

# DISSERTATION

Einfluss des perioperativen Managements auf das Ergebnis  
nach Nierentransplantation im Kindes- und Jugendalter im  
Verlauf von 3 Jahren

Pediatric Kidney Transplantation: Frameshift in medical and  
surgical management. Analysis of the perioperative setting  
and the impact on transplant outcome

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von  
Berenice Bergel

Erstbetreuerin: PD Dr. med. Anja Lingnau

Datum der Promotion: 29.11.2024

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in:

BERGEL, B., GEPPERT, T., BAÑUELOS MARCO, B., FRIEDERSDORFF, F., MÜLLER, D., KEMPF, C., LACHMANN, N. & LINGNAU, A. 2022. Pediatric Kidney Transplantation: Frameshift in Medical and Surgical Management. Does the Perioperative Setting Have an Impact on Transplant Outcome? A Single-Center Experience. *Front Surg*, 9, 881494, doi:10.3389/fsurg.2022.881494

# Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis .....	VI
Abbildungsverzeichnis .....	VI
Abkürzungsverzeichnis .....	VIII
Zusammenfassung .....	1
Abstract .....	2
1. Einleitung .....	4
1.1 Chronische Nierenerkrankung und Nierenversagen bei Kindern und Jugendlichen .....	4
1.1.1 Grunderkrankungen .....	5
1.1.2 Inzidenz der chronischen Niereninsuffizienz .....	13
1.1.3 Pathophysiologie der chronischen Niereninsuffizienz .....	13
1.1.4 Symptome der CKD .....	17
1.2 Nierenersatzverfahren .....	18
1.2.1 Dialyse .....	18
1.2.1.1 Indikationen .....	18
1.2.1.2 Dialyseverfahren .....	19
1.2.2 Nierentransplantation .....	21
1.2.2.1 Geschichte .....	21
1.2.2.2 Nierentransplantation als Therapie .....	22
1.2.2.3 Präoperatives Management der NTX .....	24
1.2.2.4 Intraoperatives Vorgehen .....	24
1.2.2.5 Komplikationen intra- und postoperativ .....	25
1.2.2.6 Immunsuppression: Tacrolimus und MMF .....	27
1.2.2.7 Postoperatives Management .....	29
1.2.3 Vergleich Dialyse vs. Transplantation .....	29
1.3 Fragestellung der Arbeit .....	31
2. Methoden .....	31
2.1 Studienpopulation .....	31
2.2 Datenaufbereitung .....	32
2.2.1 Fehlende Werte .....	34
2.3 Statistische Analyse .....	34
3. Ergebnisse .....	35
3.1 Empfangendenspezifikationen .....	35
3.1.1 Patienten- und Transplantatüberleben .....	35

3.1.2 Grunderkrankungen.....	35
3.1.3 Alter .....	38
3.1.4 Gewicht .....	39
3.1.5 Größe .....	40
3.1.6 Geschlecht.....	41
3.1.7 Dialyseform.....	41
3.1.8 Alter bei Dialysebeginn .....	42
3.1.9 Dialysedauer.....	43
3.1.10 Krankenhausverweildauer .....	44
3.1.11 Art des Transplantats .....	44
3.1.12 Ischämiezeiten.....	45
3.1.13 Wartezeit auf Organ .....	46
3.1.14 Mismatche ABDRDQ.....	47
3.1.15 Antikörper prä- und posttransplant .....	47
3.1.16 Serumkreatinin und glomeruläre Filtrationsrate .....	50
3.1.16.1 Serumkreatinin .....	51
3.1.16.2 Glomeruläre Filtrationsrate .....	51
3.2 Spendendenspezifikationen.....	54
3.2.1 Spendendenalter .....	54
3.2.2 Spendengewicht .....	56
3.2.3 Spendengeschlecht .....	57
3.2.4 Ratio Empfangenden-/Spendengewicht .....	58
3.3. CAKUT- Empfangendenspezifikationen .....	60
3.3.1 CAKUT- Alter bei Transplantation .....	60
3.3.2 CAKUT- Gewicht bei Transplantation.....	61
3.3.3 CAKUT- Größe bei Transplantation.....	62
3.3.4 CAKUT- Alter bei Dialysebeginn.....	63
3.3.5 CAKUT- Dauer der Dialyse .....	64
3.3.6 CAKUT- Wartezeit auf Organ .....	64
4. Diskussion .....	65
4.1 Kritik an der Arbeit.....	71
5. Schlussfolgerung .....	72
6. Literaturverzeichnis.....	73
Eidesstattliche Versicherung .....	X
Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen .....	XI

Lebenslauf .....	XIII
Liste erfolgter Publikationen .....	XV
Danksagung .....	XVI
Statistische Bescheinigung .....	XVII

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Typenübersicht des Bartter-Syndroms und der zugrundeliegenden Pathophysiologie .....	11
Tabelle 2 Symptome einer CKD .....	17
Tabelle 3 Outcome beim Vergleich beider Therapieoptionen (Chua et al., 2019) .....	22
Tabelle 4 Gegenüberstellung beider Therapieoptionen: Dialyse und NTX .....	30
Tabelle 5 Übersicht statistische Analyse, modifiziert (Bergel et al., 2022) .....	37
Tabelle 6 Serumkreatinin und GFR im Langzeitverlauf von 36 Monaten .....	50
Tabelle 7 Übersicht der Spendendenparameter .....	54
Tabelle 8 Ergebnisübersicht der Empfängenden mit Erkrankungen des CAKUT- Formenkreises .....	60

