

Aus der Medizinischen Klinik für Nephrologie und internistische
Intensivmedizin der Medizinischen Fakultät Charité –
Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Beeinträchtigung von erwachsenen Nierentransplantierten
durch verzögerte Transplantatfunktionsaufnahme (DGF)

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Mia Müller

aus Mostar, BiH

Datum der Promotion: 30.11.2023

Inhalt

Abkürzungsverzeichnis.....	1
Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	3
I. Abstract (english)	5
II. Abstract (deutsch).....	7
1. Einleitung	9
1.1 Chronische Nierenerkrankungen	9
1.2 Folgen der terminalen Niereninsuffizienz.....	10
1.3 Therapie der terminalen Niereninsuffizienz	11
1.4 Nierentransplantation.....	12
1.5 Transplantationsnachbehandlung	14
1.6 Komplikationen nach einer Nierentransplantation.....	15
1.7 Delayed Graft Function	17
1.8 Folgen einer DGF.....	20
1.9 Zielsetzung	21
2 Patienten und Methodik	22
2.1 Ein- und Ausschlusskriterien	22
2.2 Datenerhebung.....	23
2.3 Datenverwaltung	24
2.4 Erhobene Datenkategorien.....	24
2.5 Transplantations- und Patientendaten	24
2.6 DGF.....	24
2.7 Infekte	25
2.8 MACCE	26
2.9 Transplantatversagen	27
2.10 Nierenfunktion.....	27
2.11 Hospitalisierungen	27
2.12 Abstoßungen.....	28
2.13 Immunsuppression.....	28
2.14 Patientenalter	28
2.15 Statistische Datenauswertung	29
3 Ergebnisse	31
3.1 Patientenkollektiv	31
3.2 Risikofaktoren für eine DGF	33
3.3 Auswirkung einer DGF auf die Transplantatabstoßungen	34
3.4 Folgen einer DGF.....	38

3.4.1	Patienten- und Transplantatüberleben.....	38
3.4.2	DGF-Schweregrade und Outcomes.....	41
3.4.3	Auswirkung einer DGF bei Patienten über 65 Jahren	44
3.4.4	Auswirkungen einer DGF auf die Nierenfunktion	50
3.4.5	Auswirkung einer DGF auf die Hospitalisierungen.....	51
3.4.6	Auswirkung einer DGF auf Infektionen	54
3.4.7	Auswirkung einer DGF auf das Auftreten von MACCE	57
4	Diskussion	60
4.1	Risikofaktoren einer DGF	60
4.2	Einfluss einer DGF auf die Mortalität	62
4.3	Einfluss einer DGF auf das Transplantatversagen	64
4.4	Beeinträchtigung der Transplantatfunktion durch eine DGF	65
4.5	Einfluss einer DGF auf Infektionen und Hospitalisierungen.....	66
4.6	Effekte einer DGF auf das Auftreten von MACCE	68
4.7	Stärken und Limitationen der Studie	68
4.8	Schlussfolgerungen	69
5	Literaturverzeichnis.....	71
	Eidesstattliche Versicherung.....	76
	Lebenslauf Mia Müller	77
	Danksagung.....	79

Abkürzungsverzeichnis

ABMR	antibody mediated rejection (Antikörper vermittelte Abstoßungsreaktion)
ANOVA	analysis of variance (Varianzanalyse)
BKV	BK-Virus, ein Polyiomavirus
BMI	body mass index
BPAR	biopsy-proven acute rejection (durch Biopsie belegte akute Abstoßung)
BSI	blood stream infection (Blutstrominfektion)
CKD	chronic kidney disease (chronische Nierenkrankheit)
CKD-EPI	chronic kidney disease epidemiology collaboration
CMV	Cytomegalievirus
CNI	Calcineurin-Inhibitoren
CRBSI	catheter related bloodstream infection (Katheterassoziierte Blutstrominfektion)
DGF	delayed graft function (verzögerte Transplantatfunktion)
ECD	extended criteria donor (marginale Spender)
ESP	Europäisches Senioren Programm bei der Nierentransplantation
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
HD	Hämodialyse
HLA	humane Leukozytenantigene
IAI	intraabdominelle Infekte
IFTA	interstitielle Fibrose, tubuläre Atrophie
IQR	interquartile range (Interquartilsabstand)
IRI	ischämischer Reperfusionsschaden
KHK	koronare Herzkrankheit
MACCE	major adverse cardiovascular and cerebrovascular event (schwere kardiale und cerebrovaskuläre Ereignisse)
MDRD	modification of diet in renal disease (Änderung der Ernährung bei chronischer Nierenkrankheit)
MI	Myokardinfarkt
MMF	Mycophenolatmofetil
mTOR-Inhibitor	mammalian target of rapamycin inhibitor
NODAT	new onset of diabetes after transplantation (neu aufgetretener

	Diabetes nach Transplantation)
NoDGF	keine Delayed Graft Function
NSTEMI	nicht-ST-Hebungsinfarkt
OR	odds ratio
PD	Peritonealdialyse
SD	standard deviation (Standardabweichung)
STEMI	ST-Hebungsinfarkt
TAC	Tacrolimus
TCMR	T-cell-mediated rejection (T-Zell vermittelte Abstoßungsreaktion)
TPV	Transplantatversagen

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1: Verlauf der chronischen Nierenkrankheit[1].....	9
Abbildung 2: Vorteile und Nachteile einer Peritonealdialyse gegenüber der Hämodialyse [14].....	12
Abbildung 3: Anteil der Hauptdiagnosen bei Neuanschaffung auf die Warteliste für eine Nierentransplantation [18].....	13
Abbildung 4: Patientenkollektiv.....	23
Abbildung 5: MACCE-Definitionen, Abbildung modifiziert übernommen [64].....	27
Abbildung 6: Zeit bis zur bioptisch gesicherten Abstoßungsreaktion.....	35
Abbildung 7: Zeit bis zur bioptisch gesicherten Abstoßungsreaktion nach DGF-Schweregrad.....	36
Abbildung 8: Kaplan-Meier Analyse für das Patientenüberleben nach DGF- und BPAR-Gruppe, 10 Jahre.....	37
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Analyse des Transplantatversagens DGF- und BPAR-Gruppe, 10 Jahre.....	38
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Analyse für das Patientenüberleben nach DGF-Gruppe.....	39
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Analyse des Transplantatversagens nach DGF-Gruppe.....	40
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Analyse für das Patientenüberleben mit funktionierendem Transplantat nach DGF-Gruppe.....	41
Abbildung 13: Anteil DGF-Schweregrade.....	42
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Analyse für das Patientenüberleben nach DGF-Schweregrad.....	43
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Analyse des Transplantatversagens nach DGF-Schweregrad.....	44
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Analyse für das Patientenüberleben nach DGF- und Altersgruppe.....	45
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Analyse des Transplantatversagens nach DGF- und Altersgruppe.....	46
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Analyse für das Patientenüberleben nach DGF-Schweregrad, <65 Jahre, 10 Jahre.....	47
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Analyse für das Patientenüberleben nach DGF-Schweregrad, ≥65 Jahre, 10 Jahre.....	48
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Analyse des Transplantatversagens nach DGF-Schweregrad, <65 Jahre, 10 Jahre.....	49
Abbildung 21: Kaplan-Meier Analyse des Transplantatversagens nach DGF-Schweregrad, ≥65 Jahre, 10 Jahre.....	50

Abbildung 22: GFR-Verlauf nach DGF-Gruppe, imputed mit GFR=0 bei Transplantatversagen oder Tod.....	51
Abbildung 23: Zeit bis zur ersten Rehospitalisierung nach DGF	52
Abbildung 24: Zeit bis zur ersten Rehospitalisierung nach DGF-Schweregrad	53
Abbildung 25: Anteil der Infektionskategorien bei Patienten mit und ohne DGF	54
Abbildung 26: Anteil der Infektionsschweregrade bei Patienten mit und ohne DGF ..	55
Abbildung 27: Zeit bis zur ersten Infektion nach DGF	56
Abbildung 28: Zeit bis zur ersten Infektion nach DGF-Schweregrad.....	57
Abbildung 29: Anteil der MACCE-Kategorien bei den Patienten mit und ohne DGF .	58
Abbildung 30: Zeit bis zur ersten MACCE nach DGF	58
Abbildung 31: Zeit bis zum ersten MACCE nach DGF-Schweregrad	59

Tabelle 1: Risikofaktoren für das Auftreten der DGF, Tabelle modifiziert übernommen [54]	19
Tabelle 2: DGF-Schweregrade	25
Tabelle 3: Infektionsschweregrade	26
Tabelle 4: Gruppeneinteilung nach BPAR und DGF	28
Tabelle 5: Gruppeneinteilung nach DGF und Alter	29
Tabelle 6: Spender- und Empfängermerkmale nach DGF-Gruppe	32
Tabelle 7: Risikofaktoren für das Auftreten einer DGF	34
Tabelle 8: BPAR nach DGF-Schweregrad.....	34
Tabelle 9: Durchschnittliche GFR nach DGF, 5 Jahre	50

I. Abstract (english)

Worldwide, the number of people with chronic kidney disease, and consequently with kidney failure, is rising. The treatment of kidney failure consists of kidney replacement therapy or depending on availability and eligibility kidney transplantation. Although the outcomes of a kidney transplantation have improved over time, kidney transplantation is still associated with adverse complications. One of these complications is delayed graft function (DGF). In literature, the incidence of DGF ranges from 21-70% and its effect on outcomes post-kidney-transplantation has been discussed for a long period of time. In this single centre study, 627 adult, cadaveric kidney-transplant recipients were included to explore the effects of DGF on short- and long-term outcomes. The significance of occurrence of mortality, graft failure, kidney function, biopsy proven rejections (BPAR), MACCE, hospitalisation and infections were investigated in different DGF and age groups.

The overall incidence of DGF was 55,7 %. Prolonged cold ischemia time, higher donor creatinine, previous kidney transplants, biopsy proven rejections and longer time on dialysis were identified as risk factors for occurrence of DGF. Patients with DGF had higher mortality (29,2 % vs. 16,5 %, $p < 0,001$) and graft failure rates (18,9 % vs. 7,9 %, $p < 0,001$) after 10 years. The mortality and graft failure rates were higher the longer DGF lasted. The outcomes of DGF were more pronounced in patients ≥ 65 years of age. The graft failure rates increased from 14,8 % to 33,9 %, $p < 0,001$ and mortality from 35,8 % to 52,2 %, $p < 0,001$ if DGF occurred. The DGF rates in both age groups (< 65 and ≥ 65 years) were not significantly different. Patients with DGF had to stay longer in the hospital after transplantation (20 vs 13 days, $p < 0,001$), they were more often hospitalised (5 vs. 4 times, $p = 0,008$), had more infections (4,6 vs. 3,9, $p = 0,038$), a higher rate of severe infections (32,4 % vs. 44,3 %), and more infections needing hospital treatment (2,6 vs 1,8, $p = 0,003$). DGF severity showed a dose depending effect on hospitalisation and infectious outcomes. Patients having a DGF had a higher rate of BPAR (38,7 % vs. 14,4 %, $p < 0,001$), especially if having prolonged DGF (DGF > 20 days, 50 % BPAR). DGF patients showed constantly lower glomerular filtration rate (GFR) over 5 years, with a mean GFR of 27,7 ml/min/1.73m² vs. 40,6 ml/min/1.73m², $p < 0,001$ after 5 years.

These results implicate long-lasting adverse effects of DGF after kidney transplantation. Thus, it is crucial to learn more about the prevention of DGF, especially in high-risk groups, such as elderly patients.

II. Abstract (deutsch)

Weltweit nimmt die Zahl der Patienten mit einer chronischen Nierenkrankheit und dementsprechend auch die Zahl der Patienten mit Nierenversagen mit Notwendigkeit zur Nierenersatztherapie stetig zu. Die bisher einzige kurative Behandlung des Nierenversagens ist eine Nierentransplantation, wenn die Patienten dafür geeignet sind bzw. diese Option zur Verfügung steht. Nierentransplantationen sind in den letzten Jahrzehnten durch die neuartige Immunsuppression und moderne Operationstechniken immer erfolgreicher geworden. Trotzdem ist eine Nierentransplantation auch heute noch mit Komplikationen verbunden. Dazu zählt auch die verzögerte Transplantatfunktionsaufnahme (delayed graft function - DGF), zu der es in 21-70 % der Transplantationen kommt und die potenziell mit negativen Effekten für das Transplantat einhergeht.

In dieser Single-Center-Studie wurden 627 erwachsene Nierentransplantierte, die zwischen 2005 und 2015 eine Kadavernierentransplantation erhalten haben, eingeschlossen. Es wurden DGF-Schweregrad, Risikofaktoren für das Auftreten einer DGF, sowie die Kurz- und Langzeitfolgen einer DGF untersucht.

Die DGF-Rate betrug 55,7 %. Als Risikofaktoren für das Auftreten einer DGF wurden höheres Spenderkreatinin, Vortransplantationen, längere Zeit an der Dialyse, längere kalte Ischämiezeit, sowie das Auftreten von bioptisch gesicherten Abstoßungsreaktionen (BPAR) identifiziert. Am Ende des Beobachtungszeitraumes war das Überleben der Gruppe ohne DGF (NoDGF) deutlich höher als in der DGF Gruppe (79,5 % vs. 62,8 %, $p < 0,001$). Weiterhin zeigte sich unter den Patienten mit einer DGF eine höhere Rate an Transplantatversagen (TPV) (18,9 % vs. 7,9 %, $p < 0,001$). Es konnte ein Dosis-abhängiger Effekt der DGF-Dauer auf die Sterblichkeit und das Transplantatversagen festgestellt werden. Bezüglich des Alters war die DGF-Inzidenz der zwei Altersgruppen (über und unter 65 Jahre) ähnlich. Jedoch hatten die ≥ 65 -Jährigen mit einer DGF besonders hohe Komplikationsraten: die TPV-Raten waren höher (33,9 % vs. 11,5 %, $p < 0,001$) und auch die Mortalitätsraten zeigten sich beim Auftreten einer DGF negativ beeinflusst (35,8 % vs. 52,2 %, $p < 0,001$). Die Patienten mit einer DGF wurden häufiger hospitalisiert, verbrachten insgesamt mehr Zeit im Krankenhaus, wurden häufiger aufgrund von Infekten hospitalisiert, hatten insgesamt mehr Infekte und einen höheren Anteil an schweren Infektionen. Insgesamt zeigte sich bei den DGF-Patienten eine höhere BPAR-Rate (38,7 % vs. 14,4 %,

p<0,001), sowie eine höhere BPAR-Rate bei prolongierter DGF-Dauer (13 % beim DGF Schweregrad 1 und 50 % beim DGF Schweregrad 4). Die glomeruläre Filtrationsrate war bei den DGF-Patienten auch 5 Jahre nach der Transplantation niedriger als bei den NoDGF-Patienten (27,7 ml/min/1.73m² vs. 40,6 ml/min/1.73m², p<0,001).

Dies zeigt, dass die DGF mit negativen Effekten im Kurz- und Langzeitverlauf verbunden ist. Die Entwicklung effektiver Präventionsstrategien für die DGF ist notwendig, besonders für die Patientengruppen mit erhöhtem Risiko für das Auftreten einer DGF.

1. Einleitung

1.1 Chronische Nierenerkrankungen

Chronische Nierenkrankheiten (CKD) sind eine heterogene Gruppe von Störungen, die mit einer strukturellen Veränderung und einer Funktionseinschränkung der Niere einhergehen. Das Erkrankungsausmaß hängt von der Pathologie und dem Progressionsgrad ab. Definiert wird die Erkrankungsgruppe über eine mindestens 3 Monate bestehende eingeschränkte Nierenfunktion, die durch eine reduzierte glomeruläre Filtrationsrate (GFR) erfasst wird, oder über eine strukturelle Nierenschädigung, die sich z.B. durch eine Albuminurie zeigen kann. Patienten mit einer chronischen Nierenkrankheit benötigen eine umfassende und langfristige Betreuung durch mehrere Spezialisten, um ihre Erkrankung zu überwachen und das Outcome durch Präventions- und Früherkennungsmaßnahmen zu verbessern. Die Krankheit verläuft chronisch und kann im Nierenversagen enden (Abbildung 1) [1].

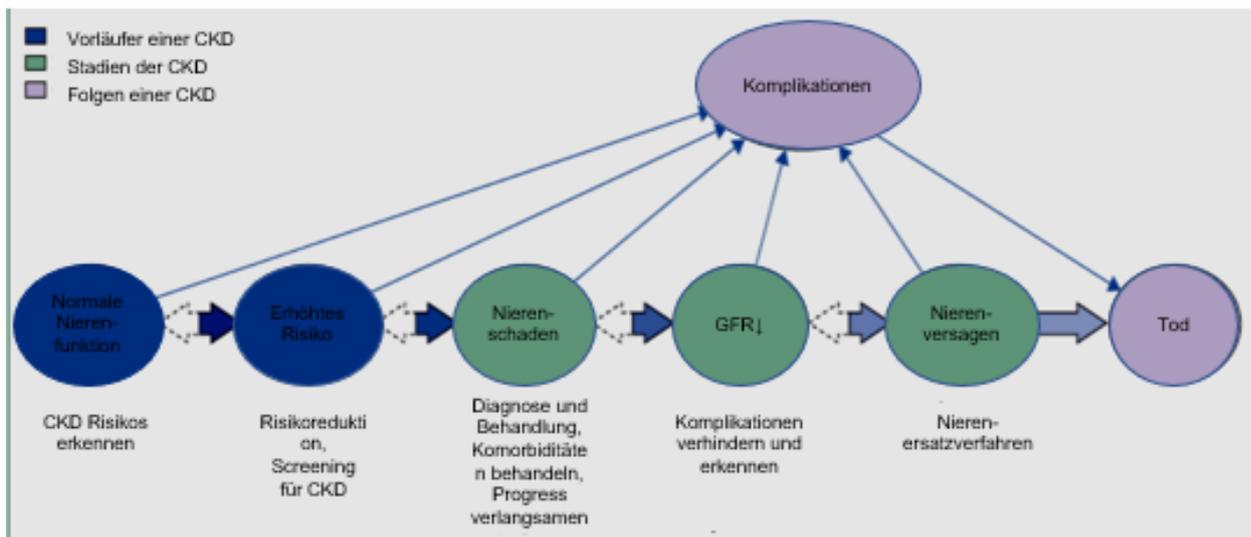


Abbildung 1: Verlauf der chronischen Nierenkrankheit[1]

Im Endstadium der chronischen Nierenkrankheit steigt die Mortalität der Patienten auf das zehnfache bis zwanzigfache der Normalbevölkerung an. Die Zahl an Patienten im Endstadium der chronischen Nierenkrankheit nimmt weltweit stetig zu [2]; aktuell sind 8-16 % der weltweiten Bevölkerung von einer chronischen Niereninsuffizienz betroffen [3]. Da die CKD mit zunehmendem Alter immer häufiger auftritt und das Durchschnittsalter der Bevölkerung der westlichen Länder kontinuierlich höher wird, steigt auch die Zahl der

Patienten mit CKD an, was auch in höheren Ausgaben im Gesundheitssystem für die Behandlungskosten resultiert. Es wird erwartet, dass die CKD-Rate in den nächsten Jahren insbesondere durch die Zunahme der Prävalenz von Diabetes mellitus Typ II weiter ansteigen wird [4]. Laut einer Umfrage der „Quasi Niere“ [5] im Jahr 2006 sind die häufigsten Ursachen für ein terminales Nierenversagen in Deutschland (bezogen auf Dialysepatienten) Diabetes mellitus (28 %), Glomerulonephritis (19 %), vaskuläre Nephropathie (17 %), interstitielle Nephritis (12 %), Zystennierenkrankheit (7 %), Systemerkrankungen (3 %) und kongenitale Ursachen (1 %); bei 10 % der Patienten war die Genese unbekannt [5].

1.2 Folgen der terminalen Niereninsuffizienz

Eine eingeschränkte Nierenfunktion ist mit verschiedenen Komorbiditäten verbunden. Eine der häufigsten Folgen der CKD ist die renale Anämie, die mit Symptomen wie Müdigkeit, kognitiver und körperlicher Leistungsabnahme, sowie mit Störungen der Immunfunktion einhergeht. Daher ist die rechtzeitige Therapie mit Erythropoetin bei Patienten mit chronischer Nierenfunktionseinschränkung wichtig, um eine Anämie zu verhindern [6].

Weiterhin kommt es bei abnehmender Nierenfunktion zu einer Hyperphosphatämie, da die Niere für die Phosphatelimination verantwortlich ist. Durch die Interaktion von Phosphat und Parathormon kommt es zu einem Abbau von Knochensubstanz, die sich später klinisch als Osteoporose manifestieren kann. Um die Folgen eines hohen Phosphatspiegels zu verhindern, kommen therapeutisch phosphatbindende Medikamente oder Dialyse zum Einsatz [7].

Zudem ist die Niere für die Ausscheidung harnpflichtiger Substanzen verantwortlich. Bei einer deutlich reduzierten Nierenfunktion kommt es dementsprechend zu einer Retention harnpflichtiger Substanzen im Blut [8]. Diese Urämietoxine tragen zu Anämie, Bluthochdruck, Insulinresistenz, Juckreiz und Müdigkeit bei. Eine klinisch manifeste Urämie zeigt sich oft in gastro-intestinalen Beschwerden, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust bis hin zum urämischen Koma [9].

Beim Nierenversagen besteht die Therapie in einer Nierenersatztherapie. Als Möglichkeiten bestehen hierfür eine der Dialysetherapieformen oder eine Nierentransplantation [10]. Der Zeitpunkt des Dialysebeginns wird meistens durch die klinische Symptomatik bestimmt. Wenn die medikamentöse Therapie die Urämiezeichen,

metabolischen Folgen einer eingeschränkten Nierenfunktion und eine systemische Volumenüberladung nicht mehr verhindern kann, muss die Einleitung einer Nierenersatztherapie erwogen werden [11].

1.3 Therapie der terminalen Niereninsuffizienz

Die zwei am häufigsten angewandten Dialyseformen sind die Häm- und die Peritonealdialyse [10]. In Deutschland lag im Jahr 2017 der Anteil der Patienten mit Hämodialyse (HD) bei 93,1 % und derer mit Peritonealdialyse (PD) bei 6,9 % [12]. Bei der Hämodialyse werden die harnpflichtigen Substanzen durch den Einsatz einer semipermeablen Membran aus dem Blut gefiltert [13]. Die Hämodialyse wird drei Mal pro Woche in dafür spezialisierten Zentren durchgeführt. Bei einer Peritonealdialyse dient das Peritoneum als Filtermembran. Mittels eines intraabdominellen Katheters wird das Dialysat mit gefilterten Toxinen ausgetauscht. Das Dialysat ist eine Flüssigkeit, die die harnpflichtigen Toxine nach der Filtration durch das Peritoneum enthält. Beide Verfahren eignen sich als Nierenersatztherapie, jedoch gibt es Unterschiede in der Wirkweise und der Durchführung. Die Peritonealdialyse ist mit einem besseren Erhalt der Nierenrestfunktion assoziiert, jedoch ist bei manchen Patienten die Volumenregulation stark von der Restdiurese abhängig. Zudem sind die Patienten vom Dialysezentrum unabhängig und durch die kontinuierliche Dialyse gibt es weniger Schwankungen im Plasmavolumen und den Elektrolyten. Bei der Hämodialyse wird ein Gefäßzugang benötigt, der für die Patienten häufig mit einer hämodynamischen Belastung verbunden ist. Infektiöse Ereignisse kommen bei der Peritonealdialyse aufgrund von leichterem Keimzugang durch den Katheter häufiger vor. In der Tabelle 1 sind die Vor- und Nachteile einer Peritonealdialyse gegenüber der Hämodialyse dargestellt [14].

-
- Vorteile
- Geringe Veränderungen von Plasmavolumen und Elektrolyten durch kontinuierliche Behandlung
 - Flexibilität und Unabhängigkeit von einem Dialysezentrum
 - Keine hämodynamische Belastung, da kein Shunt erforderlich
 - Erhalt potentieller Shuntvenen für eine spätere Hämodialyse
 - Geringerer Erythropoietinbedarf als an der Hämodialyse
 - Kein erhöhtes Hepatitisrisiko
 - Besserer Erhalt der Nierenrestfunktion
 - Geringere Inzidenz der verzögerten Transplantatfunktion nach Nierentransplantation
- Nachteile
- Notwendigkeit von 4–5 Wechseln pro Tag (kein freier Tag) oder Cyclertherapie jede Nacht (über 8–9 Stunden)
 - Therapie wird „mit nach Hause genommen“, ständige Konfrontation mit der Dialyse
 - Probleme mit dem „body image“ durch Zunahme des Bauchumfanges und den Katheter
 - Mechanische (Hernien, Katheterfehlfunktion) und infektiöse (Peritonitis, Exit site- und Tunnelinfektion) Komplikationen
-

Abbildung 2: Vorteile und Nachteile einer Peritonealdialyse gegenüber der Hämodialyse [14]

1.4 Nierentransplantation

Die Transplantation gilt als Standardtherapie des Nierenversagens für Patienten ohne Kontraindikationen für eine Nierentransplantation. Sie ist die beste Nierenersatztherapie im Hinblick auf die Sterblichkeit im Langzeitverlauf und zeigt zudem positive ökonomische Aspekte [15]. Grundsätzlich wird zwischen einer präemptiven Nierentransplantation ohne vorheriger Dialysebehandlung und einer Transplantation nach begonnener Nierenersatztherapie unterschieden [16]. Bei dem Spenderorgan unterscheidet man zwischen einer Lebendspende und einer Verstorbenenspende, bei der die Niere einem Organspender mit irreversiblen Hirnfunktionsausfall entnommen wird [17]. In Deutschland erhielten im Jahr 2015 2195 Menschen ein Nierentransplantat, wobei allerdings insgesamt 7781 Patienten auf der Warteliste standen [18]. Die häufigsten Diagnosen, die zu einer Neuanmeldung auf der Warteliste geführt haben, sind: CKD, zystische Nierenkrankheit, chronisches nephritisches Syndrom und Typ I Diabetes mellitus. Genaue Zahlen sind der Abbildung 3 zu entnehmen [18].

