*. 2005 Dec;5(12):2954-60. eng. doi:10.1111/j.1600-6143.2005.01125.x. Cited in: Pubmed; PMID 16303010.
55. Chinnock R, Webber SA, Dipchand AI, Brown RN, George JF. A 16-year multi-institutional study of the role of age and EBV status on PTLD incidence among pediatric heart transplant recipients. *Am J Transplant*. 2012 Nov;12(11):3061-8. eng. Epub 20121016. doi:10.1111/j.1600-6143.2012.04197.x. Cited in: Pubmed; PMID 23072522.
56. Opelz G, Daniel V, Naujokat C, Döhler B. Epidemiology of pretransplant EBV and CMV serostatus in relation to posttransplant non-Hodgkin lymphoma. *Transplantation*. 2009 Oct 27;88(8):962-7. eng. doi:10.1097/TP.0b013e3181b9692d. Cited in: Pubmed; PMID 19855238.

57. Opelz G, Dohler B. Pediatric kidney transplantation: analysis of donor age, HLA match, and posttransplant non-Hodgkin lymphoma: a collaborative transplant study report. *Transplantation*. 2010 Aug 15;90(3):292-7. eng. Epub 2010/06/16. doi:10.1097/TP.0b013e3181e46a22. Cited in: Pubmed; PMID 20548266.
58. Opelz G, Dohler B, Middleton D, Susal C. HLA Matching in Pediatric Kidney Transplantation: HLA Poorly Matched Living Donor Transplants Versus HLA Well-Matched Deceased Donor Transplants. *Transplantation*. 2017 Nov;101(11):2789-2792. eng. Epub 2017/05/05. doi:10.1097/tp.0000000000001811. Cited in: Pubmed; PMID 28471872.
59. Gralla J, Tong S, Wiseman AC. The impact of human leukocyte antigen mismatching on sensitization rates and subsequent retransplantation after first graft failure in pediatric renal transplant recipients. *Transplantation*. 2013 May 27;95(10):1218-24. eng. Epub 2013/03/13. doi:10.1097/TP.0b013e318288ca14. Cited in: Pubmed; PMID 23478360.
60. Van Damme-Lombaerts R, Herman J, Coosemans W, Pirenne J. Pediatric renal transplantation: a single Belgian center experience over 20 years. *Pediatr Transplant*. 2001 Dec;5(6):447-51. eng. Cited in: Pubmed; PMID 11765726.
61. Groothoff JW, Gruppen MP, Offringa M, Hutten J, Lilien MR, Van De Kar NJ, et al. Mortality and causes of death of end-stage renal disease in children: a Dutch cohort study. *Kidney Int*. 2002 Feb;61(2):621-9. eng. doi:10.1046/j.1523-1755.2002.00156.x. Cited in: Pubmed; PMID 11849405.
62. Briggs JD. Causes of death after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2001 Aug;16(8):1545-9. eng. doi:10.1093/ndt/16.8.1545. Cited in: Pubmed; PMID 11477152.
63. Al Nasser Y, Moura MC, Mertens L, McCrindle BW, Parekh RS, Ng VL, et al. Sub-clinical cardiovascular changes in pediatric solid organ transplant recipients: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Transplant*. 2016 Jun;20(4):530-9. eng. Epub 20160218. doi:10.1111/ptr.12689. Cited in: Pubmed; PMID 26890272.
64. Schaefer F, Doyon A, Azukaitis K, Bayazit A, Canpolat N, Duzova A, et al. Cardiovascular Phenotypes in Children with CKD: The 4C Study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017 Jan 6;12(1):19-28. eng. Epub 20161108. doi:10.2215/cjn.01090216. Cited in: Pubmed; PMID 27827310.
65. United States Renal Data System USRDS Annual Report 2016 [zitiert 29.12.2021]. Available from: <https://www.usrds.org/>
66. Lockhart CJ, Hamilton PK, Quinn CE, McVeigh GE. End-organ dysfunction and cardiovascular outcomes: the role of the microcirculation. *Clin Sci (Lond)*. 2009 Feb;116(3):175-90. eng. doi:10.1042/cs20080069. Cited in: Pubmed; PMID 19118490.
67. Ratner LE, Kavoussi LR, Sroka M, Hiller J, Weber R, Schulam PG, et al. Laparoscopic assisted live donor nephrectomy--a comparison with the open approach. *Transplantation*. 1997 Jan 27;63(2):229-33. eng. doi:10.1097/00007890-199701270-00009. Cited in: Pubmed; PMID 9020322.