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Stadieneinteilung und Risiko der Progression einer Niereninsuffizienz in Abhängigkeit von GFR und Proteinurie gemäß der „KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease (KDIGO, 2012). .....	4
Abbildung 2 Ursachen der CKD Stadium 5 bei Kindern und Jugendlichen (Mod. nach Harambat et al. 2012)(Dötsch und Weber, 2017).....	5
Abbildung 3 Mögliche Variationen des CAKUT bezogen auf die ungefähre Anzahl der Neugeborenen nach Stein (Stein et al., 2012), für die Nierenhypoplasie bei Autopsiefällen nach Schärer (Schärer, 2002) und für die Nierendysplasie bei Neugeborenen nach Caiulo (Caiulo et al., 2012) angegeben (Kosfeld et al., 2018).....	6
Abbildung 4 Spektrum der CAKUT bezogen auf Neugeborene (Dötsch und Weber, 2017) .....	6
Abbildung 5 Vier Formen der Detrusor- und Sphingterdysfunktionen, die unbemerkt in die CKD führen können (Stein, 2019).....	12
Abbildung 6 Links: Pathomechanismus der renalen Osteopathie (Mod. nach Kemper und van Husen 2014)(Dötsch und Weber, 2017). Rechts: Korrelation der Vitamin-D-assoziierten Proteine mit der Nierenfunktion (Mod. nach Kemper und van Husen 2014)(Dötsch und Weber, 2017). .....	16
Abbildung 7 Algorithmus zur Einleitung der Nierenersatztherapie bei CKD Stadium 5; NET= Nierenersatztherapie, NTx = Nierentransplantation (Dötsch und Weber, 2017) .....	19
Abbildung 8 Schematische Darstellung der Nierentransplantation in die Fossa iliaca (Thieme Compliance, Aufklärungsbogen Nierentransplantation UroN10).....	25
Abbildung 9 Schematische Darstellung: Wirkungsmechanismen der Immunsuppressiva (Bruhn, 2017) .....	28
Abbildung 10 nach Tönshoff, Daten aus dem CERTAIN Register zur Anwendung Immunsuppressiver Medikation, Transplantate mit Funktion $\geq 30$ Tage (Tönshoff, 2020) .....	29
Abbildung 11 Kausalität der terminalen Niereninsuffizienz anhand der Grunderkrankungen beider Kohorten, modifiziert (Bergel et al., 2022) .....	36
Abbildung 12 Absolute Zahlen im Kohortenvergleich der Grunderkrankungen .....	36
Abbildung 13 Empfängendenalter zum Zeitpunkt der Nierentransplantation.....	38
Abbildung 14 Alter bei NTX bezogen auf alle Grunderkrankungen nach Kohorten.....	39
Abbildung 15 Körpergewicht bei Transplantation in kg .....	40
Abbildung 16 Körpergröße zum Zeitpunkt der NTX in cm .....	40
Abbildung 17 Art und Anzahl der Nierenersatzverfahren beider Kohorten im Vergleich .....	42

Abbildung 18 Alter bei Dialysebeginn in Jahren nach Dialyseform gruppiert .....	43
Abbildung 19 Alter in Jahren bei Dialysebeginn nach Grunderkrankungen gruppiert .....	43
Abbildung 20 Anzahl der Krankenhausverweildauer in Tagen postoperativ .....	44
Abbildung 21 Anteile von LD und CD jeder Kohorte .....	45
Abbildung 22 Mittelwerte der Kaltischämiezeiten in Minuten der Spendenden .....	46
Abbildung 23 Mittelwerte der Wartezeit bis zur Organtransplantation in Monaten bezogen auf die Art des Transplantats.....	47
Abbildung 24 Gesamtanzahl der Empfangenden mit postoperativen Antikörpern in beiden Kohorten	48
Abbildung 25 Ausbildung postoperativer Antikörper in Monaten .....	49
Abbildung 26 Zeit bis zur Ausbildung der postoperativen Antikörper in Monaten.....	49
Abbildung 27 Serumkreatinin in mg/dl über 36 Monate im Follow-up, modifiziert (Bergel et al., 2022)	51
Abbildung 28 GFR über 36 Monate im Follow-up, modifiziert (Bergel et al., 2022).....	52
Abbildung 29 GFR bei Entlassung im Zusammenhang mit der Art des transplantierten Organs .....	53
Abbildung 30 Spendendenalter in Jahren zum Zeitpunkt der Spende.....	55
Abbildung 31 Spendendenalter zum Zeitpunkt der Spende kategorisiert nach Art des Transplantats.	56
Abbildung 32 Spendengewicht in kg .....	57
Abbildung 33 Anzahl der männlichen und weiblichen Spendenden .....	58
Abbildung 34 Ratio Empfangenden-/Spendengewicht.....	59
Abbildung 35 Alter bei NTX beider Kohorten in Jahren, aufgeschlüsselt nach Grunderkrankungen CAKUT vs. Andere, modifiziert (Bergel et al., 2022) .....	61
Abbildung 36 Gewicht des Empfangenden in kg nach Kohorten, aufgeschlüsselt nach Grunderkrankungen CAKUT vs. Andere, modifiziert (Bergel et al., 2022) .....	62
Abbildung 37 Körpergröße bei NTX in cm nach Kohorten, aufgeschlüsselt nach Grunderkrankungen CAKUT vs. Andere.....	63
Abbildung 38 Alter in Jahren bei Dialysebeginn nach Kohorte, aufgeschlüsselt nach Grunderkrankungen CAKUT vs. Andere, modifiziert (Bergel et al., 2022) .....	64