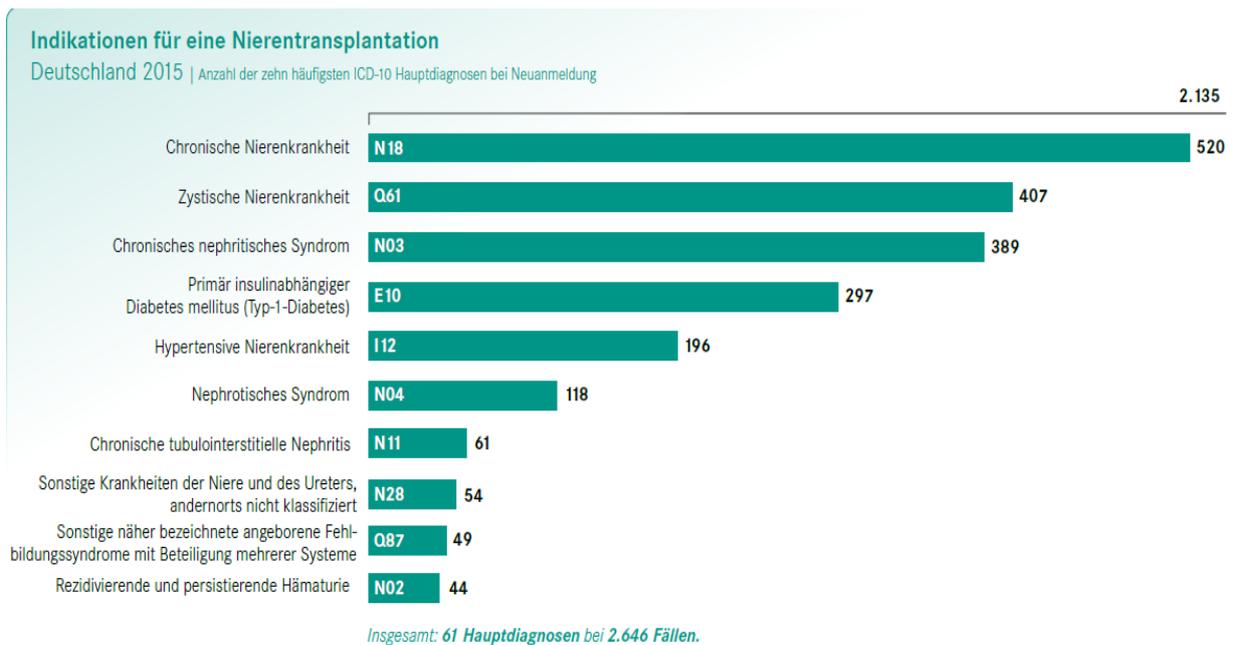


Abbildung 3: Anteil der Hauptdiagnosen bei Neuanmeldung auf die Warteliste für eine Nierentransplantation [18]

Da die Anzahl der Menschen, die auf eine Spenderniere warten, viel höher ist als die Zahl der gespendeten Organe, gibt es bei der Organvergabe ein streng geregeltes Vorgehen: Die Anmeldung auf die Warteliste erfolgt durch ein Transplantationszentrum; die behandelnden Spezialisten aus dem Transplantationszentrum müssen die Notwendigkeit einer Nierentransplantation und die Transplantationsfähigkeit des Patienten medizinisch begründen. Die Organvergabe erfolgt anhand eines Punktesystems, nach dem sich dementsprechend auch die Reihenfolge der Patienten auf der Warteliste richtet. Die Punkte werden laut Leitlinie für die Wartezeit, besondere Dringlichkeit, Kompatibilität der humanen Leukozytenantigene (HLA), geringere örtliche Entfernung von Spenderorgan zu Empfänger und für pädiatrischen Patienten vergeben. Die Wartezeit beginnt mit dem ersten Tag der Dialyse [19]. Auch die HLA-Kompatibilität wird stark gewertet, da HLA menschliche Leukozytenantigene sind, die bei der Ausbildung der Abstoßungsreaktionen beteiligt sind. Wenn die HLA-Merkmale des Spenders und Empfängers nicht kompatibel sind, kann es bei dem Empfänger zur Ausbildung der Antikörper gegen das Transplantat kommen, was zur Abstoßungsreaktion führen und die Transplantatfunktion einschränken kann [20].

1.5 Transplantationsnachbehandlung

Am Anfang wurden Nierentransplantationen nur zwischen genetisch identischen Spendern und Empfängern durchgeführt. Die ersten Versuche einer allogenen Nierentransplantation, d.h. zwischen zwei Individuen einer Spezies, scheiterten an der damals unbekanntem immunologisch vermittelten Organabstoßung [21]. Der erste Versuch einer Transplantationsnachbehandlung mit immunsuppressivem Effekt bestand in einer Ganzkörperbestrahlung, die sich aufgrund ihrer schweren Komplikationen nicht durchgesetzt hat. In den 1960er Jahren kam dann Azathioprin auf den Markt, das in Kombination mit Prednisolon als Immuntherapie zur Behandlung der Immunreaktion post transplantationem eingesetzt wurde. Trotzdem waren die Erfolgsraten einer Nierentransplantation unter dieser Therapie mit 50 % im ersten Jahr eher gering, und die Mortalität mit 10-20 % noch sehr hoch. In den 1980er Jahren veränderten sich die Erfolgsraten dann erheblich, u.a. durch die Einführung von Cyclosporin als ersten Calcineurininhibitor (CNI), der das Outcome stark verbesserte. In den 1990er Jahren wurde ein weiterer Calcineurininhibitor - Tacrolimus (TAC) - zugelassen [22].

Calcineurininhibitoren lösen häufig eine akute und chronische Nephrotoxizität aus. Sowohl Cyclosporin als auch TAC schädigen spezifische Nierenkompartimente, was in einer Funktionseinschränkung des Allografts resultieren kann [23]. Es gibt Hinweise, dass Patienten unter TAC ein höheres Risiko für die Entwicklung eines new onset diabetes after transplant (NODAT), eines nach der Transplantation neu auftretendem Diabetes, haben, als Patienten, die mit Cyclosporin behandelt werden [24]. Weiterhin zeigt sich bei Patienten mit einer Immunsuppression durch Cyclosporin eine Tendenz zur Hyperurikämie [25] und eine höhere Rate an Hirsutismus, Hyperlipidämie und opportunistischen Infekten, wie CMV und BKV [26]. Im Vergleich zu Cyclosporin waren bei Patienten mit einer Immunsuppression durch Tacrolimus niedrigere Abstoßungsraten nachweisbar [27].

Ungefähr zur gleichen Zeit wie Tacrolimus kam auch Mycophenolat Mofetil (MMF) (Cellcept) auf den Markt. Wie Tacrolimus bewirkt dieses Medikament in Kombination mit einem Calcineurininhibitor eine niedrigere Rate der akuten Abstoßung. Als Nebenwirkungen von Mycophenolat können eine Leukozytopenie, ein erhöhtes Infektionsrisiko (besonders für CMV), eine Anämie, eine Thrombozytopenie, sowie gastrointestinale Symptomatik wie Diarrhoen auftreten [28].

Als weitere immunsuppressive Medikamente werden heute die Inhibitoren des „mammalian target of rapamycin“ (mTOR-Inhibitoren) Sirolimus und Everolimus eingesetzt. Aufgrund ihres Nebenwirkungsspektrums (Dyslipidämie, Anämie, Lymphozelenbildung, Wundheilungsstörungen und Leukozytopenie oder Thrombozytopenie) bleiben diese nur wenigen Patienten vorbehalten. Bei Sirolimus ist das Risiko für Leukopenie und Trombozytopenie höher als bei Calcineurin-Inhibitoren (CNI) [24].

Im Jahr 2011 wurde Belatacept als weitere Möglichkeit der Immunsuppression zugelassen. Es handelt sich um einen CD80/86 CD28-Co-Stimulationshemmer [29]. In den ersten klinischen Studien zeigte Belatacept im Gegensatz zu Calcineurininhibitoren keine Nephrotoxizität und höhere Überlebensraten von Patienten und Transplantat [30]. Auch Infektionen und metabolische Folgen einer Immunsuppression (wie Hypertonie, Diabetes) waren unter Belatacept nicht häufiger als unter Calcineurininhibitoren [31].

Der aktuelle Standard der Immunsuppression nach Nierentransplantation besteht aus einer Induktionstherapie mit einem Lymphozytendepotionsmittel (Antithymocytenglobulin) oder einem Interleukin-2-Rezeptor-Antagonist (Basiliximab). Es folgt eine Erhaltungstherapie: Aktuell wird standardmäßig Tacrolimus eingesetzt, da es insgesamt ein besseres Wirkungsprofil mit weniger akuten Abstoßungen und Nebenwirkungen hat. Zusätzlich wird meistens Mycophenolat eingesetzt, da es in Studien zu einer signifikanten Reduktion der Abstoßungsraten führt (im Gegensatz zu früher verwendeten Azathioprin). Als drittes Medikament in der immunsuppressiven Therapie wird Prednisolon eingesetzt; die Dosis wird jedoch über die Zeit so weit wie möglich reduziert, da Prednisolon, besonders in höheren Dosierungen, mit einer Vielzahl von Nebenwirkungen verbunden ist (Diabetes, Osteoporose, Bluthochdruck und Dyslipidämie) [32, 33].

1.6 Komplikationen nach einer Nierentransplantation

Die häufigsten Komplikationen im ersten Jahr nach einer Nierentransplantation sind Infektionen: Mehr als 80 % der Patienten haben eine oder mehrere Infektionen unter ausgeprägter Immunsuppression. Vaskuläre Komplikationen sind mit einer Inzidenz von 10 % zwar nicht die häufigste Komplikation, aber häufig mit einer postoperativen Transplantatdysfunktion und erhöhten Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko verbunden. Zu den vaskulären Ereignissen zählt die arterielle Stenose des Transplantats, die in der

frühen postoperativen Phase auftreten kann, arteriovenöse Fisteln und venöse Thrombosen. Zusätzlich zu vaskulären Komplikationen kommen noch Flüssigkeitsansammlungen im Operationsbereich und um das Transplantat, urologische Komplikationen wie Urinome, Harnleiterobstruktionen und Narbenhernien vor. Als Folge der Immunsuppression ist das Risiko für Tumore, wie z.B. Kaposi-Sarkom, Hautkrebs, Lippenkrebs und Lymphome, erhöht [23].

Verschiedene postoperative Komplikationen können zu einer eingeschränkten Transplantatfunktion führen. Dazu gehören die akute Tubulusnekrose, Transplantatabstoßung (hyperakut, akut oder chronisch) und medikamentöse Nephrotoxizität [23]. Seit der Einführung der CNIs zur Nachbehandlung einer Nierentransplantation in den 1980er Jahren ist die 1-Jahres-Überlebensrate von Nierentransplantaten von 60 % auf >90/95 % gestiegen [34].

Eine der schwersten Komplikationen nach einer Nierentransplantation ist die akute Transplantatabstoßung [34]. Abstoßungen sind gegen das Transplantat gerichtete Immunreaktionen; es wird zwischen einer T-Zell (T-cell-mediated rejection - TCMR) und einer Antikörper vermittelten Abstoßungsreaktion (Antibody-mediated rejection - ABMR) unterschieden [35]. Die Abstoßungen sind mit einer Funktionsabnahme, Nierenschädigungen und einem späteren Transplantatverlust verbunden [36]. Das Risiko für die Ausbildung der donorspezifischen Antikörper ist bei einer höheren HLA-Übereinstimmung geringer [37]. Durch die schädlichen Einwirkungen und die daraus resultierende Inflammation kommt es im Zeitverlauf zu einer zunehmenden, hauptsächlich durch Kollagenablagerungen verursachten, interstitiellen Fibrose (IF) der Niere. Die IF ist häufig mit einer tubulären Atrophie (TA) verbunden - dabei kommt es zum Verlust der spezifischen Transportfunktionen und einer Dilatation und Atrophie der Tubuli. Wegen des häufigen gemeinsamen Auftretens werden diese beiden Befunde zusammen als IFTA bezeichnet [38]. IFTA wird histologisch nachgewiesen und ist ein prädiktiver Marker für das Langzeitüberleben vom Allograft [39].

Als Langzeitüberleben wird meistens ein Zeitraum von mehr als 5 Jahre angegeben und hat sich in den letzten Jahren nur wenig verändert. Als Transplantatverlust wird der Tod des Empfängers mit funktionierendem Allograft oder ein Funktionsverlust des Transplantats gewertet. Nach 5 Jahren haben ca. 77% der Empfänger ein funktionierendes Allograft bzw. sinkt die Rate nach 10 Jahren auf ca. 56%. Das Langzeitüberleben wird von verschiedenen Faktoren beeinflusst. Eine Lebendspende ist generell mit besserem Langzeitüberleben des Allografts verbunden, da die

Prätransplantationsdiagnostik der Spenderniere besser erfolgen kann, die kalte Ischämiezeit viel kürzer als bei einer Kadaverspende ist und keine Nierenschädigung durch ein mit irreversibler Hirnschädigung verbundenem Zytokinsturmsyndrom vorliegt. Ein höheres Empfängeralter ist mit einer niedrigeren Langzeitüberlebensrate assoziiert: Bei Empfängern älter als 65 Jahre lag die 5-Jahres-Überlebensrate des Allografts bei 67,2%, im Gegensatz zu 80,1% bei Patienten die jünger als 65 Jahre sind. Die Rekurrenz der Primärerkrankung im Nierentransplantat ist die dritthäufigste Ursache für einen Allograftverlust im Langzeitverlauf. Besonders häufig kommt ein Wiederauftreten der Primärerkrankung bei metabolischen Erkrankungen und verschiedenen Glomerulonephritiden vor. Ein weiterer wichtiger Faktor für das Langzeitüberleben des Allografts ist die HLA-Kompatibilität des Spenders und Empfängers. Eine bessere Übereinstimmung resultiert in einer niedrigeren Dosis an Immunsuppressiva und dadurch verbundenen Komorbiditäten. Andere Komorbiditäten, wie zum Beispiel kardiovaskuläre Erkrankungen des Empfängers, senken die Langzeitüberlebensrate zusätzlich [37].

1.7 Delayed Graft Function

Bei der verzögerten Funktionsaufnahme des Transplantats, der „delayed graft function“ (DGF) handelt es sich um eine der häufigen Komplikationen nach Nierentransplantation. Für die Häufigkeit der DGF gibt es in der Literatur unterschiedliche Angaben. Aus amerikanischen Kohorten wurden Häufigkeiten um 21%, in der deutschen Transplantationspopulation um 30-49% und in Brasilien bis zu 60-70% berichtet [4, 15, 40-48]. Die DGF wird im Allgemeinen als Dialysebedarf in den ersten 7 Tagen nach Transplantation definiert [49], jedoch stellt die DGF eine pathophysiologisch heterogene Entität dar, deren klinische Konsequenzen ebenso unterschiedlich sein können. Daher wurden mehr als 18 weitere Definitionen innerhalb von Studien oder Prognoseabschätzungen entwickelt, um dieser Heterogenität gerecht zu werden. Keine dieser Definitionen hat sich jedoch bislang durchgesetzt [50]. Mallon et al. untersuchten 10 verschiedene DGF-Definitionen auf Unterschiede, darunter auch die Notwendigkeit der Dialyse in der ersten Woche nach Transplantation. Obwohl sich je nach Definition eine unterschiedliche DGF-Rate zeigte, waren die Outcomes zwischen den Gruppen nicht signifikant unterschiedlich [51].

Die DGF entsteht meistens im Rahmen eines ischämischen Reperfusionsschadens (IRI), der häufiger bei Kadavernierenspenden vorkommt. Die Nierenschädigung beginnt schon im Körper des hirntoten Spenders, denn durch die generelle Hypotonie mit Kreislaufzentralisierung während des akuten (tödlichen) Ereignisses, die eine bessere Hirnperfusion ermöglichen soll, kommt es zu einer Minderdurchblutung der Niere. Die dann ausgeschütteten inflammatorischen Proteine im Körper verschlechtern die Nierendurchblutung zusätzlich. Bei der Organentnahme kann es zusätzlich zu mechanischen Verletzungen kommen. Die kalte Ischämie nach der Organentnahme verursacht durch Sauerstoff- und Nährstoffmangel weitere Gewebeerletzungen im Nierentransplantat. Die anschließende Wiederperfusion führt dann zu einer verstärkten Entzündung im Transplantat [52].

Unabhängig von der IRI gibt es weitere Risikofaktoren, die mit dem gehäuften Auftreten von DGF verbunden sind. Neben dem Hirntot des Spenders, tritt die DGF auch beim Spenderalter über 55 Jahre häufiger auf. Weiterhin stellt die kalte Ischämiezeit des Organs auch ein Risikofaktor für DGF dar: bei einer kalten Ischämiezeit von 6h ist das Risiko für eine DGF um 23% erhöht und steigt bei längeren Ischämiezeiten weiter an. Die Merkmale des Organempfängers können auch mit einem erhöhten DGF-Risiko verbunden sein: Eine Hypovolämie zum Transplantationszeitpunkt, sowie eine intraoperative Albumingabe steigern beide das Risiko für eine DGF. Auch die Dialysemodalität des Empfängers vor der Transplantation scheint Einfluss auf das Auftreten einer DGF zu haben; so werden bei PD-Patienten niedrigere DGF-Raten beobachtet. Renale Thrombosen sind eine weitere Ursache für die Beeinträchtigung der postoperativen Nierenfunktion, die sich als DGF manifestieren kann. Weiterhin zählen als Risikofaktoren für eine DGF auch eine Anurie oder Oligurie vor der Transplantation, mehrere Nierentransplantationen in der Vorgeschichte, niedriger perioperativer diastolischer Blutdruck, postoperative Obstruktionen oder Leckage und CNI-Nephrotoxizität [53]. Eine Übersicht der Risikofaktoren findet sich in Tabelle 1.

Risikofaktoren für das Auftreten einer DGF
<u>Beschaffung</u>
- Kadavernierenspenden
- Inotropische Spenderunterstützung
- Kalte Aufbewahrung
- Dauer der kalten Ischämiezeit
<u>Spender</u>
- Alter >55 Jahre
- Marginale Transplantate von Spendern mit Risikofaktoren
<u>Empfänger</u>
<i>Prärenal</i>
- Hypovolämie des Empfängers
- Intraoperative Albumingabe
- Nächtliche Hämodialyse
- HD mit Ultrafiltration in 24h vor der Transplantation
- Gewicht des Spenders oder Empfängers
- Vortransplantationen
<i>Renal</i>
- Angeborene Thrombophilie
- Faktor-V-Leiden
- OKT3 monoklonale Antikörpertherapie
- Antiphospholipid-Antikörper
- Bestehende Antikörper gegen Spenderantigene
- Akute Tubulusnekrose
- Ciclosporin Nephrotoxizität
<i>Postrenal</i>
- Leakage
- Uretrale Obstruktion

Tabelle 1: Risikofaktoren für das Auftreten der DGF, Tabelle modifiziert übernommen [53]

Diese Risikofaktoren wurden in weiteren Studien bestätigt [43, 54, 55]. Demnach zeigten sich in der Studie von Hetzel et al. Spenderalter, kalte Ischämiezeit und Organentfernung als signifikante Risikofaktoren für eine DGF [43]. Bei Ojo et al. zeigten sich kalte Ischämiezeit, Spenderalter und afroamerikanische Ethnie des Empfängers als

Risikofaktoren für das Auftreten einer DGF [54]. Die Studie von de Sandes-Freitas et al. hat Retransplantation, Spenderalter, kalte Ischämiezeit, finales Kreatinin und CNI-basierte Immunsuppression als Risikofaktoren für eine DGF identifiziert [55].

1.8 Folgen einer DGF

Welchen Einfluss die DGF auf das Outcome von Patienten hat, wird kontrovers diskutiert. Einige Studien zeigten einen Zusammenhang zwischen DGF und schlechteren Kurz- und Langzeit-Outcomes bei Patienten nach einer Nierentransplantation. In vielen Studien wurde die DGF mit einer höheren TPV-(Transplantatversagen)-Rate in Verbindung gebracht [33, 47, 48, 50], jedoch gibt es auch Studien, die diesen Zusammenhang widerlegten [41, 56]; in diesen beiden Studien wurde ein Zusammenhang zwischen DGF und schlechteren Outcomes nur beim gleichzeitigen Auftreten einer akuten Abstoßung festgestellt [41, 56]. Ob sich die DGF auf die Mortalität auswirkt, wurde in den Studien nicht eindeutig belegt. Es gibt Hinweise, dass das Auftreten einer DGF mit einer höheren Mortalität einhergeht [47], jedoch konnte dies in der Mehrzahl der Studien nicht bestätigt werden [33, 48, 50, 56]. In den meisten Studien wurde ein Zusammenhang zwischen einer DGF und akuten Abstoßungen festgestellt [33, 50, 54, 57]; häufig wird auch das gemeinsame Auftreten einer DGF und Abstoßung als Ursache für die schlechteren Outcomes der DGF-Patienten gewertet [41, 56]. Ojo et al. verglichen in ihrer Studie die Effekte der DGF und akuter Abstoßung auf das Transplantatversagen. Am meisten beeinträchtigt waren die Patienten, die gleichzeitig eine akute Abstoßung und DGF hatten - der Effekt der DGF auf das TPV war mit dem Effekt der akuten Abstoßung vergleichbar. Insgesamt waren in seiner Studie die Patienten mit einer DGF häufiger von einer akuten Abstoßung betroffen [54]. In Bezug auf die Nierenfunktion konnten in den Studien heterogene Ergebnisse festgestellt werden. In den meisten Studien zeigten sich jedoch eine zumindest vorübergehend schlechtere Nierenfunktion bei Transplantierten mit einer DGF [33, 48]. Zum Einfluss der DGF auf das Auftreten von Infekten und Hospitalisierungen gibt es bisher kaum Studien. In der Studie von Helfer et al. wurden Patienten mit einer DGF signifikant länger hospitalisiert (32,5 (\pm 20,5) Tage vs. 18,8 (\pm 16,3) Tage, $p=0,01$) [57]. Auch Studien zum Auftreten von MACCE (Major Adverse Cardiovascular and Cerebrovascular Event) nach DGF sind in der Literatur nicht zu finden. Es gab lediglich eine Studie, in der das Auftreten einer DGF als Risikofaktor für

das Auftreten von Myokardinfarkten bei den Nierentransplantierten identifiziert wurde [58].

Betrachtet man die Behandlungskosten, kommt es durch das Auftreten einer DGF zu Mehrkosten in den ersten zwei Behandlungsjahren. In der Studie von Hagenmeyer et al. betragen die Mehrkosten beim Auftreten einer DGF 7359 Euro pro Patient [45]. Auch in der Studie von Matas et al. war DGF ein wichtiger Faktor für prolongierte Hospitalisierung post transplantationem und somit für die Entstehung von Mehrkosten [59]. Buchanan et al. zeigten in ihrer Studie, dass Patienten mit einer DGF im ersten Jahr Mehrkosten verursachen, im Gegensatz zu Patienten ohne DGF. Die Kosten stiegen mit einer prolongierten DGF weiter an [60]. In Deutschland gibt es für das Auftreten einer DGF nach einer Nierentransplantation eine Fallpauschale von 6960 Euro, im Gegensatz zu 4939 Euro bei einer unkomplizierten Transplantation [61].

Interessant ist auch der Einfluss einer länger andauernden DGF auf die Outcomes der Patienten. Hier konnte in der Mehrheit der Studien ein Dosis-abhängiger Effekt der prolongierten DGF auf das Auftreten der akuten Abstoßungsreaktionen gesehen werden [42, 55, 62]; weiterhin ergaben sich Hinweise auf höhere TPV-Raten bei Patienten mit einer langen DGF [55, 62]. In der Studie von Fontan et al. wurde eine prolongierte DGF in Zusammenhang mit höherer Mortalität gebracht, sowie mit einer reduzierten Nierenfunktion in den ersten 2 Jahren [42].

1.9 Zielsetzung

DGF ist eine häufige Komplikation nach einer Nierentransplantation. Die negativen Effekte einer DGF auf das Transplantatüberleben, Nierenfunktion, sowie ein Zusammenhang mit dem gehäuften Auftreten akuter Abstoßungen wurde in zahlreichen Studien dargelegt. Die Effekte der DGF auf andere Outcomes wie Infekte, Hospitalisierungen und MACCE wurden in den bisherigen Studien nur selten oder nicht thematisiert. Ziel dieser Studie war es zu zeigen, dass das Auftreten einer DGF post transplantationem mit negativen Effekten im Hinblick auf die Mortalität, Transplantatversagen, Hospitalisierungen, Auftreten von Infekten, kardiovaskuläre Ereignisse, akute Abstoßungen und Nierenfunktion im Langzeitverlauf verbunden ist.