68. Merlin TL, Scott DF, Rao MM, Wall DR, Francis DM, Bridgewater FH, et al. The safety and efficacy of laparoscopic live donor nephrectomy: a systematic review. *Transplantation*. 2000 Dec 27;70(12):1659-66. eng. doi:10.1097/00007890-200012270-00001. Cited in: Pubmed; PMID 11152094.
69. Mansour AM, El-Nahas AR, Ali-El-Dein B, Denewar AA, Abbas MA, Abdel-Rahman A, et al. Enhanced Recovery Open vs Laparoscopic Left Donor Nephrectomy: A Randomized Controlled Trial. *Urology*. 2017 Dec;110:98-103. eng. Epub 20170908. doi:10.1016/j.urology.2017.08.047. Cited in: Pubmed; PMID 28893633.
70. Jain S, Saltzman B, Miller A, Ortiz J, Nofziger J. Same-Day Discharge for Laparoscopic Donor Nephrectomy. *Jsls*. 2017 Apr-Jun;21(2). eng. doi:10.4293/jsls.2017.00019. Cited in: Pubmed; PMID 28642640.
71. Troppmann C, Perez RV, McBride M. Similar long-term outcomes for laparoscopic versus open live-donor nephrectomy kidney grafts: an OPTN database analysis of 5532 adult recipients. *Transplantation*. 2008 Mar 27;85(6):916-9. eng. doi:10.1097/TP.0b013e318166ad77. Cited in: Pubmed; PMID 18360277.
72. Burg JM, Scott DL, Roayaie K, Maynard E, Barry JM, Enestvedt CK. Impact of center volume and the adoption of laparoscopic donor nephrectomy on outcomes in pediatric kidney transplantation. *Pediatr Transplant*. 2018 May;22(3):e13121. eng. Epub 20180202. doi:10.1111/ptr.13121. Cited in: Pubmed; PMID 29392867.
73. Tyson MD, Castle EP, Ko EY, Andrews PE, Heilman RL, Mekeel KL, et al. Living donor kidney transplantation with multiple renal arteries in the laparoscopic era. *Urology*. 2011 May;77(5):1116-21. eng. Epub 20101208. doi:10.1016/j.urology.2010.07.503. Cited in: Pubmed; PMID 21145095.
74. Hsu TH, Su L, Ratner LE, Trock BJ, Kavoussi LR. Impact of renal artery multiplicity on outcomes of renal donors and recipients in laparoscopic donor nephrectomy. *Urology*. 2003 Feb;61(2):323-7. eng. doi:10.1016/s0090-4295(02)02124-6. Cited in: Pubmed; PMID 12597939.
75. Damiano G, Maione C, Maffongelli A, Ficarella S, Carmina L, Buscemi S, et al. Renal Allograft Compartment Syndrome: Is It Possible to Prevent? *Transplant Proc*. 2016 Mar;48(2):340-3. eng. doi:10.1016/j.transproceed.2015.12.051. Cited in: Pubmed; PMID 27109951.
76. Ball CG, Kirkpatrick AW, Yilmaz S, Monroy M, Nicolaou S, Salazar A. Renal allograft compartment syndrome: an underappreciated postoperative complication. *Am J Surg*. 2006 May;191(5):619-24. eng. doi:10.1016/j.amjsurg.2006.02.013. Cited in: Pubmed; PMID 16647348.
77. Khemchandani SI. Mesh hood fascial closure in renal allograft compartment syndrome in pediatric transplantation. *Urol J*. 2014 Mar 4;11(1):1335-7. eng. Epub 20140304. Cited in: Pubmed; PMID 24595948.
78. Richards SK, Lear PA, Huskisson L, Saleem MA, Morgan JD. Porcine dermal collagen graft in pediatric renal transplantation. *Pediatr Transplant*. 2005 Oct;9(5):627-9. eng. doi:10.1111/j.1399-3046.2005.00312.x. Cited in: Pubmed; PMID 16176421.

79. Pentlow A, Smart NJ, Richards SK, Inward CD, Morgan JD. The use of porcine dermal collagen implants in assisting abdominal wall closure of pediatric renal transplant recipients with donor size discrepancy. *Pediatr Transplant*. 2008 Feb;12(1):20-3. eng. Epub 20071213. doi:10.1111/j.1399-3046.2007.00824.x. Cited in: Pubmed; PMID 18086240.

80. Fitzgerald MP, Mollenhauer J, Brubaker L. The antigenicity of fascia lata allografts. *BJU Int*. 2000 Nov;86(7):826-8. eng. doi:10.1046/j.1464-410x.2000.00917.x. Cited in: Pubmed; PMID 11069408.

81. Wiebe C, Nickerson PW. Molecular Mismatch-the Renaissance of HLA in Kidney Transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2020 Sep;31(9):1922-1925. eng. Epub 20200806. doi:10.1681/asn.2020071011. Cited in: Pubmed; PMID 32868374.

7 Danksagung

Ich danke Thorsten Schlomm für die Möglichkeit der Habilitation.

Kurt Miller danke ich für die Überlassung des Arbeitsbereiches Kinderurologie, ein Arbeitsumfeld, in dem das Entstehen dieser Arbeit möglich war.

Ich danke Ricardo González, meinem verstorbenen langjährigen Mentor.

Ricardo, ich diskutiere in Gedanken immer noch mit dir.

Ich danke meinen Kolleginnen und Kollegen, die mir mit Rat und Tat zur Seite standen. Insbesondere danke ich Beatriz Bañuelos Marco, Dominik Müller, Julia Thumfart, Caroline Kempf, Sylvia Kramer, Tabea Schröder, Birgit Eylmann, Ursula Steiner, Tamara Geppert, Berenice Bergel, Diana Moldovan und Frank Friedersdorff.

Ich danke meinen Freundinnen und Freunden und meiner Familie, die mich unterstützt haben.

Ganz besonders danke ich meinen Töchtern Lucie und Noa, die viel Verständnis, Toleranz und Geduld für die Arbeit ihrer Mutter aufgebracht haben und weiterhin aufbringen.

8 Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern und Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

Berlin, den 26.03.2022

Anja Lingnau