# Abkürzungsverzeichnis

<b>AD</b>	Antidiuretisches Hormon
<b>ARPKD</b>	Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease (autosomal-rezessive polyzystische Nephropathie)
<b>CAKUT</b>	Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract
<b>CCM</b>	Charité Campus Mitte
<b>CD</b>	Cadaver Donor
<b>CD2</b>	Cluster of Differentiation
<b>CIC- Kb</b>	Chloridkanal
<b>CKD</b>	Chronic Kidney Disease
<b>CKD-BMD</b>	Chronic Kidney Disease- Bone and Mineral Disorder
<b>CMV</b>	Cytomegalievirus
<b>CVK</b>	Campus Virchow Klinikum
<b>DD</b>	Deceased Donor (Verstorbenenspende)
<b>DAS</b>	Donorspezifischer Antikörper
<b>DSO</b>	Deutsche Stiftung für Organtransplantation
<b>EBV</b>	Eppstein-Barr-Virus
<b>EPO</b>	Erythropoetin
<b>FGF-23</b>	Fibroblast Growth Faktor 23
<b>ESF</b>	Erythropoesestimulierende Faktoren
<b>FK506</b>	Tacrolimus- Bindungsprotein
<b>FSGS</b>	Fokal Segmentale Glomerulosklerose
<b>HD</b>	Hämodialyse
<b>HI</b>	Highly Immunized
<b>HIV</b>	Humanes Immundefizienz-Virus
<b>HLA</b>	Human Leukocyte Antigen (Humane Leukozytenantigene)
<b>HNF1B</b>	Hepatocyte Nuclear Factor 1 Beta
<b>HU</b>	High Urgency
<b>HUS</b>	Hämolytisch-Urämisches-Syndrom
<b>HSV</b>	Herpes-simplex-Virus
<b>HZV</b>	Herzzeitvolumen
<b>ITS</b>	Intensivtherapiestation/ intermediate care
<b>KDIGO</b>	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
<b>KfH</b>	Kuratorium für Dialyse und Nierentransplantation e.V.
<b>KG</b>	Körpergewicht
<b>LD</b>	Living Donor (Lebendspende)
<b>MCP</b>	Membrane Cofactor Protein
<b>MMF</b>	Mycophenolat-Mofetil
<b>MPGN</b>	Membranoproliferative Glomerulonephritis
<b>NAPRTCS</b>	North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies

<b>NET</b>	Nierenersatztherapie
<b>NFAT</b>	Nuclear Factor of Activated T- Cells
<b>NKF</b>	National Kidney Foundation
<b>NSAR</b>	nichtsteroidale Antirheumatika/Antiphlogistika
<b>NTX</b>	Nierentransplantation
<b>PAX2</b>	Paired box Gens 2
<b>PD</b>	Peritonealdialyse
<b>PRA</b>	Panel Reactiv Antibodies
<b>RAAS</b>	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
<b>RKI</b>	Robert-Koch-Institut
<b>ROBO2</b>	Roundabout Guidance Receptor 2
<b>RI</b>	Resistance Index
<b>Sall1</b>	Spalt-Like Transcription Factor 1

## Zusammenfassung

Bei terminaler Niereninsuffizienz im Kindesalter ist eine Nierentransplantation (NTX) die Behandlungsmethode der Wahl. Bis 2012 wurden die pädiatrischen Nierentransplantationen und die unmittelbare perioperative Betreuung in der Erwachsenenmedizin am Campus Mitte der Charité durchgeführt. Ab 2013 erfolgte aufgrund struktureller Veränderungen ein Transfer der pädiatrischen Transplantationen in die Kinderurologie an den Campus Rudolf Virchow der Charité. Die Betreuung der Kinder obliegt seither primär den pädiatrischen Abteilungen (Nephrologie/ Urologie und Intensivmedizin).

Ziel dieser Arbeit war es zu untersuchen, ob dieses veränderte perioperative Management das Outcome der nierentransplantierten Kinder beeinflusst.

Ausgewertet wurden pädiatrische Nierentransplantationen jeweils fünf Jahre vor und nach der Umstrukturierung als Kohorte 1 von 2008-2012 und Kohorte 2 von 2013-2017.

Erhoben wurden die demographischen Daten von Spendenden und Empfangenden, sowie unter anderem Dialyseform und Dauer, Immunsuppression, Dauer des Krankenhausaufenthaltes, Patientenüberleben, Transplantatüberleben und Transplantatfunktion jeweils zum Zeitpunkt der Entlassung und nach 36 Monaten.

Im Zeitraum 2008-2012 wurden 28 Transplantationen durchgeführt, davon 32,1% Lebendspenden. Von 2013-2017 gab es 25 Transplantationen, davon 44,0% Lebendspenden. Der Altersmedian zum Zeitpunkt der NTX lag bei 13,3 (1,7-17,6) Jahren vs. 8,5 (2,0-17,3) Jahren. Durchschnittlich betrug das Körpergewicht zum Zeitpunkt der NTX 38,2 kg (11,9-61,0) kg vs. 27,8 (9,0-63,0) kg im ersten bzw. zweiten Untersuchungszeitraum.

Die Grunderkrankung CAKUT war 2008-2012 in 17,9 % und 2013-2017 in 39,1% der Fälle vertreten.