2 Patienten und Methodik

2.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre), die zwischen dem 01.01.2005 und dem 31.12.2015 eine Kadavernierentransplantation am Campus Mitte der Charité Universitätsmedizin Berlin erhalten haben. Ausgeschlossen wurden Patienten, bei denen es zu keinem Zeitpunkt zu einer Transplantatfunktion kam (Patienten mit primary non function, $n=22$, 2,3 %), sowie 5 Patienten mit einem mangelhaften Follow-up (0,5 %) aufgrund von Incompliance bzw. eines Zentrumwechsels. Zudem wurden Patienten mit einer Lebendspende ausgeschlossen; einerseits, weil der pathophysiologische Mechanismus der DGF bei Lebend- und Todspenden deutlich variiert, andererseits weil die DGF-Rate bei Patienten mit Lebendspende in der Literatur erheblich geringer ist.

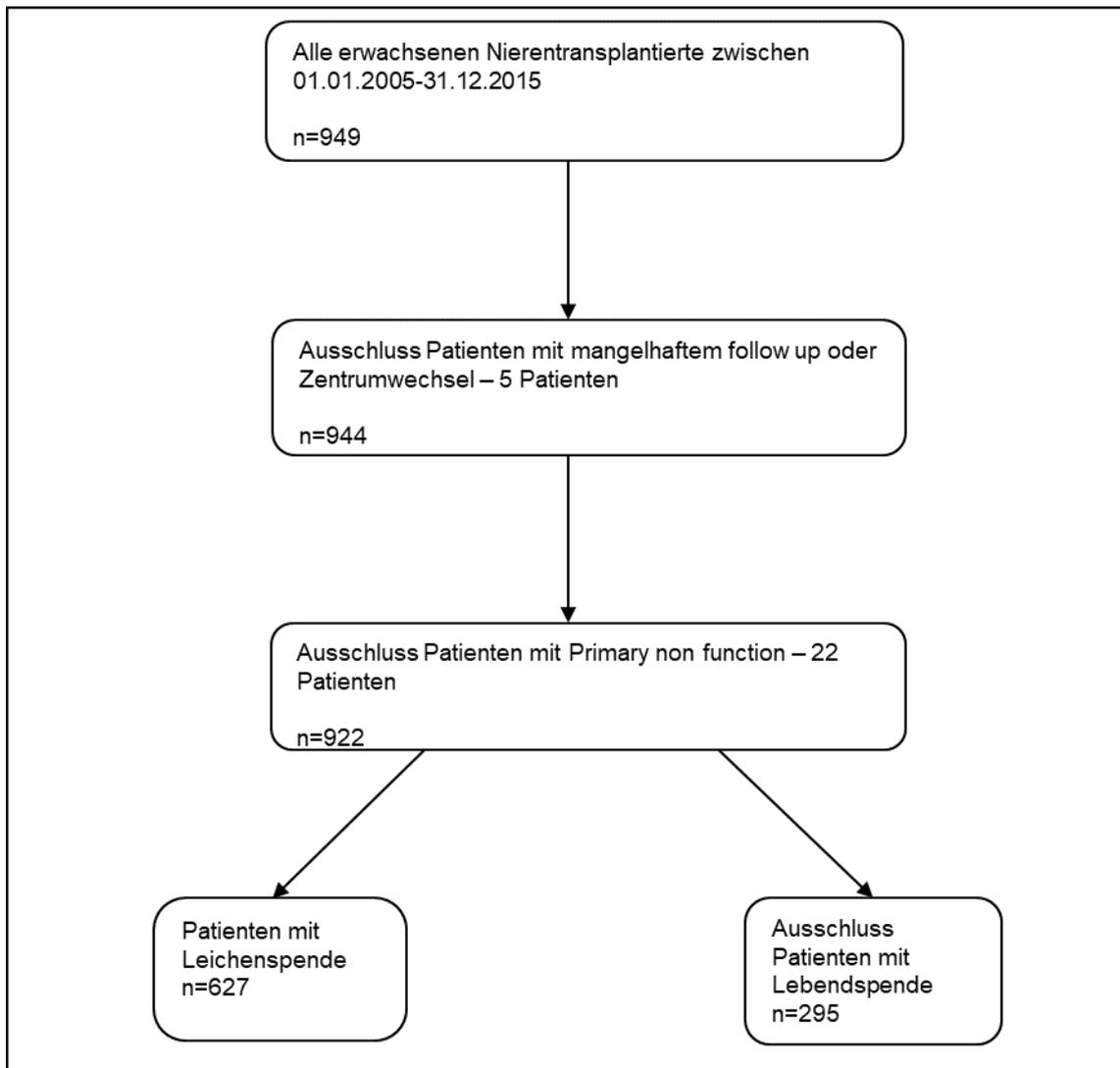


Abbildung 4: Patientenkollektiv

2.2 Datenerhebung

Die Datenerhebung erfolgte retrospektiv mit Hilfe der Datenbank Tbase®, in der an unserem Zentrum Daten von nierentransplantierten Patienten erfasst werden [63]. Zudem wurden die klinischen, elektronischen Krankenakten im SAP-System durchsucht. Die Daten der eingeschlossenen Patienten wurden bezüglich der Zielendpunkte Tod und Transplantatversagen, sowie in Bezug auf post-transplant Komplikationen über den Zeitraum vom 15.01.2005 bis zum 31.12.2016 analysiert. Die Studie wurde im Rahmen des positiven Ethikvotums (EA 1/048/14) durchgeführt.

2.3 Datenverwaltung

Die Datenverwaltung wurde mithilfe von verschlüsselten Dokumenten in Microsoft Excel® und Microsoft Word® durchgeführt. Bei der Datensammlung und -verarbeitung wurden stets die gültigen Datenschutzrichtlinien beachtet. Die gesammelten Daten wurden in Microsoft Excel® mithilfe von Patientenidentifikationsnummern pseudonymisiert und anschließend in IBM SPSS Version 25/26® anonymisiert ausgewertet.

2.4 Erhobene Datenkategorien

2.5 Transplantations- und Patientendaten

Erhoben wurden das Patientenalter zum Transplantationszeitpunkt, das Transplantationsdatum und die stationäre Aufenthaltsdauer bei der Transplantation. Die Daten wurden aus dem SAP und T-Base® entnommen. Der Tod eines Patienten unabhängig von der Ursache wurde mit als Todeszeitpunkt vermerkt.

2.6 DGF

Als Definition für die delayed graft function (DGF) wurde die Notwendigkeit zur Dialyse innerhalb der ersten Woche nach Transplantation gesetzt [50]. Alle Dialysearten bis zur Funktionsaufnahme des Transplantats wurden einbezogen. Bei der Peritonealdialyse wurde mindestens ein Beutelwechsel pro Tag als Dialyse gewertet. Die DGF-Dauer von der Transplantation bis zur letzten Dialyse wurde berechnet. Je nach Dauer wurde die DGF in Schweregrade unterteilt: Die Patienten in Gruppe 1 hatten eine kurze DGF - die Dialyseindikation war meistens eine Hyperkaliämie bzw. Volumenüberladung. Bei Schweregrad 2 bzw. 3 handelt es sich um einen längeren Funktionsausfall, der eine überbrückende Nierenersatztherapie erforderte. Schweregrad 4 umfasst Patienten, die über einen längeren Zeitraum eine Nierenersatztherapie benötigen haben. Die Unterteilung in diese Schweregrade erfolgte unter der Annahme, dass sich in Abhängigkeit von der DGF-Dauer auch die Outcomes der Patienten unterscheiden. Tabelle 2 stellt die konkrete DGF-Dauer nach Schweregrad dar.

Schweregrad 1	DGF-Dauer 0-1 Tag
Schweregrad 2	DGF-Dauer 2-7 Tage
Schweregrad 3	DGF-Dauer 8-20 Tage
Schweregrad 4	DGF-Dauer >20 Tage

Tabelle 2: DGF-Schweregrade

2.7 Infekte

Alle behandlungsbedürftigen Infektionen wurden identifiziert und in den Excel Tabellen aufgenommen. Die Daten wurden aus den Arztbriefen, Erste Hilfe-Scheinen und Ambulanzeinträgen entnommen. Die Infektionen wurden in folgende Kategorien und Schweregrade eingeteilt:

- virale Infekte (z.B. CMV-Reaktivierung, Herpes Zoster, u.a.)
- urogenitale Infekte (z.B. Harnwegsinfekte, Pyelonephritis, u.a.)
- gastrointestinale Infekte (z.B. infektiöse Kolitis, Gastritis, u.a.)
- respiratorische Infekte (z.B. Pneumonie, u.a.)
- Infekte der Haut und Weichteile (z.B. Phlegmone, u.a.)
- intraabdominelle Infekte (IAI) (z.B. Adnexitis, Abszesse, u.a.)
- Katheter-assoziierte Infektionen (catheter related bloodstream infection - CRBSI) (z.B. im Rahmen eines einliegenden ZVKs)
- Blutstrominfektionen (BSI) (Infekte mit Erregernachweis im Blut ohne nachweisbaren Fokus)
- Andere (Infekte, die entweder systemübergreifend sind oder seltener auftretende Infekte, die keiner der oben genannten Kategorie zuzuordnen sind; z.B. Osteomyelitis, Borreliose, u.a.)

Der Schweregrad einer Infektion wird anhand der Krankheitsdauer und Behandlungsart (ambulant oder stationär) ermittelt und in drei Grade eingeteilt. Die folgende Tabelle 3 konkretisiert diese.

Schweregrad 1	Leichte, behandlungsbedürftige Infektionen die ambulant behandelt werden.
Schweregrad 2	Mittelschwere Infektion, die eine stationäre Behandlung bedürfen. Krankenhausaufenthalt <7 Tage.
Schweregrad 3	Schwere Infektionen, die eine stationäre Behandlung mit der Dauer von ≥7 Tage bedürfen.

Tabelle 3: Infektionsschweregrade

2.8 MACCE

Major adverse cardiac and cerebrovascular events (MACCE) sind potenziell lebensbedrohliche kardiologische und cerebrovaskuläre Ereignisse. Die erhobenen Daten werden in folgende Kategorien unterteilt:

- Kardialer Tod (Tod durch eine kardiologische Ursache, z.B. plötzlicher Herztod)
- Myokardinfarkt (ST-Hebungsinfarkt (STEMI) und Nicht-ST-Hebungsinfarkt (NSTEMI))
- Stroke (Schlaganfall)
- KHK (Revaskularisierungsereignisse bei einer KHK, konservativ behandelbare KHK wurde nicht erfasst)

Die MACCE Kategorien wurden aus den Definitionen der folgenden Abbildung [64] modifiziert übernommen.

MACCE Definitionen	
MACCE	Definition
Nicht fatales Herzversagen	Abwesenheit von Herzrhythmus oder jeder Rhythmus der Lebensunterstützende Maßnahmen benötigt
Akuter Myokardinfarkt	Eine Troponinerhöhung mit Dynamik und begleitender Symptomatik, mit oder ohne EKG Auffälligkeiten
Kardiale Dekompensation	Neuaufgetretene Zeichen oder Symptome wie Dyspnoe, Müdigkeit, orthostatische Dysregulation, nächtliche Dyspnoe, gestaute jugulärvenen, Kardiomegalie, pulmonale Stauung, pulmonale Rasselgeräusche
Neu aufgetretene Arrhythmie	Nachweis von Vorhofflattern, Vorhofflimmern oder AV-Blocks Grad II oder III
Angina Pectoris	Druckgefühl auf der Brust nach Belastung oder emotionalem Stress, Besserung unter Ausruhen oder Nitroglycerin
Apoplex	Embolisches, thrombotisches oder hämorrhagisches Ereignis von mehr als 30 Minuten Dauer, mit oder ohne persistierende motorische, sensorische oder kognitive Einschränkungen. Bei der Dauer >24h wird es als Apoplex diagnostiziert, bei der Dauer <24h als transiente ischämische Attacke.
Herztod	Jeder Tod bei dem keine nichtkardiale Ursache festgestellt worden ist
Cerebrovaskuläre Todesursache	Tod durch cerebrovaskulären Ursachen

Abbildung 5: MACCE-Definitionen, Abbildung modifiziert übernommen [64]

2.9 Transplantatversagen

Als Transplantatversagen wird ein Funktionsausfall der transplantierten Niere gewertet (Dialysepflichtigkeit für >30 Tage, Transplantatexplantation, erneute Transplantation).

2.10 Nierenfunktion

Kreatininwerte wurden aus der T-Base® und SAP-Datenbank für den jeweiligen Zeitpunkt übernommen und in jährlichen Abständen notiert. Mithilfe des Kreatininwerts wurde unter Nutzung der CKD-EPI-(Chronic kidney disease Epidemiology Collaboration)-Formel (die sich für die Berechnung der GFR genauer als die MDRD-Formel gezeigt hat) die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) zum jeweiligen Zeitpunkt berechnet [65].

2.11 Hospitalisierungen

Für jeden Patienten wurden alle Hospitalisierungen von der Transplantation bis zum TPV aus der SAP-Datenbank extrahiert. Aus den Daten wurden die Gesamtzahl der Hospitalisierungen sowie die Gesamthospitalisierungsdauer berechnet.

2.12 Abstoßungen

Es wurden ausschließlich bioptisch gesicherte Abstoßungsreaktionen (biopsy proven acute rejections (BPAR)) erfasst und mithilfe der BANFF-Klassifikation 2013 kategorisiert. Die BANFF-Klassifikation dient zur Einordnung histologischer Befunde anhand von festgelegten Klassifikationsmerkmalen in Normalbefund, Antikörpervermittelte-Abstoßungsreaktion (ABMR), Borderline Abstoßung, sowie T-Zell-vermittelte-Abstoßungsreaktion (TCMR) [66]. Um den Effekt der DGF und Abstoßung auf die Outcomes besser darzustellen, wurden die Patienten in 4 verschiedene Gruppen aufgeteilt:

Gruppe	1	2	3	4
DGF	nein	nein	ja	ja
BPAR	nein	ja	nein	ja

Tabelle 4: Gruppenaufteilung nach BPAR und DGF

2.13 Immunsuppression

Die Patienten erhielten nach der Transplantation eine initiale Immunsuppression nach dem aktuellen Standard-Immunsuppressionsschema, bestehend in der Regel aus einem Anti-Interleukin-2-R-Antikörper (zur Induktion), Calcineurininhibitor, Mycophenolat und Steroiden. Die Steroide wurden nach Monat 12 ausgeschlichen, wenn keine Kontraindikationen vorhanden waren [32].

2.14 Patientenalter

Die Outcomes für Tod und Transplantatversagen wurden für Patientengruppen ≥ 65 Jahre und < 65 Jahre gesondert betrachtet. Weiterhin wurden die Patienten je nach Altersgruppe und DGF in 4 Gruppen aufgeteilt, siehe folgende Tabelle:

	0	1	2	3
DGF ja/nein	nein	ja	nein	ja

≥65 Jahre ja/nein	nein	nein	ja	ja
--------------------------	------	------	----	----

Tabelle 5: Gruppenaufteilung nach DGF und Alter

2.15 Statistische Datenauswertung

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten wurde mithilfe von IBM SPSS® Version 25/26 durchgeführt. Die Spender- und Empfängerscharakteristika wurden bei normalverteilten Daten als Mittelwerte +/- Standardabweichung dargestellt, im Fall einer nicht-normalen Verteilung wurden mediane Werte mit der 25. bzw. 75. Perzentile der Interquartilsabstand (IQR) angegeben. Die statistische Signifikanz von Unterschieden zwischen den Patientengruppen wurde mittels T-Test oder Mann-Whitney-U-Test im Falle einer nicht parametrischen Verteilung und mithilfe von Chi -Quadrat-Test für kategoriale Variablen bestimmt. Die multiple Cox-Regression wurde verwendet, um die Verhältnisse der DGF und zeitabhängigen Variablen zu analysieren. Bei unabhängigen Variablen wurde die Signifikanz der Unterschiede mittels Chi-Quadrat-Test, T-Test und ANOVA (analysis of variance) berechnet. Bei nicht parametrischer Verteilung wurde der Kruskal-Wallis-Test verwendet. Das Signifikanzniveau betrug 0,05% und das Konfidenzintervall 95 %. Mithilfe von multiplen linearen Regressionsanalysen wurden die Risikofaktoren einer DGF ermittelt. Es wurden univariate und multivariate Analysen durchgeführt. Bei der multivariaten Analyse wurde eine schrittweise Rückwärtselimination schrittweise durchgeführt. Dabei wurde das Alter des Spenders und Empfängers, Gewicht, HLA-Merkmale, BPAR, Borderline BPAR, kalte Ischämiezeit, Vortransplantationen, BMI des Empfängers und Spenders, Kreatinin des Spenders vor der Spende und Zeit an der Dialyse vor der Transplantation berücksichtigt.

Die Kaplan-Meier-Analyse wurde für die Berechnung des Patienten- und Graftüberlebens, sowie für die Berechnung anderer zeitabhängiger Parameter (Infektionen, Hospitalisierungen, MACCE) angewandt. Für die multivariate Datenanalyse wurde eine schrittweise Rückwärtselimination mit Einschluss von Empfängeralter, Spenderalter, HLA-Mismatch, Dialysezeit, kalter Ischämiezeit, BMI des Empfängers, Kreatinin des Spenders, Vortransplantationen, Diabetes und akuten Abstoßungen verwendet. Um den Effekt der BPAR und DGF auf die Mortalität und das Transplantatversagen besser zu veranschaulichen, wurde eine Analyse mit dem Kaplan-Meier-Verfahren durchgeführt. Dabei wurden die Patienten in 4 Gruppen (nach DGF und BPAR) unterteilt. Der Einfluss der DGF in verschiedenen Altersgruppen wurde mittels

Kaplan-Meier-Analyse veranschaulicht. Dabei wurden die Patienten in 4 Gruppen (nach Alter und DGF) unterteilt. Die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) zum jeweiligen Zeitpunkt wurde mithilfe von deskriptiver Statistik bestimmt. Die Berechnung des Verlaufs der Nierenfunktion über Zeit erfolgte mittels Messwiederholungs-ANOVA. Dabei wurde die glomeruläre Filtrationsrate bei verstorbenen Patienten oder Patienten mit einem Transplantatversagen als 0 mg/dl gesetzt. Fehlende Werte wurden in den gesamten Berechnungen nicht ersetzt.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Insgesamt wurden 627 Leichennierentransplantationen durchgeführt und über durchschnittlich 6 Jahre (SD \pm 3) nachbeobachtet. Aus dieser Gruppe zeigten 349 der Patienten (55,7%) eine verzögerte Transplantatfunktionsaufnahme (DGF). Die Mehrheit der Patienten war männlich (57,6%). Die meisten Patienten (92,2%) erhielten vor der Transplantation eine Hämodialyse. Deutlich seltener wurden die Patienten hingegen mit einer Peritonealdialyse versorgt (7,2%). Der Anteil an präemptiven Nierentransplantationen betrug lediglich 0,6%. Die Patienten waren zum Transplantationszeitpunkt durchschnittlich 54,4 Jahre (SD \pm 13,5) alt, das Durchschnittsalter der Spender betrug 54,6 Jahre (SD \pm 15,7). Tabelle 5 zeigt die Patienten- und Spendercharakteristika der Kohorte nach DGF-Gruppe.

	DGF	NoDGF	p
Männlich, n (%)	219 (62,8 %)	142 (51,1 %)	0,003
Peritonealdialyse, n (%)	7 (2 %)	38 (13,7 %)	<0,001
Hämodialyse, n (%)	342 (98 %)	236 (84,9 %)	<0,001
Präemptiv, n (%)	0	4 (1,4 %)	<0,001
Mediane Zeit an der Dialyse, Monate (IQR)	75 (49-99)	62 (32-90)	<0,001
Durchschnittliches Alter (Empfänger), Jahre, (SD)	54,9 (\pm 13,6)	53,7 (\pm 13,3)	0,263
Durchschnittliches Alter (Spender), Jahre, (SD)	55,4 (\pm 15,5)	53,6 (\pm 15,8)	0,149
Durchschnittliche Beobachtungszeit, Jahre, (SD)	5,5 (\pm 3)	6,5 (\pm 3,1)	<0,001
Vortransplantiert, n (%)	56 (16 %)	22 (7,9 %)	<0,001
Anteil Empfänger \geq65 Jahre, n (%)	115 (33 %)	81 (29,1 %)	0,340
Anteil Spender \geq65 Jahre, n (%)	115 (33 %)	84 (30,2 %)	0,49

Mediane kalte Ischämiezeit, Stunden (IQR)	11,7 (8,1-15,5)	10,6 (7,6-14,1)	0,013
Durchschnittliche Anzahl HLA-Mismatch (SD)	2,8 (\pm 1,7)	2,4 (\pm 1,7)	0,004
Medianer BMI des Empfängers (IQR)	25,6 (23,2-29,7)	24,6 (22-27,8)	<0,001
Medianer BMI des Spenders (IQR)	26 (24,2-27,8)	25,7 (23,8-27,7)	0,041
Diabetes mellitus Empfänger, n (%)	42 (12 %)	36 (12,9 %)	0,808
Medianes Kreatinin vor der Transplantation Spender, mg/dl (IQR)	0,93 (0,7-1,3)	0,86 (0,7-1,2)	0,047

Tabelle 6: Spender- und Empfängermerkmale nach DGF-Gruppe

In der DGF-Gruppe erhielten vor der Transplantation 98% der Patienten eine Hämodialyse und 2% eine Peritonealdialyse. In dieser Gruppe gab es keine präemptiven Transplantationen. In der NoDGF-Gruppe war der Anteil der Patienten, die präoperativ eine Hämodialyse erhielten, deutlich niedriger (84,9%) und der Anteil mit Peritonealdialyse dementsprechend deutlich höher (13,7%). 1,4% der Patienten der NoDGF-Gruppe wurden präemptiv transplantiert. Diese Unterschiede im Dialyseverfahren vor Transplantation waren in beiden Gruppen alle statistisch signifikant ($p < 0,001$). Der Anteil der Vortransplantierten war mit 56 Patienten (16%) in der DGF-Gruppe höher als mit 22 Patienten (7,9%) in der NoDGF-Gruppe ($p < 0,001$). Der Anteil der ≥ 65 -Jährigen war in beiden Patientengruppen sowohl beim Spender ($p = 0,49$), als auch beim Empfänger ($p = 0,340$) gleich (in der DGF-Gruppe bei 33%, in der NoDGF-Gruppe 30,2% bei Spendern und 29,1% bei Empfängern). Bei den Patienten mit einer DGF gab es durchschnittlich 2,8 (SD \pm 1,7) HLA-Mismatches, während es in der NoDGF-Gruppe 2,4 (SD \pm 1,7) gab ($p = 0,004$).

Bei dem Spender-Kreatinin vor der Organspende konnten ebenfalls signifikante Unterschiede bei DGF- und NoDGF-Patienten beobachtet werden: Das mediane Spender-Kreatinin lag in der DGF-Gruppe bei 0,93 mg/dl (IQR 0,7-1,3) und in der NoDGF-Gruppe bei 0,86 mg/dl (IQR 0,7-1,2) ($p = 0,047$).

3.2 Risikofaktoren für eine DGF

In den univariaten und multivariaten Analysen zeigten sich Vortransplantationen, längere Zeit an der Dialyse vor der Transplantation, höheres Kreatinin des Spenders bei der Transplantation, BMI des Empfängers, sowie prolongierte kalte Ischämiezeit als Risikofaktoren für die Entwicklung einer DGF. Als stärkste Risikofaktoren für die Entwicklung einer DGF konnten BPAR und Borderline-BPAR identifiziert werden. Die folgende Tabelle zeigt die Risikofaktoren für die Entstehung einer DGF:

	Univariate Analyse		Multivariate Analyse	
	OR (CI 95 %)	P	OR (CI 95 %)	p
<i>Empfänger bezogene Risikofaktoren:</i>				
Alter des Empfängers, pro Jahr	1,01 (0,99-1,02)	0,263		
Vortransplantation	2,22 (1,32-3,74)	0,003	2,3 (1,27-4,17)	0,006
Zeit an der Dialyse, pro Monat	1,01 (1,00-1,01)	0,002	1,01 (1,00-1,01)	0,001
Kalte Ischämiezeit, pro Stunde	1,05 (1,02-1,09)	0,003	1,07 (1,03-1,11)	0,001
HLA-Mismatch, pro Mismatch	1,14 (1,04-1,26)	0,004	1,12 (0,99-1,26)	0,059
BMI des Empfängers, pro kg/m²	1,08 (1,04-1,12)	<0,001	1,09 (1,04-1,13)	<0,001
<i>Spender bezogene Risikofaktoren:</i>				
Alter des Spenders, pro Jahr	1,01 (0,99-1,02)	0,149		
BMI des Spenders, pro kg/m²	1,03 (0,99-1,07)	0,103		
Kreatinin des Spenders, mg/dl	1,3 (1,05-1,61)	0,018	1,28 (1,02-1,59)	0,029
Borderline Abstoßung ≤30 Tage	10,22 (3,11-33,59)	<0,001	7,74 (2,3-26,03)	0,001

BPAR (\geqBANFF Ia) \leq30 Tage	5,88 (2,61-13,24)	<0,001	4,65 (1,99-10,88)	<0,001
--	-------------------	--------	-------------------	--------

Tabelle 7: Risikofaktoren für das Auftreten einer DGF

3.3 Auswirkung einer DGF auf die Transplantatabstoßungen

In dem Beobachtungszeitraum hatten 14,4% der Nierentransplantierten in der NoDGF-Gruppe eine bioptisch gesicherte Abstoßungsreaktion, in der DGF-Gruppe waren es 38,7% der Patienten ($p < 0,001$). In der NoDGF-Gruppe hatten 3,2% der Patienten eine Borderline-Reaktion; in der DGF-Gruppe waren es 12,6% ($p < 0,001$). Im Hinblick auf die verschiedenen DGF-Schweregrade zeigten sich auch Unterschiede im Auftreten der BPAR: Bei den Patienten ohne DGF entwickelten 14,4% eine BPAR, bei DGF-Schweregrad 1 waren es 13%, bei Schweregrad 2 35,9 %, bei Schweregrad 3 57,3% und bei Schweregrad 4 50% ($p < 0,001$).