In beiden Kohorten wurde dasselbe postoperative Immunsuppressionsschema, bestehend aus präoperativer Induktion und der postoperativen Gabe eines Glukokortikoid mit Mycophenolat- Mofetil und Tacrolimus, verwendet. Die stationäre Verweildauer betrug 24 respektive 23 Tage.

Die GFR nach Schwartz betrug zum Zeitpunkt der Entlassung 76,6 ml/min vs. 77,4 ml/min und nach 36 Monaten 68,0 ml/min vs. 74,1 ml/min. Während sich das unmittelbare postoperative Überleben bis 2012 mit 100% darstellte, verstarb im Untersuchungszeitraum 2013-2017 ein Kind an Sepsis.

Die Betreuung von Kindern, die eine Nierentransplantation an einem Kinderzentrum erhielten, ist sicher und effektiv. Die GFR der behandelten Kinder ist bei Entlassung und 36 Monate postoperativ auf einem höheren Niveau als bei den in der Erwachsenenmedizin transplantierten Kindern. Außerdem ist eine demographische Verschiebung hin zu jüngeren und somit zu kleineren und leichteren Kindern zu verzeichnen.

## Abstract

### Introduction:

In case of terminal renal insufficiency in pediatric patients, renal transplantation is the treatment of choice. Prior to 2012, pediatric kidney transplants at Charité were performed at Campus Mitte and immediate perioperative care was carried out by the adult departments. Due to structural changes in 2013, pediatric transplants were transferred to the pediatric urology department at the Rudolf Virchow campus. Since then, the care of children is primarily in the hands of pediatric (nephrological/urological and intensive care) specialists.

The aim of this study was to investigate whether this changed perioperative management affects the outcome of pediatric transplants.

### Methods:

Pediatric kidney transplants were evaluated for five years before and after the restructuring in 2008-2012 and 2013-2017. Demographic data of the donor and recipient, as well as dialysis form and duration, immunosuppression, duration of hospital stay, patient survival, graft survival, and graft function were collected at discharge and 36 months after transplantation.

## Results:

From 2008-2012, 28 transplants were performed, of which 32.1% were living donors. From 2013-2017, there were 25 transplants, of which 44.0% were living donors. The median age at the time of NTX was 13.3 (1.7-17.6) years vs. 8.5 (2.0-17.3) years. The average body weight at the time of NTX was 38.2 kg (11.9-61.0) kg vs. 27.8 (9.0-63.0) kg in the first and second era, respectively. The same postoperative immunosuppression regimen consisting of glucocorticoid with MMF and tacrolimus was used in both groups. The average hospital stay was 24 and 23 days, respectively.

CAKUT was the underlying condition in 17.9% of cases in 2008-2012 and 39.1% in 2013-2017.

The GFR according to Schwartz at discharge was 76.6 ml/min vs. 77.4 ml/min and 68.0 ml/min vs. 74.1 ml/min after 36 months. While immediate postoperative survival was 100% until 2012, one child died of sepsis during the study period in 2013-2017.

## Conclusion:

Primary care for transplanting children under pediatrics' lead is safe and effective. Operative and postoperative complications occurred less frequently during the study period, and GFR was at a higher level. Interestingly, there was a demographic shift towards younger and smaller children.

# 1. Einleitung

## 1.1 Chronische Nierenerkrankung und Nierenversagen bei Kindern und Jugendlichen

Das chronische Nierenversagen (CKD) ist gemäß der Definition der National Kidney Foundation die Abnahme der glomerulären Filtrationsrate (GFR), also dem gesamten Primärharn, der von einer Person innerhalb einer Minute in Millilitern gefiltert werden kann (Herold, 2020). Diese lässt sich mit der Formel nach Schwartz aus dem Quotienten der Körperlänge in cm und dem Serumkreatinin in mg/dl multipliziert mit einer Konstanten k abschätzen (e = estimated, eGFR). K unterscheidet sich je nach Alter des Kindes, begonnen mit 0,45 für Säuglinge unter einem Jahr bis 0,55 für Kinder von 1-12 Jahren (Daschner, 2009). Die Stadieneinteilung des CKD erfolgt von 1 bis 5, wobei es sich bei Stadium 1 um eine normal funktionierende Niere mit mehr als 90% Filtrationsleistung handelt und in Stadium 5 um ein terminales Nierenversagen mit einer glomerulären Filtrationsrate von unter 15ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Neben der GFR werden zur Stadieneinteilung der CKD Parameter wie das Ausmaß der Proteinurie hinzugezogen (Abbildung 1). Unterschiedliche Erkrankungen führen zu einer chronischen und terminalen Niereninsuffizienz.

				Albuminurie-Stadium		
				A1	A2	A3
				normal bis leicht erhöht	moderat erhöht	schwer erhöht
				<30 mg/Tag	30-300 mg/Tag	>300 mg/Tag
				<3mg/mmol Kreatinin	3-30 mg/mmol Kreatinin	> 30 mg/mmol Kreatinin
GFR-Stadium (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )	G1	Normal bis hoch	≥90			
	G2	leicht erniedrigt	60-90			
	G3a	leicht bis moderat erniedrigt	45-60			
	G3b	moderat bis schwer erniedrigt	30-45			
	G4	schwer erniedrigt	15-30			
	G5	Nierenversagen	<15			

Grün: geringes Risiko; gelb: mäßiges Risiko; orange: hohes Risiko; rot: sehr hohes Risiko (für terminale Niereninsuffizienz und kardiovaskuläre Komplikationen)

Abbildung 1 Stadieneinteilung und Risiko der Progression einer Niereninsuffizienz in Abhängigkeit von GFR und Proteinurie gemäß der „KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease (KDIGO, 2012).

### 1.1.1 Grunderkrankungen

Abbildung 2 zeigt eine Gesamtübersicht über die möglichen Ursachen der Entstehung einer terminalen Niereninsuffizienz bei Kindern und Jugendlichen (Dötsch und Weber, 2017).

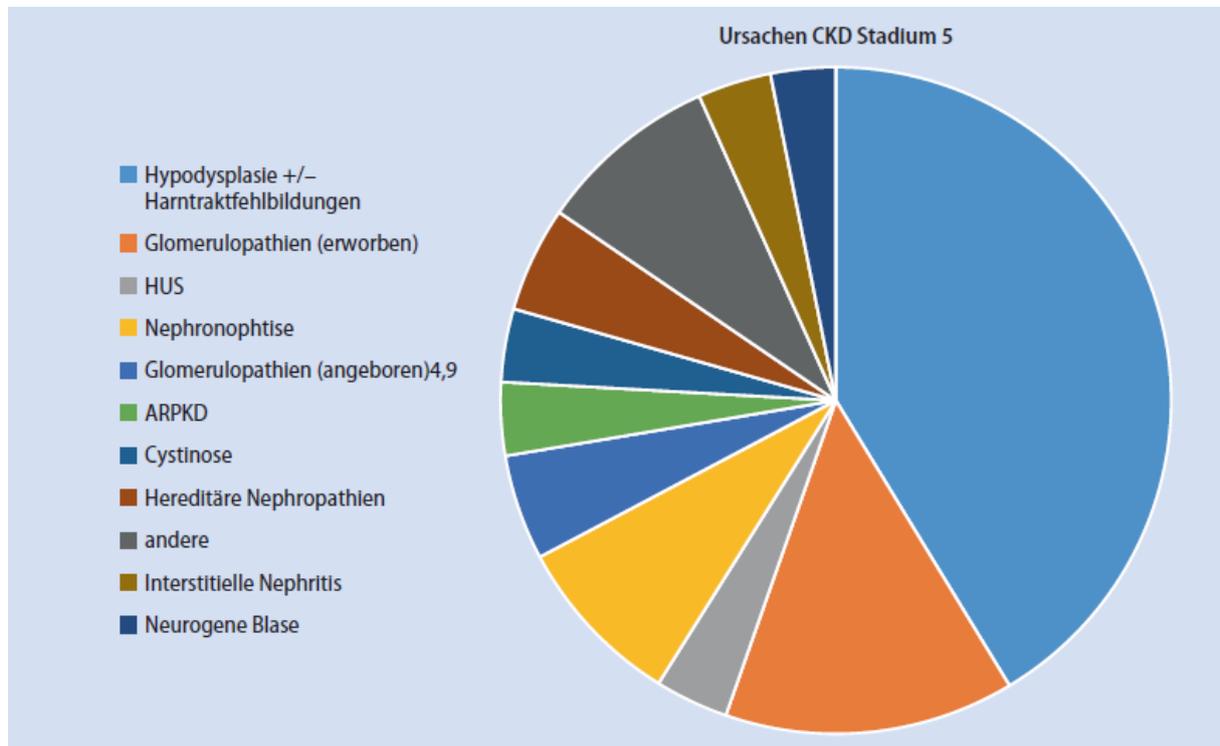


Abbildung 2 Ursachen der CKD Stadium 5 bei Kindern und Jugendlichen (Mod. nach Harambat et al. 2012)(Dötsch und Weber, 2017)

#### 1.1.1.1 Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract

Bei Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract (CAKUT) handelt es sich um eine Gruppe von Erkrankungen, deren Spektrum Fehlbildungen im Harntrakt betrifft. Es tritt mit einer variablen Inzidenz von 1:1500 bis hin zu 1:40000 auf (Dötsch und Weber, 2017). Die Gesamtheit der CAKUT kann mit 5% auf numerische Chromosomenaberrationen und mit 10-15% auf Mikrodeletionen bzw.- duplikationen zurückgeführt werden. Die Variationen konnten in mehr als 50 Genen nachgewiesen werden. Am häufigsten sind die Genloci des Hepatocyte Nuclear Factor 1 Beta (HNF1B) (1q21.1, 16p11.2, 17q12) und des Paired box Gens 2 (Pax2) verändert. Das präsentierte Spektrum der Ausbildung der Erkrankung ist mannigfaltig. Mögliche Auswirkungen sind ein vesikoureteraler Reflux, Urethralklappen, Nierenzysten oder eine Nierenhypoplasie. Die Nierenagenesie stellt den schwerwiegendsten Phänotyp dar (Hwang et al., 2014).