BPAR %	
Keine DGF	14,4
DGF-Schweregrad 1	13
DGF-Schweregrad 2	35,9
DGF-Schweregrad 3	57,3
DGF-Schweregrad 4	50

Tabelle 8: BPAR nach DGF-Schweregrad

In der Zeit bis zur BPAR zeigten sich zwischen der DGF- und NoDGF-Gruppe signifikante Unterschiede ($p < 0,001$) (Abb. 6):

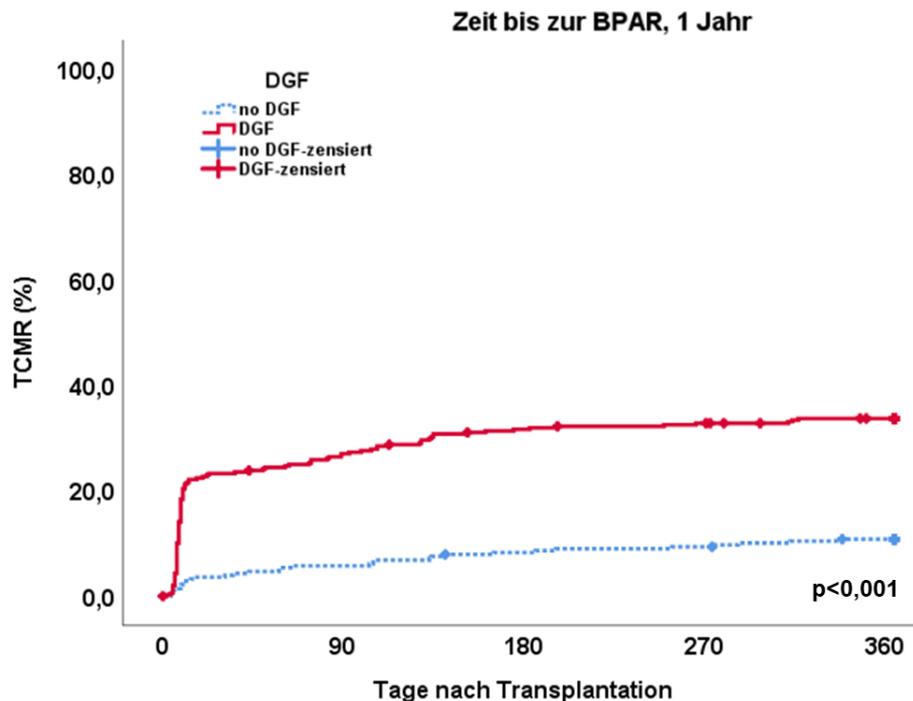


Abbildung 6: Zeit bis zur bioptisch gesicherten Abstoßungsreaktion

Bezogen auf den DGF-Schweregrad konnten signifikante Unterschiede bezüglich der Zeit bis zur BPAR nachgewiesen werden ($p < 0,001$). Bei Patienten ohne DGF hatten ein Jahr nach Transplantation 10,8% der Patienten eine BPAR, bei DGF-Schweregrad 1 13%, bei Schweregrad 2 28,2%, bei Schweregrad 3 51,5% und bei Schweregrad 4 44,7%. Eine bildliche Darstellung bietet die folgende Abbildung:

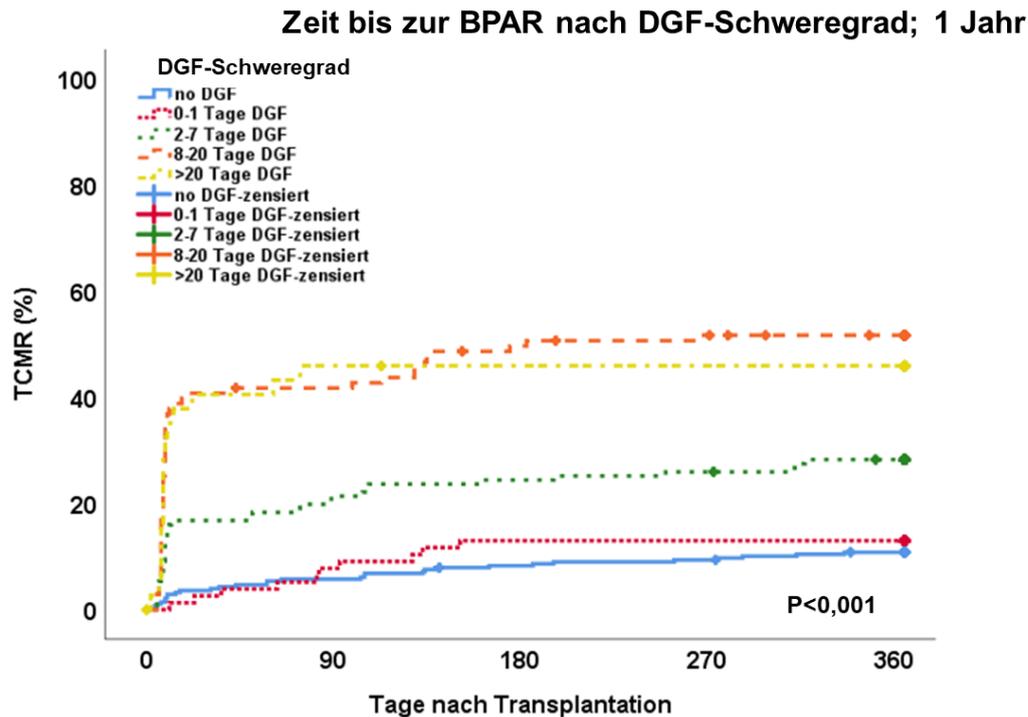


Abbildung 7: Zeit bis zur bioptisch gesicherten Abstoßungsreaktion nach DGF-Schweregrad

Um den gemeinsamen Effekt der BPAR und DGF auf das TPV und die Überlebenszeit zu untersuchen, wurden die Patienten in vier Gruppen aufgeteilt (mit/ohne DGF bzw. BPAR).

Bei der Überlebenszeitanalyse zeigten sich signifikante Unterschiede in den verschiedenen Gruppen ($p < 0,001$). Nach 10 Jahren lebten noch 75% (95 % CI: 66,5-85,5) der Patienten mit alleiniger BPAR, 76,6% (95% CI: 56,8-78,2) der Patienten mit alleiniger DGF und 63% (95% CI: 49,9-64,5) der Patienten, die beiden Komplikationen hatten. Bei den Patienten, die weder DGF noch BPAR hatten, lebten nach 10 Jahren 85,7% (95% CI: 73,8-91,4). Eine Übersicht bietet die folgende Grafik:

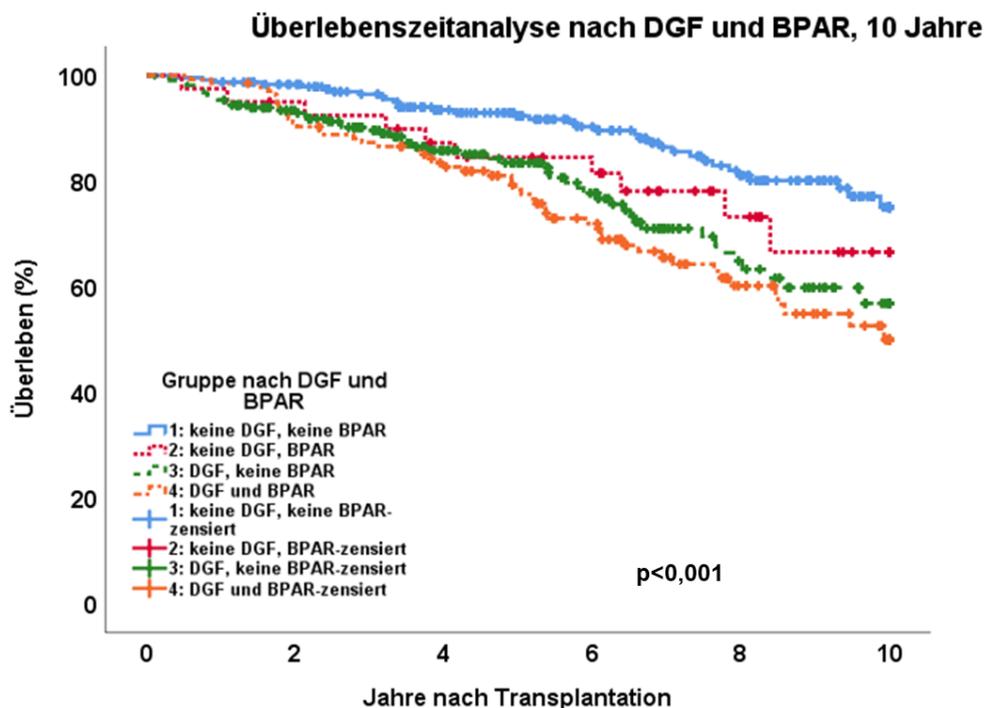


Abbildung 8: Kaplan-Meier Analyse für das Patientenüberleben nach DGF- und BPAR-Gruppe, 10 Jahre

Die TPV-Raten nach 10 Jahren betragen 20% (95% CI: 15,1-23,9) bei den Patienten mit einer BPAR, 12,6% (95% CI: 12,4-26,9) bei den Patienten mit alleiniger DGF und 28,9% (95% CI: 13,3-44,7) bei Patienten, die sowohl eine DGF als auch eine BPAR hatten. Bei den Patienten ohne DGF und BPAR lag die TPV-Rate bei 5% (95% CI: 4,3-16,5). In der folgenden Abbildung ist die Zeit bis zum TPV für die vier verschiedenen Gruppen dargestellt ($p < 0,001$):

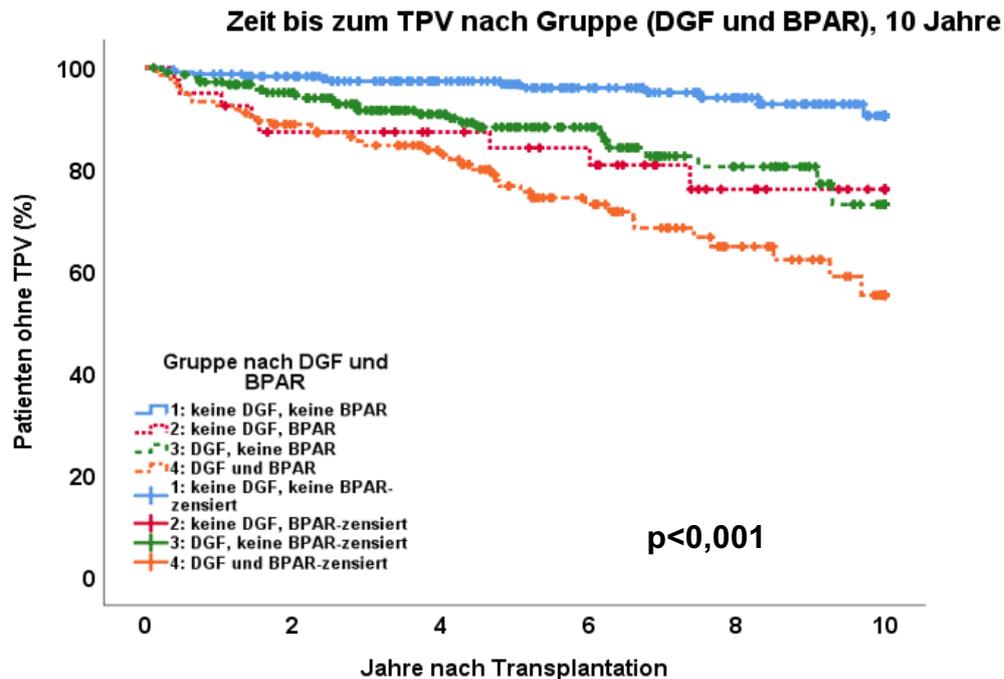


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Analyse des Transplantatversagens DGF- und BPAR-Gruppe, 10 Jahre

3.4 Folgen einer DGF

In den nachfolgenden Kapiteln werden die Folgen einer DGF auf verschiedene Outcomes dargelegt.

3.4.1 Patienten- und Transplantatüberleben

Am Ende des Beobachtungszeitraumes lebten signifikant mehr Patienten in der NoDGF-Gruppe (84,2% (95% CI: 73,8-89,4)), als in der DGF-Gruppe (71,3% (95% CI: 53,4-82,4)) ($p < 0,001$). Im Mittel lebten die Patienten mit einer DGF 7,9 Jahre (95% CI: 7,5-8,2), bei Patienten ohne DGF waren es im Mittel 9 Jahre (95% CI: 8,7-9,3) ($p < 0,001$) (Abb. 10).

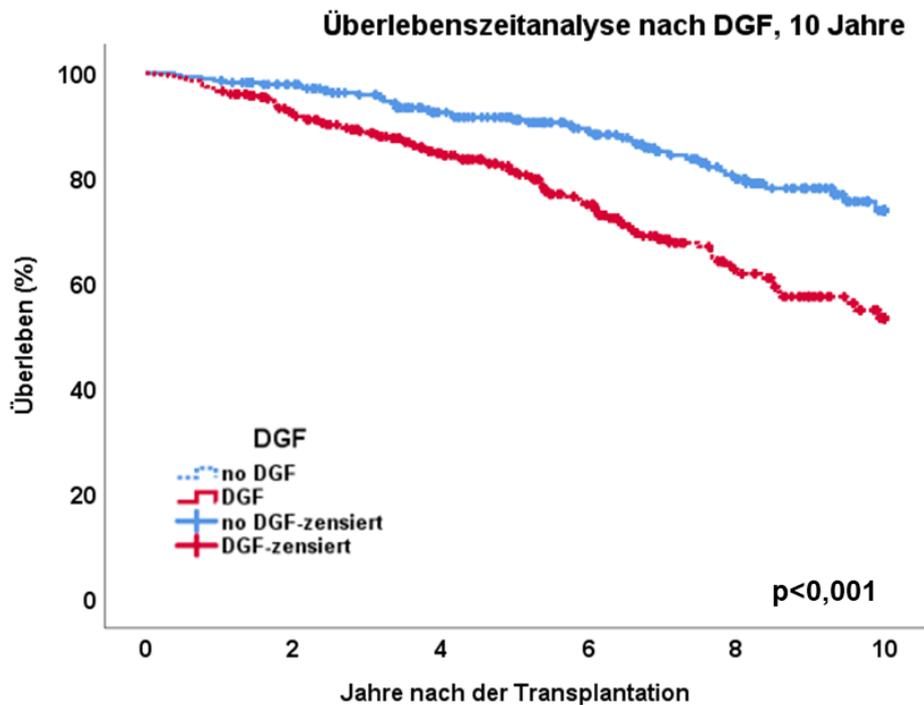


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Analyse für das Patientenüberleben nach DGF-Gruppe

Nach 10 Jahren erlitten in der DGF-Gruppe 18,9% (95 % CI: 9,2-35,2) der Patienten ein Transplantatversagen (TPV), während es in der NoDGF-Gruppe 7,9% (95% CI: 4,3-16,5) waren ($p < 0,001$). Eine zeitliche Verteilung ist in folgenden Kaplan-Meier-Analyse veranschaulicht (Abb. 11).

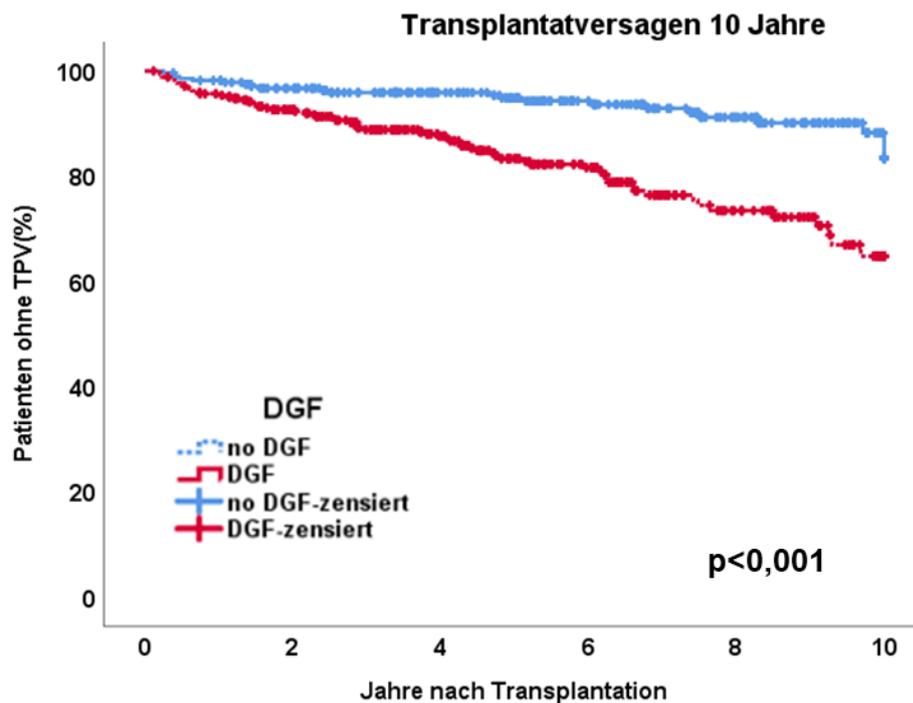


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Analyse des Transplantatversagens nach DGF-Gruppe

Die Analyse für das Patientenüberleben mit funktionierendem Transplantat zeigte ähnliche Ergebnisse: Nach 10 Jahren lebten 79,5% (95% CI: 67-85,2) der Patienten ohne DGF, während es in der DGF-Gruppe nur 62,8% (95% CI: 57,7-66,1), ($p < 0,001$) waren. Die Überlebenszeitanalyse für Patienten mit funktionierendem Transplantat ist in der folgenden Grafik dargestellt:

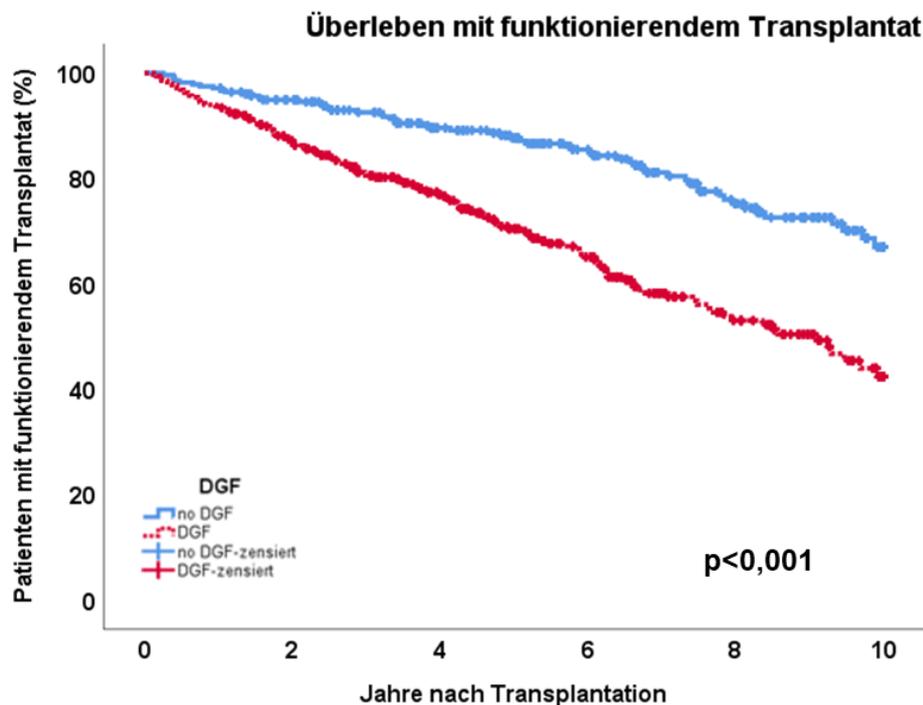


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Analyse für das Patientenüberleben mit funktionierendem Transplantat nach DGF-Gruppe

3.4.2 DGF-Schweregrade und Outcomes

Die DGF-Gruppe wurde abhängig von der Dauer bis zur Transplantatfunktionsaufnahme in vier Schweregrade unterteilt: Von den 349 Patienten hatten 77 (22,06%) Schweregrad 1 (DGF-Dauer 0-1 Tage), 131 Patienten (37,54%) hatten Schweregrad 2 (DGF-Dauer 2-7 Tage), 103 Patienten (29,51%) Schweregrad 3 (DGF-Dauer 8-20 Tage) und 38 Patienten (10,89%) Schweregrad 4 (DGF-Dauer >20 Tage).

Verteilung DGF-Schweregrade (n=349)

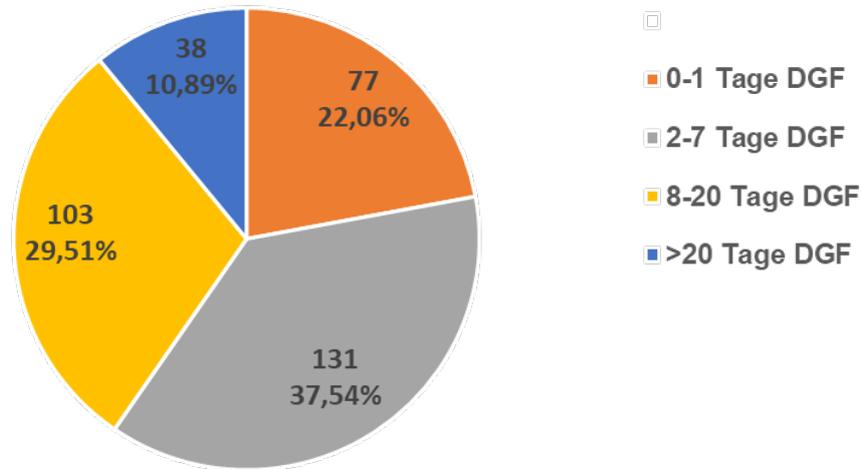


Abbildung 13: Anteil DGF-Schweregrade

Je nach DGF-Schweregrad zeigten sich Unterschiede bei der 10-Jahres-Mortalität: Am Ende des Beobachtungszeitraumes waren 14,3% der Patienten mit DGF-Schweregrad 1 (95% CI: 7,7-27,6), mit Schweregrad 2 28,2% (95% CI: 14,7-49), mit Schweregrad 3 31,1% (95% CI: 30,5-42,1), mit Schweregrad 4 52,6% (95% CI: 27,3-55,2) und bei den NoDGF-Patienten 15,8 % (95% CI: 7,6-26,2) verstorben ($p < 0,001$). Eine Übersicht bietet die folgende Grafik:

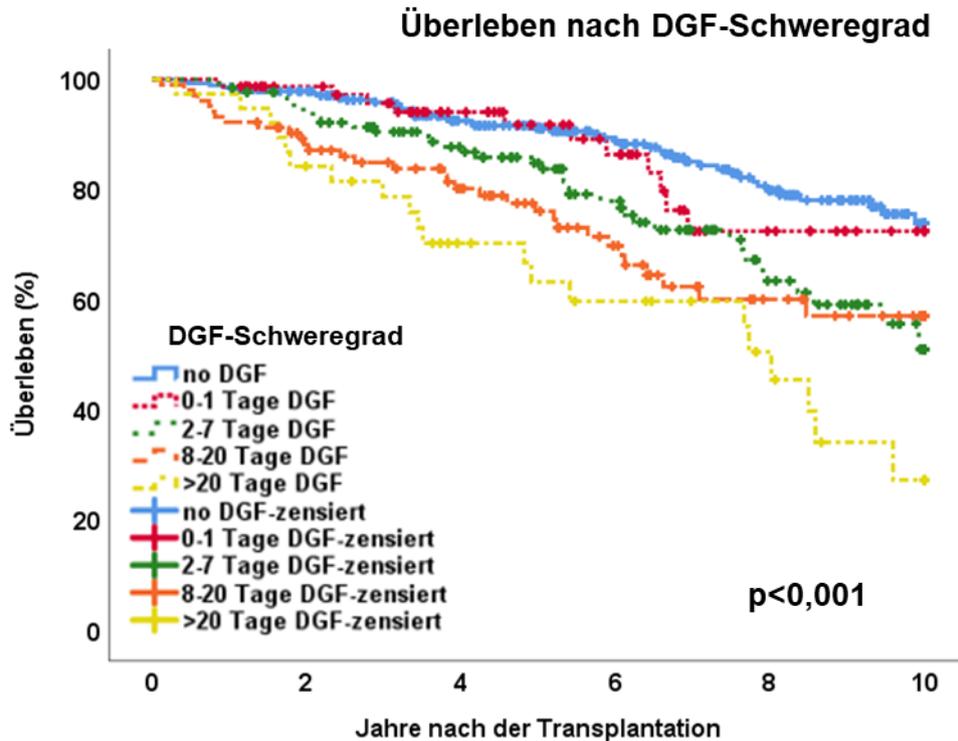


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Analyse für das Patientenüberleben nach DGF-Schweregrad

Ebenso zeigten sich im Vergleich der DGF-Schweregrade signifikante Unterschiede in Bezug auf das Transplantatversagen: NoDGF 7,9% (95% CI: 4,3-16,5), Schweregrad 1 10,4% (95% CI: 6,7-18,7), Schweregrad 2 16,8% (95% CI: 9,4-38,5), Schweregrad 3 19,4% (95% CI: 13,9-30) und Schweregrad 4 42,1% (95% CI: 26,7-52,9) ($p < 0,001$). Die TPV-Verteilung über die Zeit ist in der nachfolgenden Kaplan-Meier-Kurve wiedergegeben:

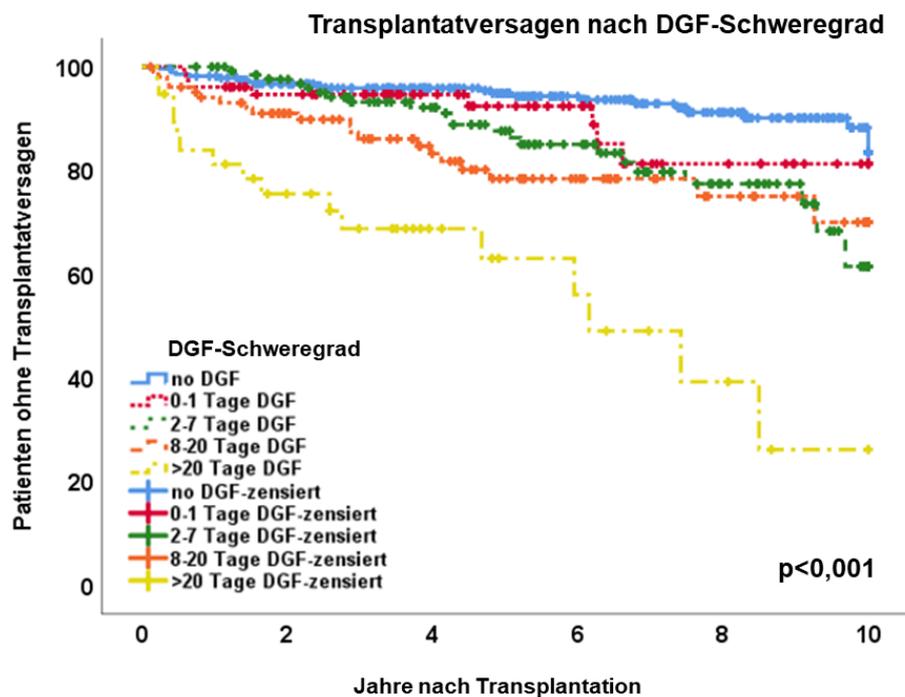


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Analyse des Transplantatversagens nach DGF-Schweregrad

3.4.3 Auswirkung einer DGF bei Patienten über 65 Jahren

Von den 627 Patienten mit einer Leichenspende waren 196 (31,3%) zum Transplantationszeitpunkt über 64 Jahre alt. Die DGF-Rate betrug 58,7%, im Vergleich zu 54,3% der unter 65-jährigen Patienten ($p=0,306$). Nach 10 Jahren lebten noch 86,5% der unter 65-Jährigen - bei den über 64-Jährigen waren es 56,1% ($p < 0,001$). Im Verlauf von 10 Jahren erlitten 25,5% der über 64-jährigen und 8,4% der unter 65-jährigen Patienten ein Transplantatversagen ($p < 0,001$).