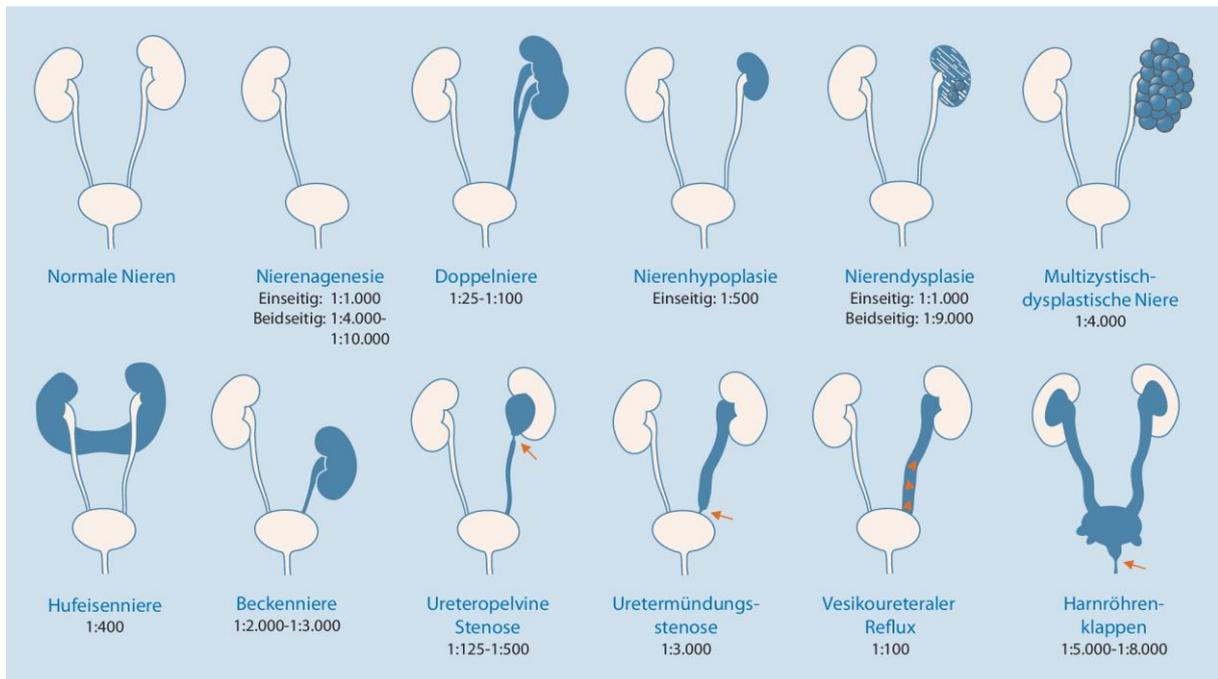


Abbildung 3 Mögliche Variationen des CAKUT bezogen auf die ungefähre Anzahl der Neugeborenen nach Stein (Stein et al., 2012), für die Nierenhypoplasie bei Autopsiefällen nach Schärer (Schärer, 2002) und für die Nierendysplasie bei Neugeborenen nach Caiulo (Caiulo et al., 2012) angegeben (Kosfeld et al., 2018)

Kongenitale Fehlanlagen der Nieren und andere Erkrankungen des CAKUT-Formenkreises (siehe Abbildung 3 und Abbildung 4) werden im Report von NAPRTCS [North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies] von 1994-2008 mit 7000 eingeschlossenen Patienten und Patientinnen mit einem Auftreten von über 50% bei terminaler Niereninsuffizienz im Kindesalter angeben (Dötsch und Weber, 2017).

Lokalisation	Fehlbildung	Häufigkeit	Inzidenz
Nieren/Parenchym	Hypo-/Dysplasie (Zysten)	<1%	-
	Multizystische Dysplasie	5–15%	1:4.500
	Nierenagenesie	10%	-
	Doppelnieren	1–3%	-
Pyelon	Ureteropelvine Stenose	10–35%	1:1.500–1:4.000
Ureter	Primärer obstruktiver Megaureter	5–15%	1:4.000
	Ureterektomie	-	1:2.000
	Vesikoureteraler Reflux	10–40%	-
Harnblase/Urethra	Urethralklappe	1–5%	1:5.000–1:8.000
	Ureterozele	2%	-
Fehlbildung der Kloake	Sinus urogenitalis	-	1:2.500–1:50.000
Andere	Prune-Belly Syndrom	-	1:40.000 NG

CAKUT: congenital tract anomalies of the kidney and urinary tract; NG: Neugeborene

Abbildung 4 Spektrum der CAKUT bezogen auf Neugeborene (Dötsch und Weber, 2017)

### 1.1.1.2 Hämolytisch-Urämisches-Syndrom (HUS)

HUS ist eine klinische Diagnose und basiert auf der Trias von:

- Thrombozytopenie (Thrombozyten < Norm bzw. Abfall um > 25%),
- Hämolytische Anämie (Hämoglobin < Norm; LDH > Norm; Haptoglobin < Norm) und
- Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin > Norm; eGFR < 90 ml/min/m<sup>2</sup>) (Dötsch und Weber, 2017).

Das hämolytisch-urämische Syndrom zählt zu den thrombotischen Mikroangiopathien. Aus dem Jahresbericht der NAPRTCS von 2008 geht hervor, dass in 2,6% der Fälle das HUS die Ursache für ein terminales Nierenversagen und konsekutiv für eine Transplantation war. Häufig für die Ausbildung eines HUS ist die Infektion mit enterohämorrhagischem *Escherichia coli* (EHEC), die, wie das Robert-Koch-Institut (RKI) nach der Epidemie von 2011 nachträglich bekannt gab, durch Kontamination von Sprossen der Samen des ägyptischen Bockshornklees verbreitet wurde (Herold, 2020). Unterschieden wird hier das Shiga-Toxin-HUS (Shigatoxin bildende *Escherichia coli*-HUS) und das Diarrhoe-assoziierte HUS (D-HUS). Bei Kindern liegt die Inzidenz bei 10%, nach Shiga-Toxin produzierenden *Escherichia coli*-Infektionen an einem HUS zu erkranken. Typisch sind die vorangegangenen Diarrhoen und die passende Reiseanamnese. Auch Yersinien-, Campylobacter-, Listerien- oder seltener Pneumokokkeninfektionen können in ein HUS führen. Mehr als die Hälfte der Erkrankten benötigten in der akuten Erkrankungsphase eine Dialyse. Dabei waren sie im Median 10 Tage auf die Nierenersatztherapie angewiesen.