In Anbetracht der DGF- und Altersgruppe zeigten sich signifikante Unterschiede beim Transplantatversagen und der 10-Jahres-Mortalität. In Bezug auf die Mortalität unterscheiden sich die 4 Gruppen deutlich voneinander: Nach 10 Jahren lebten in der Gruppe 0 (kein DGF, nicht älter als 65 Jahre) noch 91,4% (95% CI: 84,4-92,4) der Patienten, in der Gruppe 1 (DGF, nicht älter als 65 Jahre) 82,5% (95% CI: 65,7-89,2), in der Gruppe 2 (kein DGF, mindestens 65 Jahre) 64,2% (95% CI: 60,4-77,3) und in der

Gruppe 3 (DGF, mindestens 65 Jahre) 48,7% (95% CI: 32,7-57,3) ($p < 0,001$). Die Unterschiede in der Überlebenszeit zeigt die folgende Grafik:

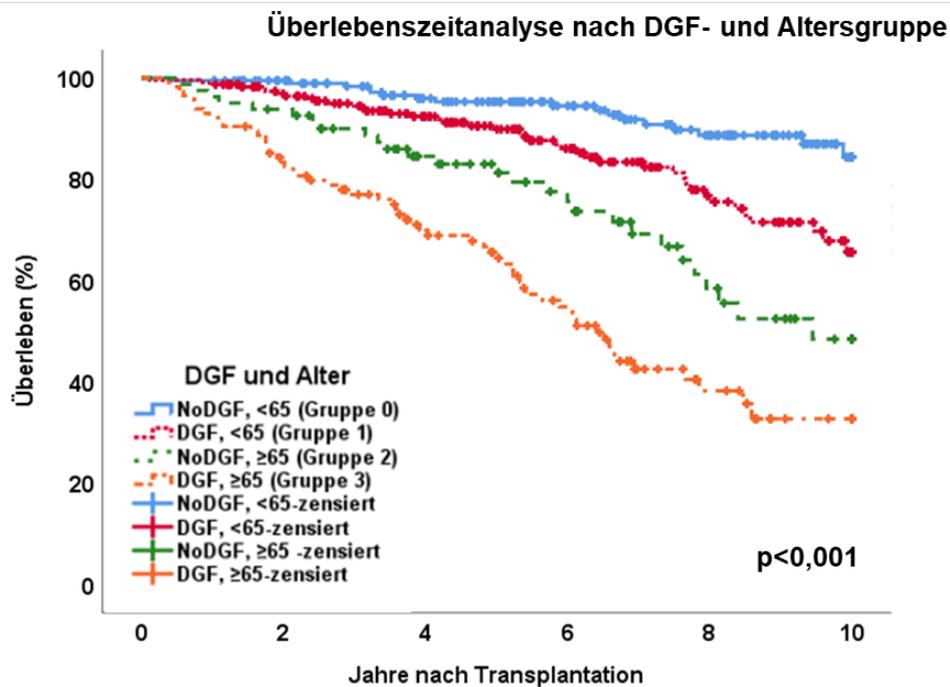


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Analyse für das Patientenüberleben nach DGF- und Altersgruppe

In der Gruppe 0 hatten nach 10 Jahren 5,1% der (95% CI: 4,3-6,4) Patienten ein Transplantatversagen, in der Gruppe 1 11,5% (95% CI: 7,5-18,7), in der Gruppe 2 14,8% (95% CI: 8,5-26,2) und Gruppe 3 33,9% (95% CI: 21,8-35,2) ($p < 0,001$). Die Unterschiede zwischen den vier Gruppen sind in der folgenden Abbildung graphisch dargestellt:

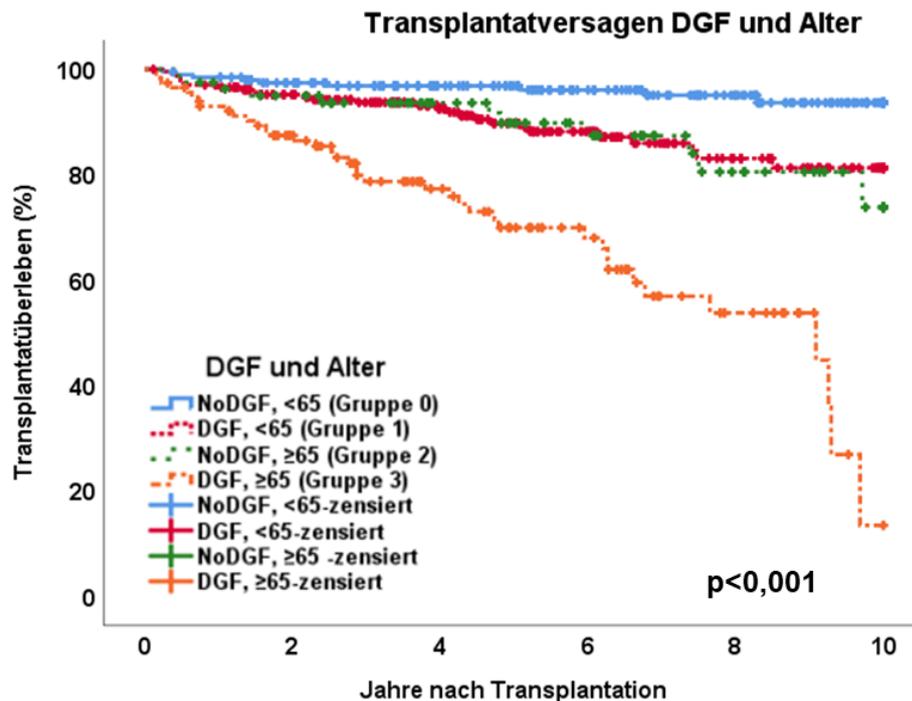


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Analyse des Transplantatversagens nach DGF- und Altersgruppe

Im Hinblick auf die DGF-Schweregrade bei den unter 65-Jährigen gibt es ebenfalls signifikante Unterschiede bei der Mortalität. So verstarben nach 10 Jahren 8,6% (95% CI: 4,1-15,6) der Patienten ohne DGF, beim Schweregrad 1 waren es 8,5% (95% CI: 4,3-28,4), beim Schweregrad 2 17,2% (95% CI: 10,8-43,1), beim Schweregrad 3 18,7% (95% CI: 6,6-24,6) und beim Schweregrad 4 41,7% (95% CI: 35,9-62,2) ($p < 0,001$). Die folgende Grafik zeigt die Überlebenszeitanalyse nach Schweregrad der DGF bei den unter 65-Jährigen:

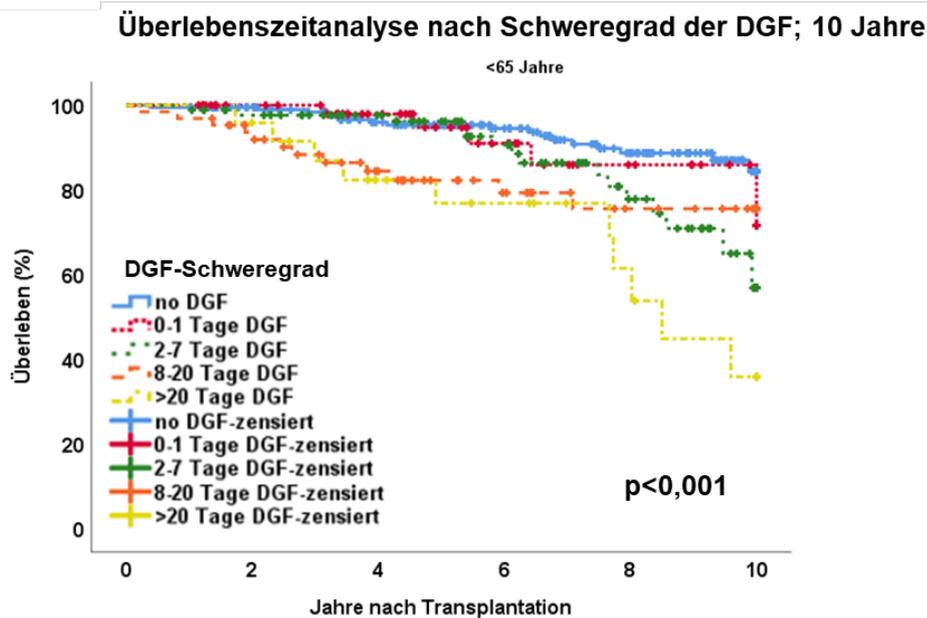


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Analyse für das Patientenüberleben nach DGF-Schweregrad, <65 Jahre, 10 Jahre

Bei den ≥ 65 -Jährigen konnten ebenfalls signifikante Unterschiede hinsichtlich der Mortalität je nach DGF-Schweregrad festgestellt werden. So verstarben 35,8% (95% CI: 16,9-39,6) der Patienten ohne DGF nach 10 Jahren, beim Schweregrad 1 waren es 38,9% (95% CI: 31,6-41,6), beim Schweregrad 2 52,3% (95% CI: 20,8-72,1), beim Schweregrad 3 51,3% (95% CI: 24,7-73,2) und beim Schweregrad 4 71,4% (95% CI: 60,3-85), ($p=0,046$). Eine genaue Übersicht bietet die folgende Abbildung:

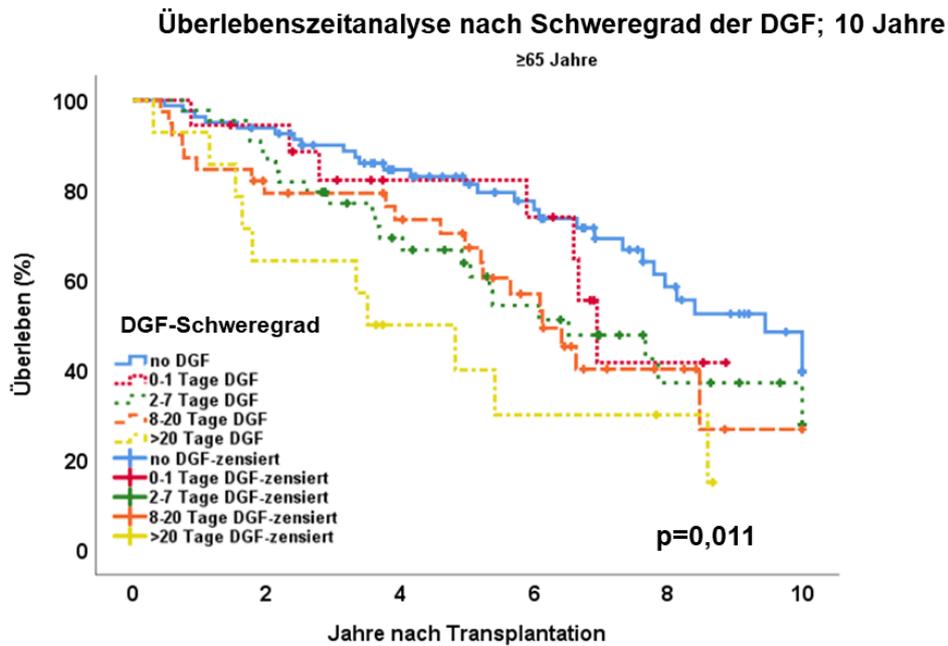


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Analyse für das Patientenüberleben nach DGF-Schweregrad, ≥65 Jahre, 10 Jahre

Bei den unter 65-jährigen hatten in der NoDGF-Gruppe 5,1% (95% CI: 4-9,8) der Patienten ein TPV nach 10 Jahren, beim DGF-Schweregrad 1 waren es ebenfalls 5,1% (95% CI: 3,8-6,6), beim Schweregrad 2 10,3 % (95 % CI: 5,4-16,4), beim Schweregrad 3 7,8% (95% CI: 4,1-9,6) und beim Schweregrad 4 41,7% (95% CI: 33,5-54,9) ($p < 0,001$). In der folgenden Abbildung werden die Ergebnisse veranschaulicht:

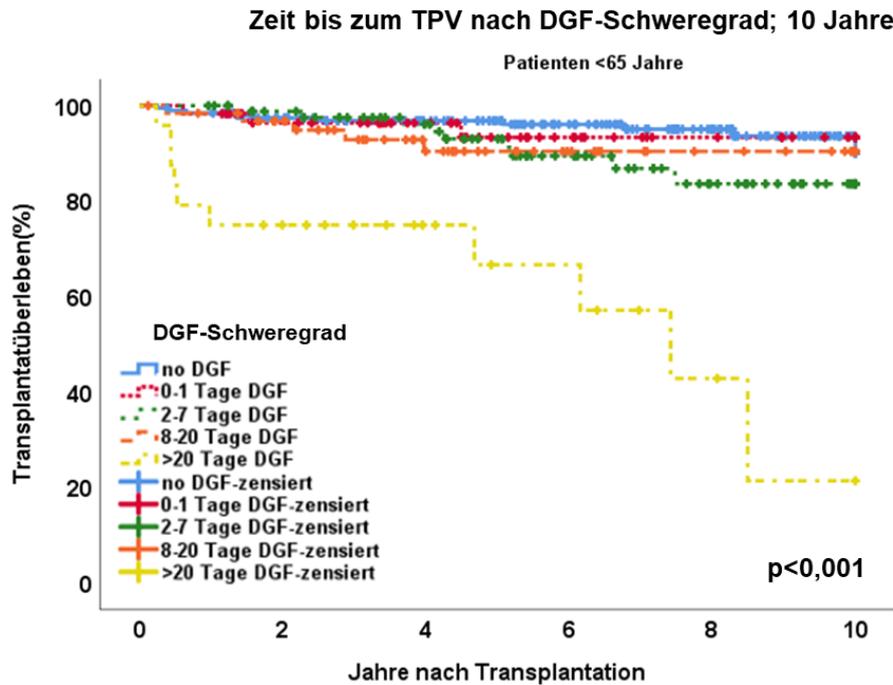


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Analyse des Transplantatversagens nach DGF-Schweregrad, <65 Jahre, 10 Jahre

Bei den über 64-jährigen hatten 14,8% (95% CI: 8,5-26,2) der Patienten ohne DGF nach 10 Jahren ein Transplantatversagen, beim Schweregrad 1 waren es 27,8% (95 % CI: 15,5-42,4), beim Schweregrad 2 29,5% (95% CI: 19,3-30,8), beim Schweregrad 3 38,5% (95% CI: 23,1-49,6) und beim Schweregrad 4 42,9% (95% CI: 28,1-47,6) ($p=0,016$). Der zeitliche Verlauf bis zum TPV für die DGF-Schweregrade ist in der folgenden Abbildung dargestellt:

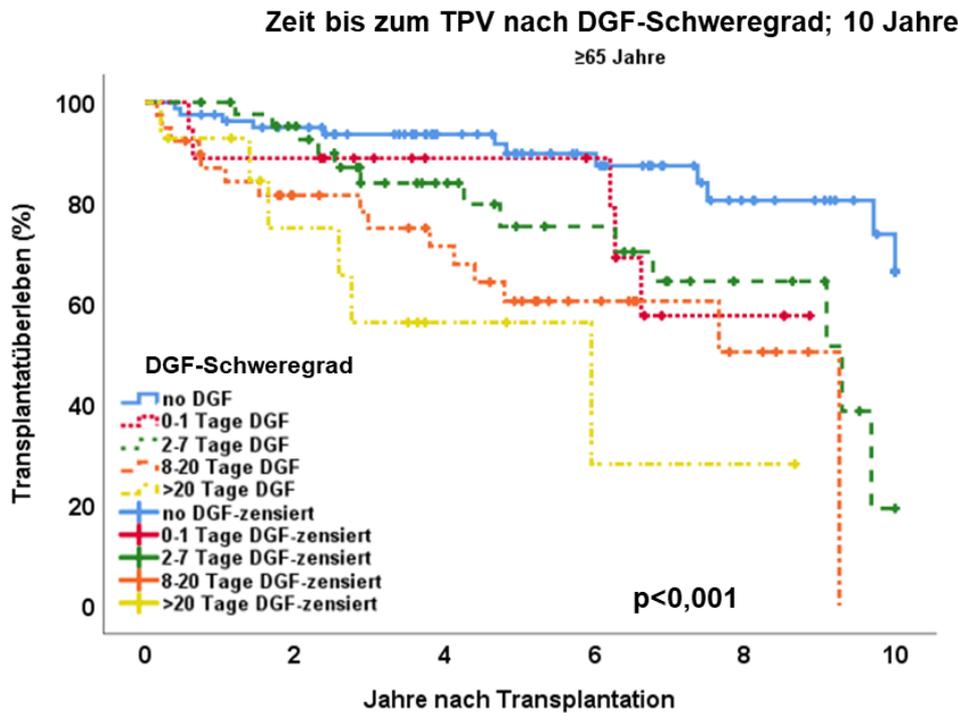


Abbildung 21: Kaplan-Meier Analyse des Transplantatversagens nach DGF-Schweregrad, ≥65 Jahre, 10 Jahre

3.4.4 Auswirkungen einer DGF auf die Nierenfunktion

Signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne DGF konnten hinsichtlich der durchschnittlichen GFR über 5 Jahre dargestellt werden ($p < 0,001$). Eine Übersicht über die durchschnittlichen GFR-Werte der beiden Patientengruppen im Verlauf von 5 Jahren bietet die folgende Tabelle:

GFR (ml/min/1,73m ²)	DGF	NoDGF
GFR nach 1 Jahr	42,9	52,4
GFR nach 2 Jahren	39	50,2
GFR nach 3 Jahren	35,4	46,2
GFR nach 4 Jahren	31,5	43,8
GFR nach 5 Jahren	27,7	40,6

Tabelle 9: Durchschnittliche GFR nach DGF über 5 Jahre

Insgesamt zeigten Patienten ohne DGF durchschnittlich eine bessere GFR ($p < 0,001$). Die Berechnung wurde lediglich mit den Patienten durchgeführt, die innerhalb der 5 Jahre post transplantationem regelmäßige Laborkontrollen unterliefen (214 NoDGF und 275 DGF).

Bei Patienten, die im Verlauf der Studie gestorben sind oder ein TPV hatten, wurde die GFR mit Null ergänzt. Folgende Abbildung zeigt den GFR-Verlauf über 5 Jahre nach Transplantation für die jeweilige DGF-Gruppe:

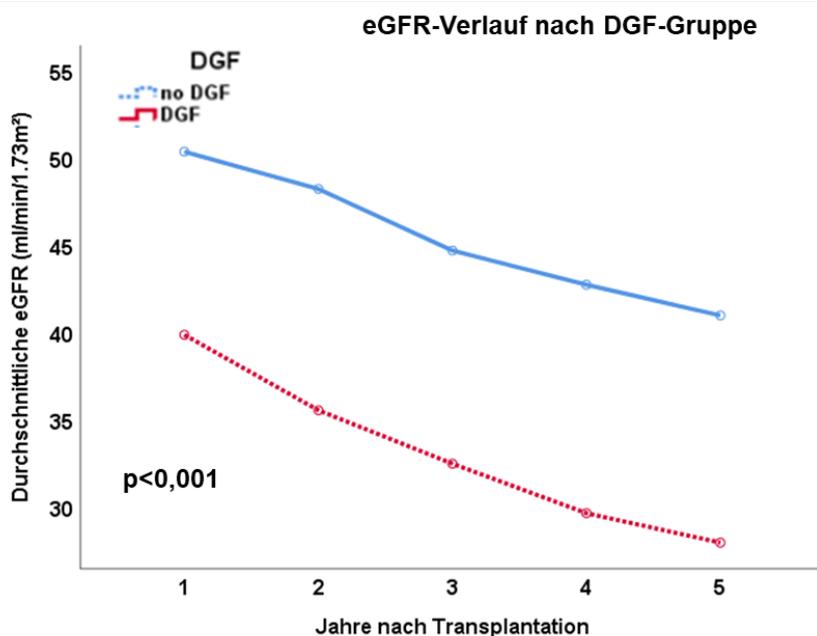


Abbildung 22: GFR-Verlauf nach DGF-Gruppe, imputed mit GFR=0 bei Transplantatversagen oder Tod

Der durchschnittliche GFR-Verlust pro Jahr betrug 1,2 (SD \pm 5,2) bei NoDGF-Patienten und 1,9 (SD \pm 8,3) bei DGF-Patienten ($p = 0,001$).

3.4.5 Auswirkung einer DGF auf die Hospitalisierungen

Patienten mit einer DGF verbrachten im Median 20 (IQR 14-30) Tage im Krankenhaus beim Transplantationsaufenthalt, im Gegensatz zu 13 (IQR 11-16) Tagen bei jenen ohne DGF ($p < 0,001$). Auch im Hinblick auf die Zahl der Rehospitalisierungen zeigten sich deutliche Unterschiede: Patienten mit einer DGF hatten im Median 5 (IQR 3-9), die

Patienten ohne DGF 4 (IQR 2-8) Rehospitalisierungen post transplantationem ($p=0,008$). Insgesamt verbrachten die DGF-Patienten im Median 68 (IQR 30-126) Tage im Krankenhaus innerhalb des Beobachtungszeitraums. Die mediane Gesamthospitalisierungszeit bei den Patienten ohne DGF betrug 39 (IQR 21-79,8) Tage ($p<0,001$). In beiden Gruppen war die Zahl der Patienten ohne Rehospitalisierung gering: Bei den Patienten mit einer DGF waren es 2,6% und bei den Patienten ohne DGF 2,9% ($p=0,819$). Weiterhin wurden die Patienten mit einer DGF im ersten Jahr schneller rehospitalisiert, im Median nach 26 Tagen (95 % CI: 24,2-27,8), wobei die der NoDGF-Gruppe erst nach 32 Tage (95% CI: 30-34) reshospitalisiert wurden ($p<0,001$). Die folgende Grafik zeigt den Verlauf bis zur ersten Rehospitalisierung für beide Gruppen:

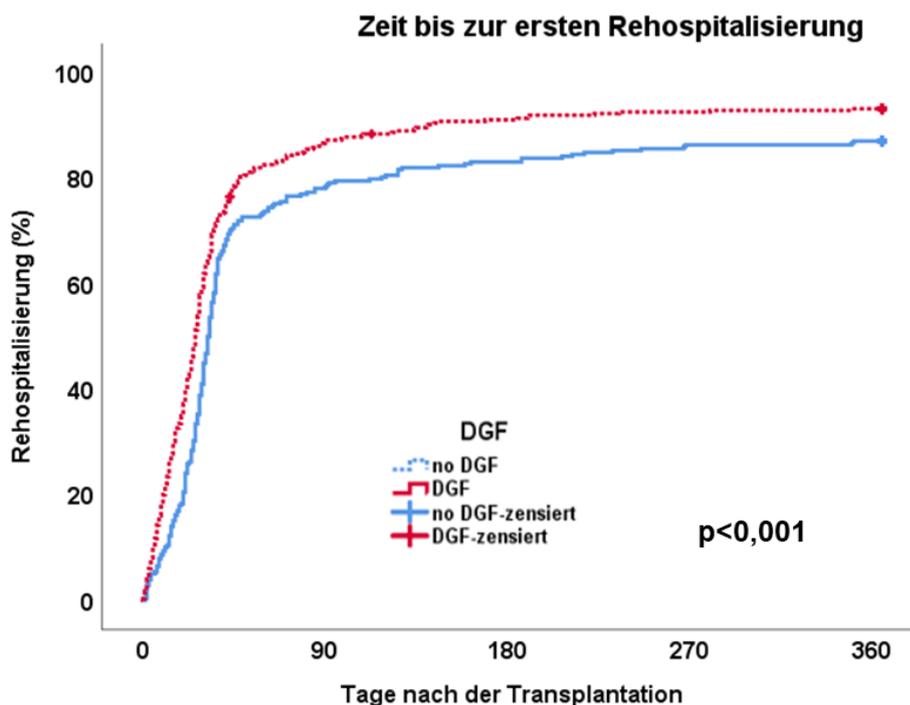


Abbildung 23: Zeit bis zur ersten Rehospitalisierung nach DGF

Vergleicht man die DGF-Schweregrade, waren die Patienten mit einer längeren DGF auch beim Transplantationsaufenthalt länger hospitalisiert als Patienten mit einer kürzeren bzw. keiner DGF: Patienten ohne DGF verbrachten beim Transplantationsaufenthalt median 13 (IQR 11-16) Tage im Krankenhaus, mit dem DGF-Schweregrad 1 14 (IQR 12-17) Tage, mit dem Schweregrad 2 16 (IQR 14-20) Tage, mit dem Schweregrad 3 25 (IQR 22-32) Tage und mit dem Schweregrad 4 51 (IQR 39,8-64,8) Tage ($p<0,001$). Weiterhin zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der

Rehospitalisierungszahl in Bezug auf die DGF-Schweregrade. So wurden die Patienten ohne DGF im Median viermal (IQR 2-8) rehospitalisiert, bei den Patienten mit DGF-Schweregrad 1 waren es ebenso viermal (IQR 2-7), beim Schweregrad 2 sechsmal (IQR 2-10), beim Schweregrad 3 fünfmal (IQR 3-9) und beim Schweregrad 4 sechsmal (IQR 4-12,25) ($p < 0,001$). Außerdem zeigte sich, dass die Patienten mit einer längeren DGF auch insgesamt längere Zeit im Krankenhaus verbringen. So war die mediane Gesamthospitalisierungsdauer bei den Patienten ohne DGF 39 (IQR 21-79,75) Tage, bei den Patienten mit DGF-Schweregrad 1 waren es 35 (IQR 20-79,5) Tage, beim Schweregrad 2 62,5 (IQR 25-121,8) Tage, beim Schweregrad 3 74 (IQR 39-136) Tage und beim Schweregrad 4 125 (IQR 86,8-229,8) Tage ($p < 0,001$).

Unter Berücksichtigung der DGF-Schweregrade konnten signifikante Unterschiede im zeitlichen Verlauf bis zur ersten Hospitalisierung für verschiedene DGF-Schweregrade festgestellt werden ($p < 0,001$): Die durchschnittliche Zeit bis zur ersten Hospitalisierung betrug 85,6 (95% CI:71,7-99,5) Tage in der NoDGF-Gruppe, 60,3 (95% CI:37,9-82,7) Tage beim Schweregrad 1, 60,2 (95% CI:44,3-76,1) Tage beim Schweregrad 2, 50 (95% CI:33,5-66,5) Tage beim Schweregrad 3 und 55,8 (95% CI:24,7-87) Tage beim Schweregrad 4. Den zeitlichen Verlauf bis zur ersten Hospitalisierung nach der Transplantation zeigt die nachfolgende Abbildung:

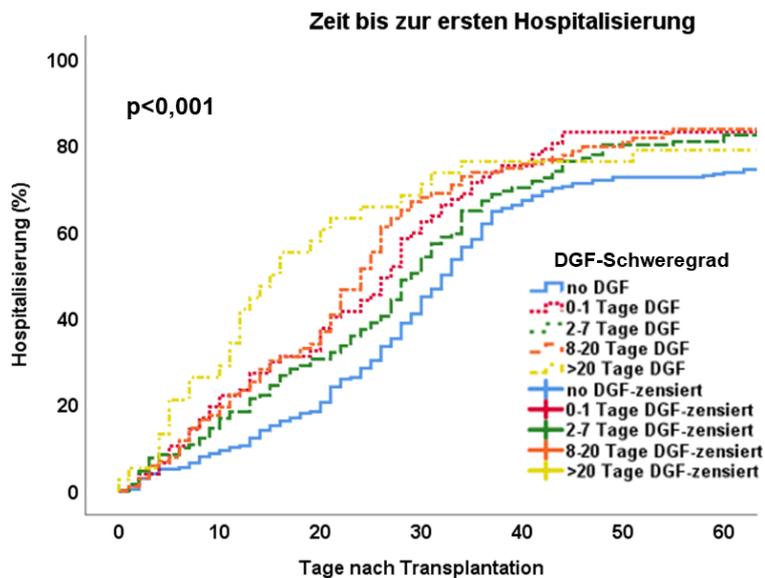


Abbildung 24: Zeit bis zur ersten Rehospitalisierung nach DGF-Schweregrad

3.4.6 Auswirkung einer DGF auf Infektionen

Es zeigte sich ein geringer Unterschied zwischen der DGF- und NoDGF-Gruppe in der Verteilung der Infektionsarten.

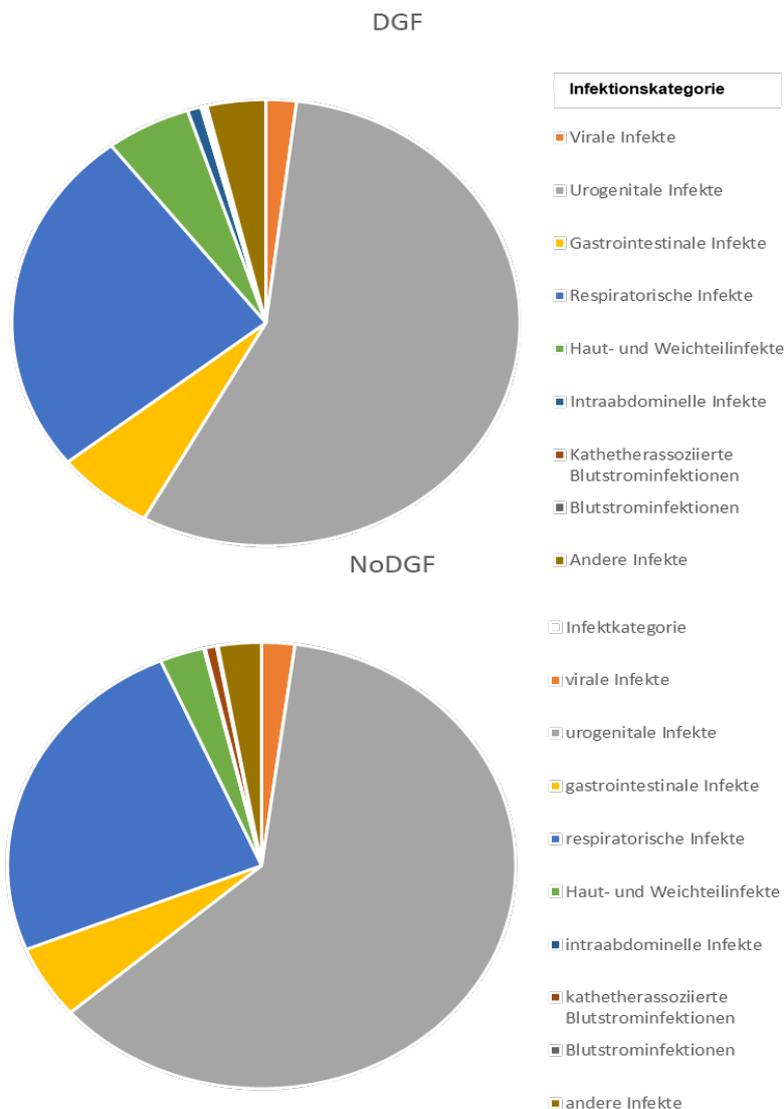


Abbildung 25: Anteil der Infektionskategorien bei Patienten mit und ohne DGF

Insgesamt (DGF unabhängig) traten am häufigsten urogenitale Infektionen auf (58,4%), gefolgt von respiratorischen Infektionen (25%), gastrointestinalen Infektionen (5,9%), Haut- und Weichteilinfektionen (4,4%), viralen Infektionen (2%), intraabdominelle Infektionen (IAI) (0,6%), katheter assoziierte Blutstrominfektionen (CRBSI) (0,4%) und Blutstrominfektionen (BSI) (0,1 %). Die restlichen Infektionen machten 3,3% aus.

Im Durchschnitt hatten Patienten mit einer DGF insgesamt 4,6 (SD \pm 5,6) Infektionen, während es bei den Patienten ohne DGF 3,9 (SD \pm 4,2) waren ($p=0,038$). Bei den Infektionsschweregraden zeigte sich ein Unterschied zwischen DGF- und NoDGF-Patienten im Hinblick auf schwere Infektionen. Bei den Patienten ohne DGF hatten Infektionen des Schweregrades 1 (leichte, ambulant behandelte Infektionen) einen Anteil von 53,4%, Infektionen des Schweregrades 2 (mittelschwere, stationär behandelte Infektionen mit Liegedauer <7 Tage) 14,3% und Infektionen des Schweregrades 3 (schwere, stationär behandelte Infektionen mit Liegedauer \geq 7 Tage) 32,4%. Bei den DGF-Patienten traten Infektionen der Schweregradkategorie 3 mit 44,3% vermehrt auf als bei NoDGF-Patienten (32,4%).

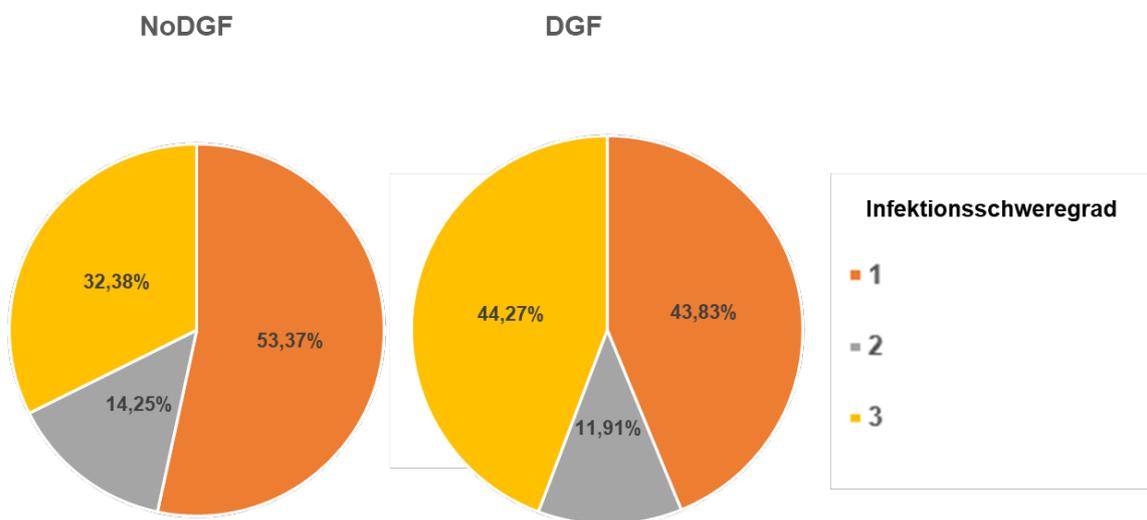


Abbildung 26: Anteil der Infektionsschweregrade bei Patienten mit und ohne DGF

Die durchschnittliche Anzahl der Infektionen mit Schweregrad 2 und 3, also stationär behandlungsbedürftigen Infekten, betrug bei den Patienten mit DGF 2,6 (SD \pm 3,8) und bei denen ohne DGF durchschnittlich 1,8 (SD \pm 2,5) ($p=0,003$).

Die Zahl der Patienten, die im Beobachtungszeitraum keine Infektionen hatten, war in den beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich: 15,8% der Patienten aus der NoDGF-Gruppe und 15,5% der Patienten in der DGF-Gruppe ($p=0,903$).

Bei den Transplantierten, die keine DGF hatten, dauerte es median 181 (95% CI: 122,4-239,6) Tage bis zur ersten Infektion, bei den Patienten mit DGF waren es 147 (95% CI:

104,5-189,6) Tage ($p=0,138$). Die folgende Abbildung zeigt den zeitlichen Verlauf bis zur ersten Infektion nach DGF-Gruppe für das erste Jahr nach der Transplantation:

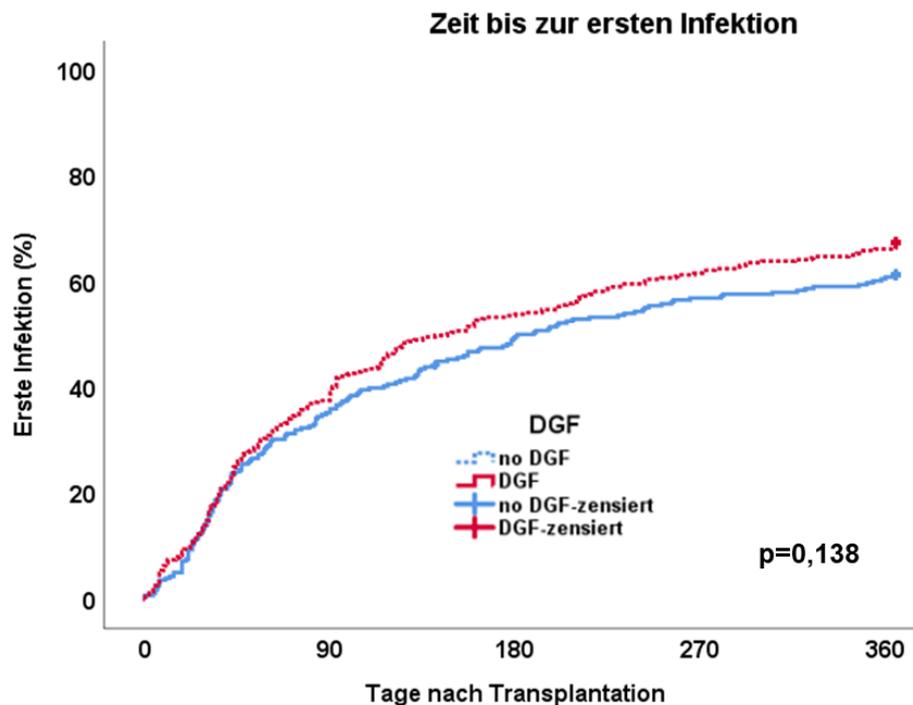


Abbildung 27: Zeit bis zur ersten Infektion nach DGF

Die Patienten mit einer längeren DGF-Dauer wurden häufiger aufgrund von Infektionen hospitalisiert. So hatten die Patienten ohne DGF durchschnittlich 1,8 (SD $\pm 2,5$) Infektionen des Schweregrads 2 und 3, bei Patienten mit einem DGF-Schweregrad 1 waren es durchschnittlich 2,2 (SD ± 5), beim DGF-Schweregrad 2 2,3 (SD $\pm 2,9$), beim DGF-Schweregrad 3 2,9 (SD $\pm 3,7$) und beim DGF-Schweregrad 4 3,7 (SD $\pm 3,4$), ($p=0,003$). Bei der Gesamtzahl der Infektionen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den verschiedenen DGF-Schweregraden ($p=0,169$). Die Patienten ohne DGF hatten durchschnittlich 3,9 (SD $\pm 4,2$) Infektionen im Beobachtungszeitraum, die Patienten mit einem DGF-Schweregrad 1 hatten 4,3 (SD $\pm 7,3$) Infektionen, mit Schweregrad 2 4,2 (SD $\pm 4,6$) Infektionen, mit Schweregrad 3 5 (SD $\pm 5,6$) Infektionen und mit Schweregrad 4 durchschnittlich 5,7 (SD $\pm 5,2$) Infektionen. Bei dem Anteil der infektionsfreien Patienten konnten keine signifikanten Unterschiede nachgewiesen werden: In der NoDGF-Gruppe hatten 15,8% der Patienten keine Infektion im Beobachtungszeitraum, bei den Patienten mit einem DGF-Schweregrad 1 waren es

14,3%, beim Schweregrad 2 19,8%, beim Schweregrad 3 12,6% und beim Schweregrad 4 10,5% ($p=0,503$).

Im Hinblick auf die verschiedene DGF-Schweregrade konnten signifikante Unterschiede in der Zeit bis zur ersten Infektion festgestellt werden ($p=0,005$): Im ersten Jahr nach Transplantation dauerte es bei den Patienten ohne DGF durchschnittlich 204,1 (95% CI: 186,8-221,5) Tage bis zur ersten Infektion, beim DGF-Schweregrad 1 waren es durchschnittlich 198,2 (95% CI: 166,1-230,3) Tage, beim Schweregrad 2 220,7 (95% CI: 196,5-244) Tage, beim Schweregrad 3 149,8 (95% CI: 122,1-177,5) Tage und beim Schweregrad 4 161,4 (95% CI: 116,3-206,5) Tage.

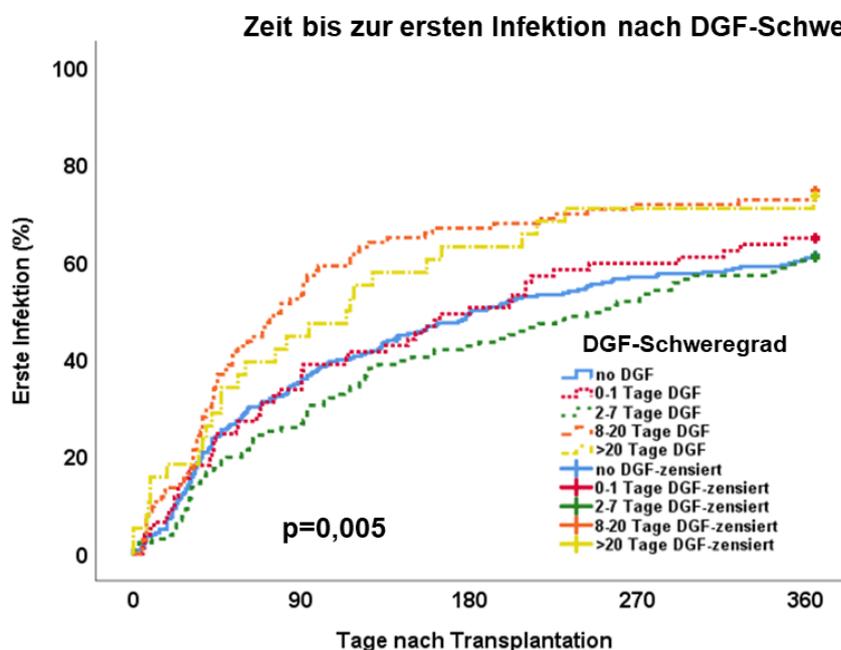


Abbildung 28: Zeit bis zur ersten Infektion nach DGF-Schweregrad

3.4.7 Auswirkung einer DGF auf das Auftreten von MACCE

Von den Patienten mit einer DGF hatten im weiteren Verlauf 14% mindestens 1 MACCE, bei den NoDGF-Patienten waren es 9,7% ($p=0,99$). Der kardiale Tod machte 1,7% der MACCE bei den DGF-Patienten und 0,7% der MACCE bei den NoDGF-Patienten aus; Myokardinfarkte waren bei beiden Gruppen 2,9% der MACCE. Der Anteil von Apoplex an den MACCE betrug bei den DGF-Patienten 2,9%, bei den NoDGF-Patienten 2,5%; bei KHK waren 6,6 % der MACCE in der DGF- und 3,6% in der NoDGF-Gruppe. Diese Unterschiede zeigten sich nicht signifikant ($p=0,374$).

Den Anteil der verschiedenen MACCE-Kategorien bei DGF- und NoDGF-Patienten stellt die folgende Grafik dar:

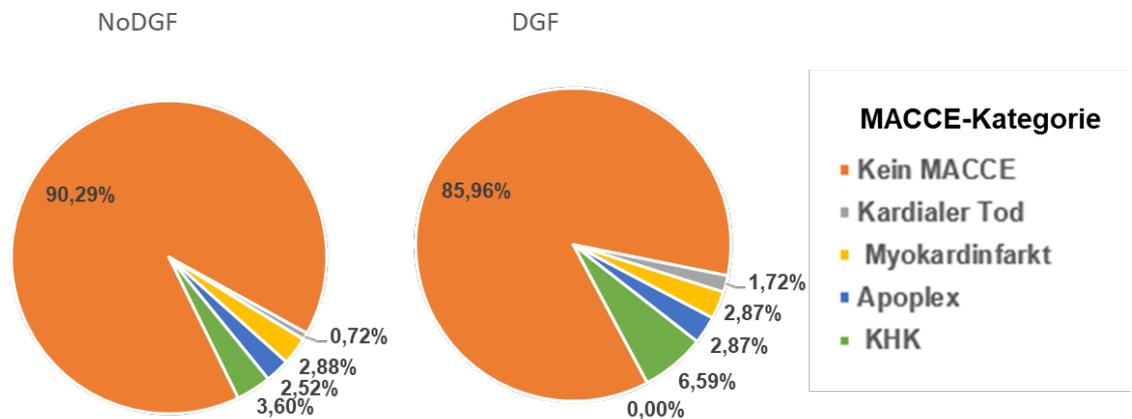


Abbildung 29: Anteil der MACCE-Kategorien bei den Patienten mit und ohne DGF

Die Zeit bis zum MACCE zeigte sich in der DGF-Gruppe signifikant kürzer ($p=0,035$) (Abb. 30).

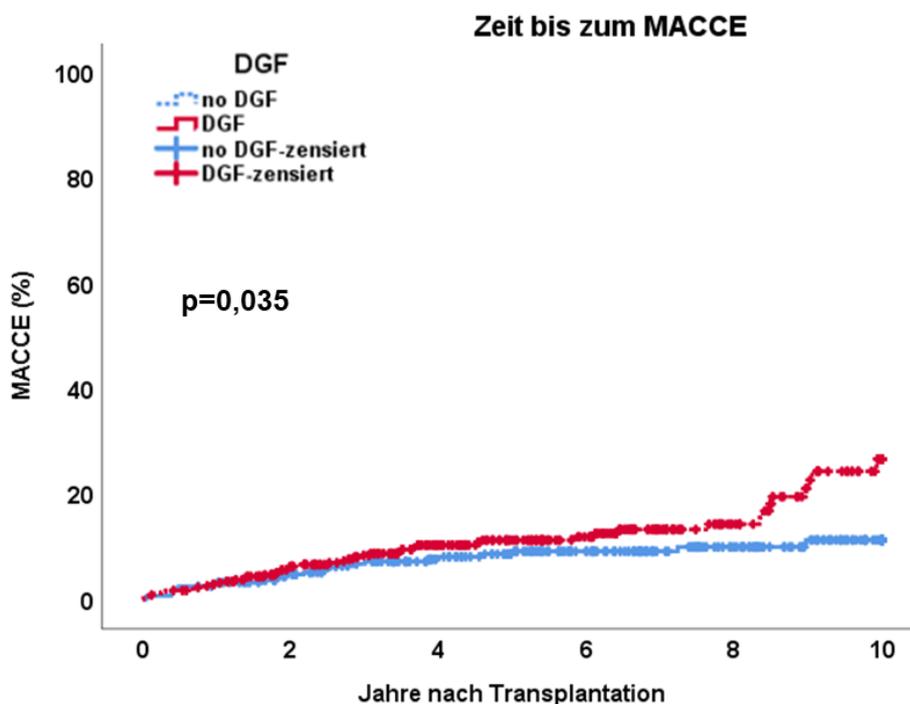


Abbildung 30: Zeit bis zur ersten MACCE nach DGF

Die Zeit bis zum MACCE war in Abhängigkeit vom DGF-Schweregrad nicht signifikant unterschiedlich ($p=0,151$). Die nächste Abbildung stellt die Zeit bis zum ersten MACCE in Abhängigkeit vom DGF-Schweregrad dar.