Das atypische HUS entwickelt sich ohne Diarrhoen und kann durch verschiedene Mutationen familiär bedingt sein, beispielsweise im MCP-Gen. Es kommt zur überschießenden Aktivierung des Komplementsystems und somit zum undulierenden Verlauf der Erkrankung (Rosales et al., 2012).

### 1.1.1.3 Glomerulonephritiden

Zu den glomerulären Erkrankungen zählen die glomeruläre Minimalläsion, die fokale segmentale Glomerulosklerose (FSGS), die membranöse Glomerulonephritis und die membranproliferative Glomerulonephritis (MPGN). Als Ursache für eine terminale Niereninsuffizienz werden glomeruläre Erkrankungen mit Ausnahme der glomerulären Minimalläsionen in etwa 17% der Fälle genannt (Dötsch und Weber, 2017).

Idiopathisch (primär) oder sekundär, zum Beispiel durch die Einnahme von Medikamenten bestimmter Gruppen der Antibiotika oder der oralen Antidiabetika, kann es zu glomerulären Minialläsion kommen. Unbehandelt ist die Folge ein nephrotisches Syndrom mit Proteinurie. Definitionsgemäß gehören zum nephrotischen Syndrom die Proteinurie mit  $>3,5$  g/d Verlust, mit Hypalbuminämie, Hyperlipidiämie und die Ausbildung peripherer Ödeme (Jameson et al., 2020). Zur Diagnosesicherung muss bei Kindern eine Nierenbiopsie erfolgen.

Bei der FSGS kommt es, je nach Krankheitsstadium, durch Veränderungen an den Podozytenfortsätzen der Basalmembran zur Proteinurie sowie zu Adhäsionen zwischen den Kapillarschlingen und der Bowman-Kapsel (Rosenberg und Kopp, 2017). FSGS kann in eine genetische und immunologische Variante unterschieden werden (Herold, 2020). Bei Kindern liegt häufig die familiäre oder kongenitale Variante vor. So können beim kongenitalen nephrotischen Syndrom sowohl der Locus 19q13 im rezessiven Erbmodus und somit das Protein Nephrin betroffen sein als auch das CD2- assoziierte Protein. Die familiär bedingte FSGS prägt sich dominant aus und kann das Alpha-Aktin-4 oder den Kationenkanal betreffen.

Das immunologisch bedingte FSGS hat ein hohes Risiko von 30-50% für ein späteres Rezidiv im Nierentransplantat. Die genaue Pathogenese hierzu ist bisher nur teilweise verstanden (Dötsch und Weber, 2017).

Die membranoproliferative Glomerulonephritis (Prävalenz ca. 1:5000) ist eine Erkrankung, die durch diffuse Verdickungen der glomerulären Kapillarschlingen gekennzeichnet ist. Hierbei handelt es sich um eine Autoimmunerkrankung, die aufgrund ihrer pathophysiologischen Veränderungen in drei Typen unterteilt werden kann. Typ I zeichnet sich durch eine Immunglobulin-vermittelte Erkrankungsausprägung mit Ablagerungen im Mesangium und subendothelialen Raum aus. Der Typ II wird durch eine komplementvermittelte Erkrankungsausprägung mit Ablagerungen an der Basalmembran der Glomeruli, der Tubuli und der Bowman-Kapsel gekennzeichnet. Typ III bildet subepitheliale Ablagerungen aus (Jameson et al., 2020).

Zu den häufigeren glomerulären Erkrankungen gehört auch das Alport- Syndrom, das gerade im Erwachsenenalter zu einer terminalen Niereninsuffizienz führt. Das Alport-Syndrom (Mutationslocus COL4A5 auf Chromosomen Xq22), das bei Kindern in ca.

80% X-chromosomal-dominant vererbt wird, lässt vorwiegend Jungen bzw. Männer erkranken (Dötsch und Weber, 2017). Mädchen stellen sich als Anlageträger dar. Hereditär betroffen ist die Kollagen-IV-Synthese, die maßgeblich an der Ausbildung der Basalmembran beteiligt ist. Durch den Defekt an Kollagen-IV kommt es neben der Nierenbeteiligung im Verlauf auch zur Innenohrschwerhörigkeit und Beeinträchtigung des vorderen Augenabschnittes. In der Klinik lassen sich Symptome wie Mikrohämaturie und Proteinurie verzeichnen. Die positive Familienanamnese kann insbesondere bei Jungen und jungen Männern wegweisend sein (Dötsch und Weber, 2017).

#### 1.1.1.4 Tubulo-interstitielle Nierenerkrankungen

Unter diesem Oberbegriff werden Nierenerkrankungen vereint, die sich durch eine akute oder chronische primäre Schädigung des Tubulusapparates oder des Interstitiums auszeichnen (Herold, 2020).