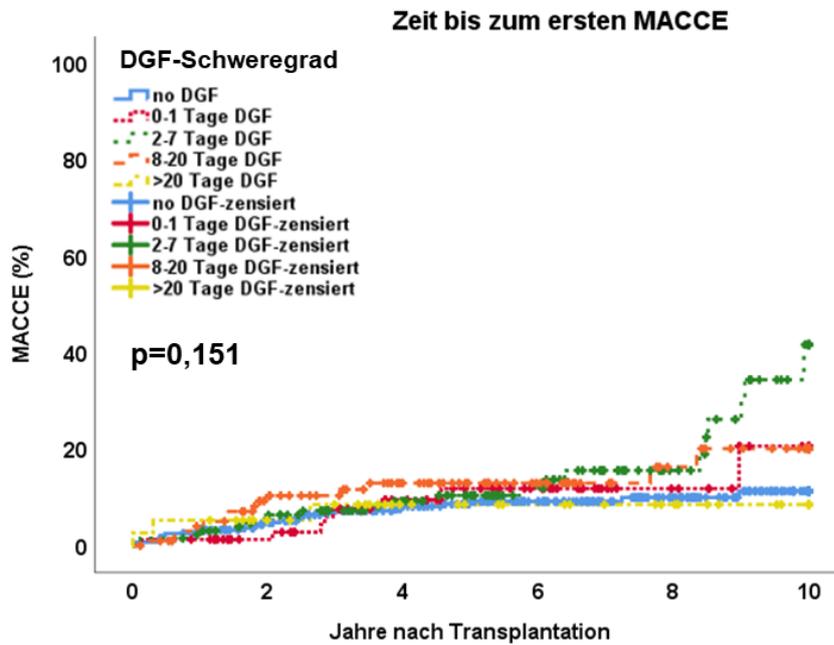


Abbildung 31: Zeit bis zum ersten MACCE nach DGF-Schweregrad

4 Diskussion

4.1 Risikofaktoren einer DGF

In diesem Kollektiv wurde eine DGF-Rate von 55,7% detektiert, welche verglichen mit anderen Studien eher im höheren Bereich liegt [4, 15, 40-48]. Einer der zugrundeliegenden Faktoren dafür sind die unterschiedlichen Definitionen, wobei die Patientenoutcomes dadurch nicht beeinflusst werden [51]. Ein weiterer Faktor ist die Dialyseindikation, da für diese keine festen Leitlinien verfasst wurden und sie mitunter je nach Zentrum und Mediziner unterschiedlich gestellt wird. Dies hat unter anderem Akkina et al. in seiner Studie untersucht, wo er zeigte, dass die Unterschiede in der DGF-Rate zwischen zwei Zentren hauptsächlich auf unterschiedliche Dialyseindikationen zurückzuführen waren [40]. Weiterhin kann die hohe DGF-Rate von dem Einsatz von extended criteria donor (ECD)-Nieren beeinflusst worden sein. Die Verwendung von ECDs hat in den letzten Jahren in Deutschland zugenommen; In dieser Kohorte war der Anteil an Patienten ≥ 65 Jahren, denen gematcht nach Alter im Rahmen des Europäischen Senioren Programmes (ESP) ≥ 65 Jahre alte Nieren transplantiert wurden, mit 33% bzw. 29,1% in beiden Gruppen hoch.

Durch univariate und multivariate Analysen konnten als Risikofaktoren für die Entstehung einer DGF Vortransplantationen, längere Dialysezeiten vor der Transplantation, BMI des Empfängers, prolongierte kalte Ischämiezeit, sowie ein höheres Spenderkreatinin ermittelt werden. Als wichtigste Kofaktoren für das Auftreten einer DGF konnten BPAR und Borderline-Rejektionen identifiziert werden. Die meisten davon decken sich auch mit den Erkenntnissen der vorherigen Studien zu den Risikofaktoren der DGF [43, 53-55]. Akute Transplantatabstoßungen werden durch einige Studien mit der DGF in Zusammenhang gebracht [41, 50, 57]. Akute Abstoßungen treten bei DGF-Patienten häufiger auf, sowohl in der ersten Zeit nach der Transplantation als auch im weiteren Verlauf. Ob akute Abstoßungen unmittelbar nach der Transplantation ein Risikofaktor für die Entstehung der DGF sind oder die DGF der Ausdruck einer akuten Abstoßung ist, ist schwierig voneinander zu trennen. Im Vergleich zeigten die Patienten mit einer DGF eine deutlich höhere Rate an Abstoßungsreaktionen (38,7% vs. 14,4%). Auch der Anteil an Borderline-Rejektionen war in der DGF-Gruppe deutlich höher (12,6% vs. 3,2%). Zusätzlich entwickelten die Patienten mit einer DGF auch signifikant schneller eine akute Abstoßungsreaktion als die Patienten ohne DGF.

Im Vergleich der DGF-Schweregrade hatten die Patienten mit einer DGF-Dauer von 0-1 Tage vergleichbare BPAR-Raten wie Patienten ohne DGF (13%). Bei einer DGF-Dauer von 2-7 Tage zeigte sich eine deutlich höhere Inzidenz der BPAR (35,9%); noch betroffener waren die Patienten mit einer DGF-Dauer von 8-20 (57,3%) und >20 Tage (50%). Je höher der DGF-Schweregrad war, desto kürzer war die Zeit zur BPAR. Diese Erkenntnisse decken sich mit den Ergebnissen der Studie von Fontan et al: dort wurde gezeigt, dass Patienten mit einer DGF-Dauer >21 Tage eine Abstoßungsrate von 59%, im Gegensatz zu 33% bei den Patienten ohne DGF, 24% bei den Patienten mit einer DGF-Dauer <14 Tage und 51% bei einer DGF-Dauer von 14-20 Tagen hatten [42]. Insgesamt zeigte sich ein starker Zusammenhang zwischen Auftreten einer DGF und einer BPAR, was auch schon in den Studien von Yarlagadda et al. und Marcen et al. aufgewiesen wurde [41, 50]. Patienten mit einer DGF hatten insgesamt mehr akute Abstoßungsreaktion. was sicherlich für die höhere TPV-Rate bei den DGF-Patienten mitverantwortlich ist.

Weiterhin zeichnete sich in den Studien ein Zusammenhang zwischen akuten Abstoßungen und höheren TPV-Raten ab. In der Studie von Ojo et al. zeigte sich eine Reduktion des Transplantatüberlebens beim Auftreten einer DGF und/oder einer akuten Abstoßung im ersten Jahr. Bei den Patienten ohne DGF oder akuter Abstoßung lebten nach einem Jahr 88% mit einem funktionierenden Transplantat, bei DGF- Patienten ohne akute Abstoßung waren es 74%, und 72% bei den NoDGF-Patienten mit akuter Abstoßung. Bei den Patienten, die sowohl eine akute Abstoßung als auch eine DGF hatten, sank das Transplantatüberleben auf 56%. Insgesamt lag die Rate der akuten Abstoßung bei 37% in der DGF- und 20% in der NoDGF-Gruppe [54].

In der Studie von Marcen et al. zeigte sich die TPV-Rate beim Auftreten einer akuten Abstoßung höher. Eine DGF hatte an sich keinen Einfluss auf das Transplantatüberleben, jedoch war die Rate an akuter Abstoßung höher in der DGF-Gruppe [41]. In der Studie von Helfer et al. war die TPV-Rate bei DGF-Patienten höher, dies war unabhängig vom Auftreten einer akuten Abstoßungsreaktion [57]. In dieser Studie wurde das Auftreten eines TPVs in Abhängigkeit von DGF und BPAR untersucht. Die Patienten mit einer alleinigen DGF oder alleinigen Abstoßung hatten ähnliche durchschnittliche Zeiten bis zum TPV, weiterhin waren die TPV-Raten nach 10 Jahren 20% in der BPAR-Gruppe vs. 12,6% in der DGF-Gruppe. Beim gemeinsamen Auftreten von DGF und BPAR war die TPV-Rate am höchsten (28,9%). Diese Ergebnisse zeigen, dass die DGF einen negativen Einfluss auf das Transplantatüberleben hat, der sich beim

gemeinsamen Auftreten mit einer akuten Abstoßung noch weiterhin aggraviert. Auf die Ursachen des TPVs wurde in dieser Studie nicht eingegangen.

Ähnliche Ergebnisse zeigten sich auch in Bezug auf Empfängermortalität in Zusammenhang mit der BPAR. Hier hatten die Patienten mit einer BPAR und DGF auch eine höhere Mortalitätsrate im Beobachtungszeitraum als die Patienten, die nur eine der beiden Komplikationen erlitten. Dies verdeutlicht, dass nicht nur die Abstoßung die Ursache für schlechtere Outcomes bei einer DGF ist, sondern, dass die zwei Krankheitsentitäten DGF und Abstoßung beide unabhängig voneinander einen Effekt auf das Transplantatüberleben und die Mortalität haben. Die akuten Abstoßungen sind, wie in mehreren Studien bewiesen [41, 54], mit einem schnelleren Transplantatverlust verbunden. Ihr gemeinsames Auftreten mit der DGF ist sicherlich ein Hinweis darauf, dass die DGF ernst genommen werden sollte und dass die Risikofaktoren für die Entstehung einer DGF minimiert werden sollten. Weiterhin zeigte sich ein deutlich negativer Einfluss von DGF und BPAR auf das TPV und die Mortalität, wenn sie gemeinsam auftreten.

4.2 Einfluss einer DGF auf die Mortalität

Am Ende des Beobachtungszeitraumes lebten in der DGF-Gruppe noch 70,8% der Patienten, deutlich weniger als in der NoDGF-Gruppe (83,5%). Zusätzlich überlebten die DGF-Patienten im Durchschnitt nach Transplantation kürzer (7,9 vs. 9 Jahre). Diese Ergebnisse decken sich mit den Ergebnissen der Studie von Butala et al., wo sich ein negativer Einfluss der DGF auf die Mortalität zeigte: DGF-Patienten hatten nach einem Jahr eine um 7,1% höhere Mortalität und nach 5 Jahren eine um 11% höhere [47]. In der Meta-Analyse von Yarlagadda et al. ließ sich kein Unterschied in der Mortalität nach einem durchschnittlichen Beobachtungszeitraum von 5 Jahren feststellen [50]. Die Unterschiede in der Mortalitätsrate zwischen beiden Patientengruppen lassen sich nicht durch die Altersunterschiede zwischen DGF- und NoDGF-Patienten erklären, denn sowohl das Alter des Spenders als auch jenes des Empfängers waren in beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich. Betrachtet man jedoch das durchschnittliche Patientenalter und Spenderalter in den Studien von Yarlagadda und Butala et al., waren sowohl die Transplantierten als auch die Spender durchschnittlich jünger als in dieser Studie. In der Studie von Butala et al. waren die Empfänger durchschnittlich 51,2 Jahre

alt (SD \pm 13) und die Spender durchschnittlich 39,3 Jahre alt (SD \pm 16,7) [47]. In der Metaanalyse von Yarlagadda et al. betrug das Durchschnittsalter von Empfänger zwischen 32-55 Jahre je nach Studie und das durchschnittliche Spenderalter 28-60 Jahre [50]. Eine weitere Erklärung für die höhere Mortalität in der DGF-Gruppe könnte die höhere Rate an Abstoßungsreaktionen und die dadurch notwendige aggressivere Immunsuppression in der DGF-Gruppe sein. In dieser Studie erlitten 38,7% der DGF-Patienten eine akute Abstoßungsreaktion im Beobachtungszeitraum, in der NoDGF-Gruppe waren es 14,4%. Verglichen mit den anderen Studien waren diese Abstoßungsraten jedoch insgesamt geringer. In der Metaanalyse von Yarlagadda et al. lag die Inzidenz der akuten Abstoßung bei 49% in der DGF-, bzw. 35% in der NoDGF-Gruppe (RR 1.4 (95% CI: 1.3–1.5), $Q = 34$, $df = 10$, $p < 0.001$) [50]. Die Abstoßungsraten in der Studie von Marcen et al. lagen bei 50 % in der DGF- vs. 39.9 % in der NoDGF-Gruppe ($p < 0.05$) [41].

Der Einfluss der DGF-Dauer auf die Mortalität konnte auch im Vergleich der DGF-Schweregrade gesehen werden. In der Studie von Perez Fontan et al. erwies sich, dass die Patienten mit einer längeren DGF (>3 Wochen) eine höhere Mortalität als die Patienten ohne DGF bzw. mit kürzerer DGF haben. Dies war hauptsächlich auf infektiöse Komplikationen zurückzuführen [42]. In dieser Studie zeigten sich signifikante Unterschiede bei der Mortalität in Anbetracht der DGF-Schweregrade ($p < 0,001$): Am Ende des Beobachtungszeitraumes waren 16,5% der Patienten ohne DGF und 15,6% der Patienten mit einem DGF-Schweregrad 1 verstorben. Bei den DGF-Schweregraden 2 und 3 stieg die Mortalität mit der Dauer der DGF an: so waren am Ende des Studienzeitraumes 29% der Patienten mit einem DGF-Schweregrad 2, 31,1% der Patienten mit einem DGF-Schweregrad 3 und 52,6% der Patienten mit einem Schweregrad 4 verstorben.

Verglichen mit den Patienten, die jünger als 65 Jahre waren, war die DGF-Rate bei den über 64-jährigen Transplantierten geringgradig höher (58,7% vs. 54,3%). Im Patientenkollektiv waren 31,3% der Patienten zum Transplantationszeitpunkt mindestens 65 Jahre alt. Den starken Effekt des Altersunterschieds sieht man bei der Mortalität: Am Ende des Beobachtungszeitraumes lebten noch 86,5% der Patienten unter 65 Jahren, bei den über 64-jährigen dagegen nur 56,1%. Dieser Effekt ist auch auf die insgesamt höhere Mortalität in den älteren Patientengruppen zurückzuführen. In beiden Altersgruppen hatte die DGF eine ähnliche Auswirkung auf die Mortalität: Am Ende der Studie waren 33,3% der über 64-jährigen NoDGF-Patienten verstorben, mit einer DGF

waren es 51,3%. Bei den Patienten die jünger als 65 waren, waren am Ende der Studie 8,6% der NoDGF-Patienten verstorben, bei den DGF-Patienten waren es 17,5 %. Diese Ergebnisse lassen eine Verbindung zwischen der DGF und einer höheren Mortalität vermuten. Weiterhin könnten weitere Parameter Einfluss auf die Mortalität haben, die bei der Studie nicht miteingefasst worden sind, z.B. Immunsuppression, Todesursachen und bestehende Vorerkrankungen der Patienten. Um die vermutete Kausalität der DGF und der Mortalität zu untersuchen, müssten weitere mortalitätsbeeinflussende Parameter miteinbezogen werden.

4.3 Einfluss einer DGF auf das Transplantatversagen

Ein Transplantatversagen hatten im Beobachtungszeitraum 18,9% der Patienten in der DGF-Gruppe und 7,9% der Patienten in der NoDGF-Gruppe ($p < 0,001$). Diese Ergebnisse zeigen einen signifikanten Unterschied im Transplantatüberleben zwischen den beiden Gruppen, was andere Studien auch bestätigen. In der Studie von Butala et al. hatten Patienten mit einer DGF eine um 10,1% höhere Transplantatverlustrate als NoDGF-Patienten nach einem Jahr, nach 5 Jahren waren es 12,5% [47]. Yarlagadda et al. kam in seiner Metanalyse auf ähnliche Ergebnisse. Zusammengefasst betrug die Inzidenz des Transplantatversagens 40,4% bei DGF-Patienten und 31,3% bei den NoDGF-Patienten [50]. In der Studie von Helfer et al. hatten im 5-Jahres-Zeitraum 5% der NoDGF-Patienten ein Transplantatversagen im Gegensatz zu 15,5% bei den DGF-Patienten ($p = 0,038$) [33]. Auch in der Studie von Hall et al. zeigte sich ein Zusammenhang zwischen einer DGF und kürzerem Transplantatüberleben: Bei den DGF-Patienten bestand ein 4,5-faches relatives Risiko für ein Transplantatversagen im ersten Jahr [48].

In dieser Studie lebten am Ende des Beobachtungszeitraumes deutlich weniger DGF-Patienten mit einem funktionierenden Transplantat (62,8%) im Gegensatz zu 79,5% in der NoDGF-Gruppe. Dadurch lässt sich ein Zusammenhang zwischen der DGF und einem höheren Risiko für einen Transplantatverlust im Verlauf annehmen.

In diesem Patientenkollektiv waren die Transplantatverlustraten höher, je länger die DGF andauerte. So hatten im Beobachtungszeitraum 10,4% der Patienten mit einem DGF-Schweregrad 1 ein Transplantatverlust, 16,8% beim Schweregrad 2, 19,4% beim Schweregrad 3 und 42,1% beim Schweregrad 4. Ab 21 Tage DGF-Dauer sieht man eine deutliche Steigerung der TPV-Inzidenz, was zeigt, dass insbesondere diese Patienten von weiteren Komplikationen im Verlauf betroffen sind. Auch Lim et al. wies in seiner

Studie eine erhöhte TPV-Rate bei DGF-Patienten nach: Das Hazard Ratio für das Transplantatversagen betrug bei DGF-Patienten 1,34 (95% CI: 1,2-1,4, $p < 0,001$). Das Hazard Ratio war höher, je länger die DGF dauert: Im Vergleich mit DGF-Patienten mit einer DGF-Dauer von 1-4 Tage, betrug das Hazard Ratio bei einer DGF-Dauer von 5-7 Tage 1,1 (95% CI: 0,7-1,7, $p = 0,638$), bei der DGF-Dauer von 8-13 Tage 1,5 (95% CI: 1-2,1, $p = 0,05$) und 1,6 (95% CI: 1,1-2,3, $p = 0,01$) bei einer DGF-Dauer von mindestens 14 Tagen [62].

Bei den über 64-Jährigen hatten im Beobachtungszeitraum 13,6% der Patienten ohne DGF und 33,9% der DGF-Patienten ein Transplantatversagen. Auch bei den unter 65-Jährigen zeigte sich ein ähnlicher Zusammenhang zwischen Transplantatversagen und Auftreten einer DGF: Im Beobachtungszeitraum hatten 4,6% der Patienten ohne DGF ein Transplantatversagen, beim Auftreten einer DGF lag diese Zahl in der gleichen Altersgruppe bei 11,5%. Dies zeigt, dass die DGF unabhängig von dem Alter das Auftreten eines Transplantatversagens fördert, jedoch ist dieser Effekt bei den älteren Patienten deutlicher zu erkennen. Ein Zusammenhang zwischen einer DGF und einer erhöhten TPV-Rate wurde in mehreren Studien bestätigt [33, 47, 48, 50, 62].

4.4 Beeinträchtigung der Transplantatfunktion durch eine DGF

Im Verlauf von 5 Jahren wiesen die DGF-Patienten eine signifikant niedrigere eGFR als die Patienten ohne DGF auf. Der jährliche GFR-Verlust zeigte sich in der DGF-Gruppe signifikant höher ($p = 0,001$). In der Studie von Hall et al. wurde der Einfluss der DGF auf die GFR im Verlauf untersucht: Dort zeigten die Patienten mit einer DGF nach einem Jahr eine um durchschnittlich 11,9 ml/min/1.73m² schlechtere GFR als die Patienten ohne DGF [48]. Einen negativen Einfluss der DGF auf die Transplantatfunktion konnte auch die Studie von Helfer et al. Bestätigen: Hier hatten die Patienten mit einer DGF im Verlauf von 5 Jahren eine signifikant niedrigere eGFR als die Patienten ohne DGF. Nach 5 Jahren kam es zu einem Angleichen der Nierenfunktion zwischen den beiden Gruppen und die Unterschiede waren nicht mehr signifikant. Die Patienten mit einem Transplantatversagen wurden in der Studie von Helfer et al. aus weiteren Berechnungen ausgeschlossen [33]. Im Gegensatz zu dieser Studie, wo die eGFR mittels CKD-EPI-Formel berechnet wurde, wurde die eGFR-Berechnung mithilfe der MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) -Formel berechnet [67].

Aus diesen Beobachtungen ist eine Tendenz zum schnelleren Verlust der Nierenfunktion bei den DGF-Patienten zu erkennen. Die insgesamt niedrigere durchschnittliche Nierenfunktion bei den DGF-Patienten deckt sich mit den Ergebnissen der Studien von Hall et al. und Helfer et al. [33, 48] und deutet darauf hin, dass eine DGF im Verlauf zu einer Nierenfunktionseinschränkung führt. Nach 5 Jahren kommt es in dieser Studie nicht zu einem Angleichen der Nierenfunktion - die durchschnittliche eGFR bleibt mit 27,7 ml/min/1.73m² bei den DGF-Patienten signifikant niedriger als die durchschnittliche eGFR der Patienten in der NoDGF-Gruppe (40,6 ml/min/1.73m²) (p<0,001).

4.5 Einfluss einer DGF auf Infektionen und Hospitalisierungen

Die DGF-Patienten waren im Rahmen der Transplantation länger hospitalisiert als die NoDGF-Patienten (20 vs. 13 Tage), und sie verbrachten insgesamt im Beobachtungszeitraum auch mehr Zeit im Krankenhaus (68 vs. 39 Tage). Auch die Zeit bis zur ersten (Re-) Hospitalisierung war bei den Transplantierten mit einer DGF signifikant kürzer (26 vs. 32 Tage). Im Median hatten DGF-Patienten im Verlauf signifikant mehr Hospitalisierungen als NoDGF-Patienten (5 vs. 4). Dies lässt vermuten, dass eine DGF auch mehr Kosten für die medizinische Betreuung der Patienten verursacht. Diese Vermutung deckt sich mit den Ergebnissen der Studien von Hagenmeyer et al., Matas et al. und Buchanan et al., sowie den in Deutschland festgelegten Fallpauschalen für eine DGF [45, 59-61].

Im Hinblick auf die verschiedenen DGF-Schweregrade zeigte sich, dass sich die DGF-Dauer und Rehospitalisierungsrate proportional zueinander verhielten. Die mediane Anzahl der Rehospitalisierungen steigt mit der DGF-Dauer an: 4 mal (IQR 2-8) bei Patienten ohne DGF, 4 mal (IQR 2-7) bei Patienten mit DGF-Schweregrad 1, 6 mal (IQR 2-10) beim Schweregrad 2, 5 mal (IQR 3-9) beim Schweregrad 3 und 6 mal (IQR 4-12,3) beim Schweregrad 4 (p<0,001).

Die Patienten mit einer sehr langen DGF-Dauer (>20 Tage) verbrachten auch beim Transplantationsaufenthalt signifikant (p<0,001) mehr Zeit im Krankenhaus als die Patienten anderer Gruppen, im Median 51 Tage (13 Tage NoDGF, 14 Tage Schweregrad 1, 16 Tage Schweregrad 2, 25 Tage Schweregrad 3). Auch die Gesamthospitalisierungsdauer steigt mit der DGF-Dauer an: im Median 39 (IQR 21-79,8) Tage bei NoDGF, 35 (IQR 20-79,5) Tage bei Schweregrad 1, 62,5 (IQR 25-121,8) bei

Schweregrad 2, 74 (IQR 39-136) bei Schweregrad 3 und 125 (IQR 86,8-229,8) Tage bei Schweregrad 4. Damit zeigt sich, dass Patienten mit einer längeren DGF deutlich länger hospitalisiert werden, wodurch die Mehrkosten für die medizinische Behandlung der Patienten mit prolongierter DGF vermutlich bedingt sind. Die durchschnittliche Zeit bis zur ersten Hospitalisierung betrug 85,6 Tage in der NoDGF-Gruppe, 60,3 Tage beim DGF-Schweregrad 1, 60,2 Tage beim Schweregrad 2, 50 Tage beim Schweregrad 3 und 55,8 beim Schweregrad 4. Dies zeigt, dass Patienten mit einer DGF insgesamt schneller im Verlauf rehospitalisiert werden, die Folgen der DGF sind für Schweregrade 1 und 2 ähnlich, bei längerer DGF (länger als 7 Tage) wird die Zeit bis zur ersten Rehospitalisierung am stärksten beeinflusst.

Der Anteil der verschiedenen Infektionskategorien zeigte sich in der DGF- und NoDGF-Gruppe vergleichbar, auch der Anteil der infektionsfreien Patienten unterschied sich in den beiden Gruppen nicht ($p=0,903$).

DGF-Patienten wurden durchschnittlich 2,6-mal aufgrund von Infektionen hospitalisiert, bei den NoDGF-Patienten waren es hingegen lediglich 1,8 mal ($p=0,003$). Die DGF-Patienten hatten durchschnittlich 4,6 Infektionen, die Patienten ohne DGF 3,9 ($p=0,038$). Auch der Anteil der schweren Infektionen war in der DGF-Gruppe höher (44,3% vs. 32,4%). Die DGF beeinflusste die Zeit bis zur ersten Infektion post transplantationem nicht ($p=0,903$).

Im Vergleich der verschiedenen DGF-Schweregrade hatte eine prolongierte DGF einen negativen Einfluss auf die durchschnittliche Anzahl der mittel- bis schweren Infektionen. Die Patienten ohne DGF hatten durchschnittlich 1,8 (SD $\pm 2,5$) Infektionen des Schweregrades 2 und 3, beim DGF-Schweregrad 1 waren es durchschnittlich 2,2 (SD ± 5), beim Schweregrad 2 2,3 (SD $\pm 2,9$), beim Schweregrad 3 2,9 (SD $\pm 3,7$) und beim Schweregrad 4 3,7 (SD $\pm 3,4$) ($p=0,003$). Die Gesamtzahl der Infektionen blieb von der DGF-Dauer unbeeinflusst ($p=0,169$) - das Gleiche gilt für die Anzahl der infektionsfreien Patienten ($p=0,503$). Dafür war die Zeit bis zur ersten Infektion bei Patienten mit einer prolongierten DGF signifikant kürzer ($p=0,005$): durchschnittlich 161,4 Tage bei DGF-Schweregrad 4, 149,8 Tage bei Schweregrad 3 vs. 204,1 bei NoDGF, 198,2 bei Schweregrad 1 und 220,7 Tage bei Schweregrad 2. Diese Zahlen belegen einen negativen Einfluss der DGF auf die Hospitalisierungsrate und Infektionen. In den bisherigen Studien zeigte unter anderem Helfer et al., dass die Patienten mit einer DGF längere Hospitalisierungszeiten als Patienten ohne DGF haben [57]. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass der Einfluss der DGF auf Hospitalisierungen und Infektionen nicht

zu vernachlässigen ist. Wie oben beschrieben, haben die Patienten mit einer DGF auch höhere BPAR-Raten, was zu unterschiedlichen Arten der und insgesamt höheren Dosen an Immunsuppression führen kann, was sicherlich auch einen Einfluss auf Infektionen und Hospitalisierungen im Verlauf haben könnte. Um die Zusammenhänge weiter zu überprüfen, wären weitere Studien notwendig, insbesondere mit Einbeziehung der Immunsuppression, akuten Abstoßungen, sowie Hospitalisierungsursachen im Allgemeinen.

4.6 Effekte einer DGF auf das Auftreten von MACCE

Der Anteil der DGF-Patienten mit mindestens einem MACCE war zwar höher als bei NoDGF-Patienten, jedoch statistisch nicht relevant. Auch bei den Kategorien der kardialen Ereignisse konnten keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen festgestellt werden. DGF-Patienten erlebten jedoch im Verlauf schneller ein MACCE als Patienten ohne DGF (nach durchschnittlich 8,9 Jahren in der DGF-Gruppe vs. 9,2 Jahren in der NoDGF-Gruppe, $p=0,035$). Im Vergleich der DGF-Schweregrade hatte die DGF-Dauer keinen Einfluss auf die Zeit bis zum MACCE. Es konnte kein definitiver Einfluss der DGF auf das Auftreten von MACCE nachgewiesen werden. Die signifikant kürzere Zeit bis zum ersten MACCE bei den DGF-Patienten könnte auch durch den Einfluss anderer Parameter zu erklären sein: Die DGF-Patienten hatten mehr akute Abstoßungen und waren häufiger vortransplantiert. Weiterhin könnte auch eine längere Zeit an der Dialyse vor der Transplantation eine Rolle gespielt haben. Zusätzlich ist nicht untersucht worden, ob die DGF-Patienten mehr Vorerkrankungen hatten, die schneller zu einem MACCE geführt haben könnten. Zu diesem Thema gab es in der Literatur keine Studien. Eine genauere Analyse mit Einbeziehung weiterer Parameter wäre notwendig, um die Zusammenhänge des schnelleren Auftretens von MACCE bei DGF-Patienten zu untersuchen.

4.7 Stärken und Limitationen der Studie

Eine Stärke dieser Studie ist die lange Beobachtungszeit und die vollständige Dokumentation der wichtigen Endpunkte jedes Patienten bzw. die breite Information aus

den verfügbaren Datenbanken. Darüber hinaus erfolgte bei den meisten Patienten eine standardisierte und vergleichbare Transplantationsnachbehandlung.

Allerdings sind die eingeschlossenen Patienten fast ausschließlich kaukasischer Ethnie, was die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf andere ethnische Gruppen einschränkt. Weiterhin handelt es sich um eine retrospektive Studie an einem Transplantationszentrum mit einer mittleren Anzahl von eingeschlossenen Probanden. Trotz sorgfältiger Datensammlung konnten nicht alle Parameter erfasst werden, da die Beschaffung einiger Informationen aufgrund der retrospektiven Art der Studie nicht möglich war. Es ist möglich, dass diese zusätzlichen Parameter die Ergebnisse beeinflusst haben könnten.

4.8 Schlussfolgerungen

Die hohe DGF-Rate von 55,7% ist eventuell durch den höheren Anteil an ESP-Nieren, sowie an unterschiedlicher Dialyseindikationsstellung zu erklären. Weiterhin ist auch ein insgesamt höheres Probandenalter als in anderen Studien zu verzeichnen [47, 50].

Als stärkste Kofaktoren für die Entstehung einer DGF wurden akute Abstoßungen identifiziert. Weitere Risikofaktoren wie Vortransplantationen, längere Dialysezeit vor der Transplantation, BMI des Empfängers, prolongierte kalte Ischämiezeit und höheres Spenderkreatinin decken sich mit den anderen Studienergebnissen [43, 53-55].

Patienten mit einer DGF haben eine höhere BPAR-Rate. Insgesamt bestätigte sich die in anderen Studien nachgewiesene Verbindung der DGF und BPAR bei Nierentransplantierten [41, 50, 57]. Die Effekte von DGF können nicht allein durch das Auftreten von BPAR erklärt werden, zwar sind die Outcomes bezüglich TPV und Mortalität beim alleinigen Auftreten einer DGF oder BPAR vergleichbar, jedoch zeigt sich ein negativer Summationseffekt beim gemeinsamen Auftreten einer DGF und BPAR.

Das Auftreten einer DGF erhöhte signifikant die Mortalitätsrate, wobei dieser Anstieg nicht durch den Altersunterschied der Gruppen zu erklären war. Weitere Studien mit Einbeziehung mehrerer Parameter sind notwendig, um die Zusammenhänge weiter aufzuklären. Ein in mehreren Studien nachgewiesener negativer Effekt von DGF auf das TPV konnte bestätigt werden [33, 47, 48, 50, 57].

Im Vergleich mit den <65-jährigen Patienten, wurden die ≥65-jährigen Patienten stärker von der DGF beeinflusst. Sowohl die Mortalitäts- als auch die TPV-Rate zeigten sich in der DGF-Gruppe deutlich höher. Dieser Effekt, wenngleich in kleinerem Ausmaß, war

ebenfalls in der Gruppe der <65-Jährigen zu beobachten. Dies verdeutlicht die Wichtigkeit neuer Behandlungskonzepte zur Vermeidung einer DGF, insbesondere in den vulnerablen Patientengruppen.

Auch die Transplantatfunktion wurde durch die DGF beeinträchtigt: die DGF-Patienten hatten im Zeitraum von 5 Jahren eine durchschnittlich niedrigere eGFR und verzeichneten einen schnelleren GFR-Verlust.

In Anbetracht der Hospitalisierungen, zeigten sich die DGF-Patienten im Vergleich zu der NoDGF-Gruppe deutlich beeinträchtigt. Sie würden häufiger und länger hospitalisiert, litten häufiger an Infektionen (insbesondere auch schwere und stationär behandlungsbedürftige). Der ökonomische Effekt der DGF durch Mehrbehandlung und Hospitalisierung wäre sicherlich ein interessanter Aspekt für die zukünftige Studiengestaltung, da es in bisherigen Studien eindeutige Hinweise auf Mehrkosten bei einer DGF gibt [45, 59-61].

Ein kausaler Effekt der DGF auf die Entstehung von MACCE konnte in dieser Studie nicht nachgewiesen werden.

Im Vergleich der verschiedenen DGF-Schweregrade zeigten sich die Patienten mit einer prolongierten DGF in Bezug auf TPV, Mortalität, BPAR, Hospitalisierungen und Infektionen deutlich mehr beeinträchtigt. Dies mutmaßt einen Dosis-abhängigen Effekt der DGF auf die späteren Outcomes. Bei Patienten mit einer kurzen DGF (0-1 Tage) waren die Outcomes mit denen der NoDGF-Gruppe vergleichbar. Dies wirft die Frage auf, ob eine einzige Dialyse post transplantationem wirklich als DGF wahrgenommen werden oder die DGF-Definition überdacht und modifiziert werden sollte.

5 Literaturverzeichnis

1. Levey, A.S. and J. Coresh, *Chronic kidney disease*. Lancet, 2012. **379**(9811): p. 165-80.
2. Parmar, M.S., *Chronic renal disease*. BMJ, 2002. **325**(7355): p. 85-90.
3. Jha, V., G. Garcia-Garcia, K. Iseki, Z. Li, S. Naicker, B. Plattner, R. Saran, A.Y.-M. Wang, and C.-W. Yang, *Chronic kidney disease: global dimension and perspectives*. The Lancet, 2013. **382**(9888): p. 260-272.
4. Nwankwo, E., A.K. Bello, and A.M. El Nahas, *Chronic kidney disease: stemming the global tide*. Am J Kidney Dis, 2005. **45**(1): p. 201-8.
5. Frei, U. and H. Schober-Halstenberg *Nierenersatztherapie in Deutschland; Bericht über Dialysebehandlung und Nierentransplantation in Deutschland*. 2006/2007, Quasi Niere.
6. Kausz, A.T., G.T. Obrador, and B.J.G. Pereira, *Anemia management in patients with chronic renal insufficiency*. American Journal of Kidney Diseases, 2000. **36**(6, Supplement 3): p. S39-S51.
7. Suki, W.N. and L.W. Moore, *Phosphorus Regulation in Chronic Kidney Disease*. Methodist DeBakey Cardiovasc J, 2016. **12**(4 Suppl): p. 6-9.
8. Masereeuw, R., H.A.M. Mutsaers, T. Toyohara, T. Abe, S. Jhawar, D.H. Sweet, and J. Lowenstein, *The Kidney and Uremic Toxin Removal: Glomerulus or Tubule?* Seminars in Nephrology, 2014. **34**(2): p. 191-208.
9. Neiryck, N., R. Vanholder, E. Schepers, S. Eloot, A. Pletinck, and G. Glorieux, *An update on uremic toxins*. International Urology and Nephrology, 2013. **45**(1): p. 139-150.
10. Kontodimopoulos, N. and D. Niakas, *An estimate of lifelong costs and QALYs in renal replacement therapy based on patients' life expectancy*. Health Policy, 2008. **86**(1): p. 85-96.
11. *KDOQI Clinical Practice Guideline for Hemodialysis Adequacy: 2015 Update*. American Journal of Kidney Diseases, 2015. **66**(5): p. 884-930.
12. *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Veröffentlichung des Jahresberichts 2017 zur Qualität in der Dialyse*. 2017; Available from: www.g-ba.de/richtlinien/45/.
13. Ronco, C., M. Neri, A. Lorenzin, F. Garzotto, and W.R. Clark, *Multidimensional Classification of Dialysis Membranes*. Contrib Nephrol, 2017. **191**: p. 115-126.
14. Roob, J.M., *[Comparison of clinical outcomes in peritoneal dialysis and hemodialysis]*. Wien Klin Wochenschr, 2005. **117** Suppl 6: p. 60-8.
15. Wolfe, R.A., V.B. Ashby, E.L. Milford, A.O. Ojo, R.E. Ettenger, L.Y.C. Agodoa, P.J. Held, and F.K. Port *Comparison of Mortality in All Patients on Dialysis, Patients on Dialysis Awaiting Transplantation, and Recipients of a First Cadaveric Transplant*. New England Journal of Medicine, 1999. **341**(23): p. 1725-1730.
16. Meier-Kriesche, H.U. and B. Kaplan, *Waiting time on dialysis as the strongest modifiable risk factor for renal transplant outcomes: a paired donor kidney analysis*. Transplantation, 2002. **74**(10): p. 1377-81.
17. de Groot, I.B., J.I.E. Veen, P.J.M. van der Boog, S. van Dijk, A.M. Stiggelbout, P.J. Marang-van de Mheen, and P.-s.g. The, *Difference in quality of life, fatigue and societal participation between living and deceased donor kidney transplant recipients*. Clinical Transplantation, 2013. **27**(4): p. E415-E423.

18. Organtransplantation, D.S., *Jahresbericht 2015: Organspende und Transplantation in Deutschland*. 2016.
19. Bundesärztekammer, *Richtlinien für die Wartelistenführung und die Organvermittlung zur Nierentransplantation*, Bundesärztekammer, Editor. 2013.
20. Filippone, E.J. and J.L. Farber, *Humoral Immune Response and Allograft Function in Kidney Transplantation*. American Journal of Kidney Diseases, 2015. **66**(2): p. 337-347.
21. Hatzinger, M., M. Stastny, P. Grützmacher, and M. Sohn, *Die Geschichte der Nierentransplantation*. Der Urologe, 2016. **55**(10): p. 1353-1359.
22. Colaneri, J., *An Overview of Transplant Immunosuppression--History, Principles, and Current Practices in Kidney Transplantation*. Nephrol Nurs J, 2014. **41**(6): p. 549-60; quiz 561.
23. Weber, T.M. and M.E. Lockhart, *Renal transplant complications*. Abdom Imaging, 2013. **38**(5): p. 1144-54.
24. Pescovitz, M.D. and M. Govani, *Sirolimus and mycophenolate mofetil for calcineurin-free immunosuppression in renal transplant recipients*. American Journal of Kidney Diseases. **38**(4): p. S16-S21.
25. Claes, K., H.-U. Meier-Kriesche, J.D. Schold, Y. Vanrenterghem, P.F. Halloran, and H. Ekberg, *Effect of different immunosuppressive regimens on the evolution of distinct metabolic parameters: evidence from the Symphony study*. Nephrology Dialysis Transplantation, 2011. **27**(2): p. 850-857.
26. de Fijter, J.W., H. Holdaas, O. Øyen, J.-S. Sanders, S. Sundar, F.J. Bemelman, C. Sommerer, J. Pascual, Y. Avihingsanon, C. Pongskul, F. Oppenheimer, L. Toselli, G. Russ, Z. Wang, P. Lopez, J. Kochuparampil, J.M. Cruzado, M. van der Giet, and t.E.S. Group, *Early Conversion From Calcineurin Inhibitor- to Everolimus-Based Therapy Following Kidney Transplantation: Results of the Randomized ELEVATE Trial*. American Journal of Transplantation, 2017. **17**(7): p. 1853-1867.
27. Webster, A.C., R.C. Woodroffe, R.S. Taylor, J.R. Chapman, and J.C. Craig, *Tacrolimus versus ciclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients: meta-analysis and meta-regression of randomised trial data*. Bmj, 2005. **331**(7520): p. 810.
28. *fachliche Information Mycophenolat Mofetil*.
29. Noble, J., T. Jouve, B. Janbon, L. Rostaing, and P. Malvezzi, *Belatacept in kidney transplantation and its limitations*. Expert Rev Clin Immunol, 2019. **15**(4): p. 359-367.
30. Vincenti, F., L. Rostaing, J. Grinyo, K. Rice, S. Steinberg, L. Gaitte, M.C. Moal, G.A. Mondragon-Ramirez, J. Kothari, M.S. Polinsky, H.U. Meier-Kriesche, S. Munier, and C.P. Larsen, *Belatacept and Long-Term Outcomes in Kidney Transplantation*. N Engl J Med, 2016. **374**(4): p. 333-43.
31. Heher, E. and J.F. Markmann, *The Clearer BENEFITS of Belatacept*. New England Journal of Medicine, 2016. **374**(4): p. 388-389.
32. *Special Issue: KDIGO Clinical Practice Guideline for the Care of Kidney Transplant Recipients*. American Journal of Transplantation, 2009. **9**(s3): p. S1-S155.
33. Helfer, M.S., J.C. Pompeo, O.R.S. Costa, A.R. Vicari, A.R. Ribeiro, and R.C. Manfro, *Long-term effects of delayed graft function duration on function and survival of deceased donor kidney transplants*. J Bras Nefrol, 2019. **41**(2): p. 231-241.

34. Pascual, M., T. Theruvath, T. Kawai, N. Tolkoff-Rubin, and A.B. Cosimi, *Strategies to improve long-term outcomes after renal transplantation*. N Engl J Med, 2002. **346**(8): p. 580-90.
35. Halloran, P.F., J.P. Reeve, A.B. Pereira, L.G. Hidalgo, and K.S. Famulski, *Antibody-mediated rejection, T cell-mediated rejection, and the injury-repair response: new insights from the Genome Canada studies of kidney transplant biopsies*. Kidney Int, 2014. **85**(2): p. 258-64.
36. Rodder, S., A. Scherer, M. Korner, U. Eisenberger, A. Hertig, F. Raulf, E. Rondeau, and H.P. Marti, *Meta-analyses qualify metzincins and related genes as acute rejection markers in renal transplant patients*. Am J Transplant, 2010. **10**(2): p. 286-97.
37. Legendre, C., G. Canaud, and F. Martinez, *Factors influencing long-term outcome after kidney transplantation*. Transplant International, 2014. **27**(1): p. 19-27.
38. Farris, A.B. and R.B. Colvin, *Renal interstitial fibrosis: mechanisms and evaluation*. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2012. **21**(3): p. 289-300.
39. Haas, M., *Chronic allograft nephropathy or interstitial fibrosis and tubular atrophy: what is in a name?* Curr Opin Nephrol Hypertens, 2014. **23**(3): p. 245-50.
40. Akkina, S.K., J.J. Connaire, A.K. Israni, J.J. Snyder, A.J. Matas, and B.L. Kasiske, *Similar Outcomes with Different Rates of Delayed Graft Function May Reflect Center Practice, Not Center Performance*. American Journal of Transplantation, 2009. **9**(6): p. 1460-1466.
41. Marcen, R., L. Orofino, J. Pascual, M.A. de la Cal, J.L. Teruel, J.J. Villafruela, M.E. Rivera, F. Mampaso, F.J. Burgos, and J. Ortuno, *Delayed graft function does not reduce the survival of renal transplant allografts*. Transplantation, 1998. **66**(4): p. 461-6.
42. Pérez Fontán, M., A. Rodríguez-Carmona, P. Bouza, T. García Falcón, J. Moncalián, J. Oliver, and F. Valdés, *Outcome of grafts with long-lasting delayed function after renal transplantation*. Transplantation, 1996. **62**(1): p. 42-7.
43. Hetzel, G.R., B. Klein, M. Brause, A. Westhoff, R. Willers, W. Sandmann, and B. Grabensee, *Risk factors for delayed graft function after renal transplantation and their significance for long-term clinical outcome*. Transplant International, 2002. **15**(1): p. 10-16.
44. Irish, W.D., J.N. Ilesley, M.A. Schnitzler, S. Feng, and D.C. Brennan, *A Risk Prediction Model for Delayed Graft Function in the Current Era of Deceased Donor Renal Transplantation*. American Journal of Transplantation, 2010. **10**(10): p. 2279-2286.
45. Hagenmeyer, E.-G., B. Häussler, E. Hempel, G. Grannas, Z. Kaló, A. Kilburg, and B. Nashan, *RESOURCE USE AND TREATMENT COSTS AFTER KIDNEY TRANSPLANTATION: IMPACT OF DEMOGRAPHIC FACTORS, COMORBIDITIES, AND COMPLICATIONS*. Transplantation, 2004. **77**(10): p. 1545-1550.
46. Siedlecki, A., W. Irish, and D.C. Brennan, *Delayed graft function in the kidney transplant*. Am J Transplant, 2011. **11**(11): p. 2279-96.
47. Butala, N.M., P.P. Reese, M.D. Doshi, and C.R. Parikh, *Is delayed graft function causally associated with long-term outcomes after kidney transplantation? Instrumental variable analysis*. Transplantation, 2013. **95**(8): p. 1008-14.
48. Hall, I.E., P.P. Reese, M.D. Doshi, F.L. Weng, B. Schroppe, W.S. Asch, J. Ficek, H. Thiessen-Philbrook, and C.R. Parikh, *Delayed Graft Function Phenotypes and*

- 12-Month Kidney Transplant Outcomes. *Transplantation*, 2017. **101**(8): p. 1913-1923.
49. Sharif, A. and R. Borrows, *Delayed graft function after kidney transplantation: the clinical perspective*. *Am J Kidney Dis*, 2013. **62**(1): p. 150-8.
 50. Yarlagadda, S.G., S.G. Coca, R.N. Formica, Jr., E.D. Poggio, and C.R. Parikh, *Association between delayed graft function and allograft and patient survival: a systematic review and meta-analysis*. *Nephrol Dial Transplant*, 2009. **24**(3): p. 1039-47.
 51. Mallon, D.H., D.M. Summers, J.A. Bradley, and G.J. Pettigrew, *Defining delayed graft function after renal transplantation: simplest is best*. *Transplantation*, 2013. **96**(10): p. 885-9.
 52. Ponticelli, C., *Ischaemia-reperfusion injury: a major protagonist in kidney transplantation*. *Nephrol Dial Transplant*, 2014. **29**(6): p. 1134-40.
 53. Perico, N., D. Cattaneo, M.H. Sayegh, and G. Remuzzi, *Delayed graft function in kidney transplantation*. *Lancet*, 2004. **364**(9447): p. 1814-27.
 54. Ojo, A.O., R.A. Wolfe, P.J. Held, F.K. Port, and R.L. Schumouder, *Delayed graft function: risk factors and implications for renal allograft survival*. *Transplantation*, 1997. **63**(7): p. 968-74.
 55. de Sandes-Freitas, T.V., C.R. Felipe, W.F. Aguiar, M.P. Cristelli, H. Tedesco-Silva, and J.O. Medina-Pestana, *Prolonged Delayed Graft Function Is Associated with Inferior Patient and Kidney Allograft Survivals*. *PLoS One*, 2015. **10**(12): p. e0144188.
 56. Chaumont, M., J. Racape, N. Broeders, F. El Mountahi, A. Massart, T. Baudoux, J.M. Hougardy, D. Mikhalsky, A. Hamade, A. Le Moine, D. Abramowicz, and P. Vereerstraeten, *Delayed Graft Function in Kidney Transplants: Time Evolution, Role of Acute Rejection, Risk Factors, and Impact on Patient and Graft Outcome*. *J Transplant*, 2015. **2015**: p. 163757.
 57. Helfer, M.S., A.R. Vicari, F. Spuldarò, L.F. Gonçalves, and R.C. Manfro, *Incidence, risk factors, and outcomes of delayed graft function in deceased donor kidney transplantation in a Brazilian center*. *Transplant Proc*, 2014. **46**(6): p. 1727-9.
 58. Lentine, K.L., D.C. Brennan, and M.A. Schnitzler, *Incidence and Predictors of Myocardial Infarction after Kidney Transplantation*. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2005. **16**(2): p. 496-506.
 59. Matas, A.J., K.J. Gillingham, B.A. Elick, D.L. Dunn, R.W. Gruessner, W.D. Payne, D.E. Sutherland, and J.S. Najarian, *Risk factors for prolonged hospitalization after kidney transplants*. *Clinical transplantation*, 1997. **11**(4): p. 259-264.
 60. Buchanan, P.M., M.A. Schnitzler, D. Axelrod, P.R. Salvalaggio, and K.L. Lentine, *The clinical and financial burden of early dialysis after deceased donor kidney transplantation*. *Journal of nephrology & therapeutics*, 2012. **2012**(Suppl 4): p. 001.
 61. Krankenhaus, I.f.E.i. *Fallpauschalen-Katalog 2021*. 2020; Available from: www.g-drg.de.
 62. Lim, W.H., D.W. Johnson, A. Teixeira-Pinto, and G. Wong, *Association Between Duration of Delayed Graft Function, Acute Rejection, and Allograft Outcome After Deceased Donor Kidney Transplantation*. *Transplantation*, 2019. **103**(2): p. 412-419.

63. K. Schröter, G.L.T., L. Fritsche, *TBase - An Internet-based transplantation database*, in *Workshop on Concurrency, Specification and Programming, CS&P*. 1998: Berlin, Germany. p. 214-214
64. Sabate, S., A. Mases, N. Guilera, J. Canet, J. Castillo, C. Orrego, A. Sabate, G. Fita, F. Parramon, P. Paniagua, A. Rodriguez, M. Sabate, and A. Group, *Incidence and predictors of major perioperative adverse cardiac and cerebrovascular events in non-cardiac surgery*. *Br J Anaesth*, 2011. **107**(6): p. 879-90.
65. Levey, A.S., L.A. Stevens, C.H. Schmid, Y.L. Zhang, A.F. Castro, 3rd, H.I. Feldman, J.W. Kusek, P. Eggers, F. Van Lente, T. Greene, and J. Coresh, *A new equation to estimate glomerular filtration rate*. *Ann Intern Med*, 2009. **150**(9): p. 604-12.
66. Haas, M., B. Sis, L.C. Racusen, K. Solez, D. Glotz, R.B. Colvin, M.C. Castro, D.S. David, E. David-Neto, S.M. Bagnasco, L.C. Cendales, L.D. Cornell, A.J. Demetris, C.B. Drachenberg, C.F. Farver, A.B. Farris, 3rd, I.W. Gibson, E. Kraus, H. Liapis, A. Loupy, V. Nickeleit, P. Randhawa, E.R. Rodriguez, D. Rush, R.N. Smith, C.D. Tan, W.D. Wallace, and M. Mengel, *Banff 2013 meeting report: inclusion of c4d-negative antibody-mediated rejection and antibody-associated arterial lesions*. *Am J Transplant*, 2014. **14**(2): p. 272-83.
67. Masson, I., M. Flamant, N. Maillard, A.D. Rule, F. Vrtovsnik, M.N. Peraldi, L. Thibaudin, E. Cavalier, E. Vidal-Petiot, C. Bonneau, O. Moranne, E. Alamartine, C. Mariat, and P. Delanaye, *MDRD versus CKD-EPI equation to estimate glomerular filtration rate in kidney transplant recipients*. *Transplantation*, 2013. **95**(10): p. 1211-7.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Mia Müller, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Beeinträchtigung von erwachsenen Nierentransplantierten durch verzögerte Transplantatfunktionsaufnahme (DGF) (Impairment of adult kidney-transplant patients due to delayed graft function (DGF)) 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/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Grafiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

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

Datum

Unterschrift

Lebenslauf Mia Müller

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

Danksagung

Ich bedanke mich bei Prof. Dr. Klemens Budde für seine kompetente und freundliche Betreuung, sowie bei Dr. Lukas Lehner für seine ebenfalls kompetente Betreuung und sein Durchhaltevermögen über die Jahre.