#### 1.1.1.5 Polyzystische Nierenerkrankungen und Nephronophthise

Im Kindes- und Jugendalter tritt häufig die autosomal-rezessive Form der polyzystischen Nephropathie auf. Die Prävalenz ist mit 1:20000 Lebendgeburten angegeben. Die Mutation des Gens PKHD1 befindet sich auf dem Locus 6p21.1-6p12.2 und codiert für das Genprodukt Fibrocystin. Es bilden sich multiple Nierenzysten im Sammelrohr und dem distalen Tubulus aus. Vorrangig zeigte sich in Studien, dass die Ursache für die genetischen Defekte dieser Gruppe der Erkrankung strukturelle und funktionelle Defizite der Zilien sind (Jameson et al., 2020). Deshalb werden sie zu den Ziliopathien gezählt. Ihnen ist eben diese strukturelle und funktionelle Veränderung der Zilien in unterschiedlichen Organmanifestationen gemein, wodurch es zu Einschränkungen oder dem Erliegen von Stoffwechsel- und Transportprozessen kommen kann. Die Kinder der frühkindlichen Erkrankungsgruppe fallen, wenn nicht intrauterin diagnostiziert, postnatal mit reduzierter Urinproduktion auf. Die Mortalität liegt bei 60% innerhalb erster Lebensmonate, wobei circa 30% der Neugeborenen an respiratorischen Komplikationen versterben (Jameson et al., 2020).

Bei Kindern der späteren Erkrankungsgruppe zeigt sich als extrarenaler Manifestationsort zusätzlich zur intrarenalen Genese die Leberfibrose, eine Erweiterung der intrahepatischen Gallengänge bis hin zur Dysgenese dieser. Die Mortalität und die Morbidität ist hierbei von den systemischen Faktoren der Hypertonie,

der Leberfibrose und der progredienten Niereninsuffizienz abhängig (Jameson et al., 2020).

Der Begriff Nephronophthise ist ein Sammelbegriff für eine Reihe seltener genetischer tubulo-interstitieller Nephropathien, die autosomal-rezessiv vererbt werden. Sie kann in infantile, juvenile oder adoleszente Verlaufsformen unterschieden werden (Herold, 2020). Nephronophthisen gelten als häufigste genetische Form der terminalen Niereninsuffizienz innerhalb der ersten 30 Lebensjahre. Aktuell sind 19 Gene bekannt (NPHP1- NPHP19), die unter anderem das Protein Nephrocystin-1 sowie Inversin kodieren und ursächlich für die Erkrankungshäufigkeit von 1:50000 sind. Die Kinder fallen meist bis zur Vollendung der Volljährigkeit durch Polydipsie, auch nachts, auf. Ursächlich ist die mangelnde Fähigkeit zur Harnkonzentration. Sonographisch lassen sich zystisch veränderte Tubuli und deren Atrophie am kortikomedullären Übergang darstellen (Omran, 2022).

#### 1.1.1.6 Andere Ursachen der CKD (Urolithiasis, Asphyxie, Fabry, Bartter)

Eine Nephro- oder Urolithiasis kann zur vollständigen Obstruktion des Harnabflusses führen. Bei länger bestehendem Harnstau kann es als Begleitkomplikationen zur Schädigung des Nierenparenchyms und konsekutiver Niereninsuffizienz oder durch Infektionen zur Urosepsis kommen.

Hier gelten Kinder als Hochrisikosteinbildner, da die Steinbildung häufig als Folge einer Stoffwechselstörung auftritt, zum Beispiel bei Oxalose oder Cystinose, die zu rezidivierender Urolithiasis führen können (Dötsch und Weber, 2017).

Auch eine Asphyxie, die Unterversorgung mit Sauerstoff, kann zu einer terminalen Niereninsuffizienz führen. Die Nieren werden anteilig am Herzzeitvolumen (HZV) mit 20-25% des Blutvolumens perfundiert. In der Asphyxie kann eine Oligourie, Hämaturie oder Proteinurie einsetzen. Eine weitere vaskuläre Komplikation der Asphyxie kann eine Nierenvenenthrombose sein (Dötsch und Weber, 2017).

Beim sehr seltenen Fabry-Syndrom kommt es durch X-chromosomale Vererbung mit einer Inzidenz von 1:40000 zu einem Mangel an lysosomaler  $\alpha$ -Galaktosidase-A durch eine Mutation des entsprechenden Gens (Genlocus Xq22.1)(Sterry, 2017). Neben den unterschiedlichsten Manifestationsorten wie Haut und Schleimhaut, Augen, Ohren und

denen im Gastrointestinaltrakt kommt es häufig im Kindesalter zu einer progredienten Nierenbeteiligung durch den Befall der kleinen Gefäße. Eine beschwerdefreie Mikroproteinurie kann die Ursache des terminalen Nierenversagens sein (Jameson et al., 2020)

Das Bartter-Syndrom ist ein autosomal-rezessiv vererbter Defekt der tubulären Transportproteine und somit verminderter Harnkonzentration. Dadurch kommt es zu einem Elektrolytverlust. Kinder fallen mit Polyurie und Polydipsie klinisch auf. Die Betroffenen sind dabei normotensiv und nicht ödematös, weisen aber eine Hypokaliämie und eine Alkalose auf. Während das Bartter- Typ IV zum chronischen Nierenversagen führt, verursachen die anderen Typen hauptsächlich Elektrolytverschiebungen.

Man kann 5 Typen unterscheiden:

*Tabelle 1 Typenübersicht des Bartter-Syndroms und der zugrundeliegenden Pathophysiologie*

*(Escher, 2022; Jameson et al., 2020)*

	<b>Gen</b>	<b>Ausprägung</b>	<b>Pathophysiologie</b>
<b>Typ I</b>	15q15-q21.1 (NKCC2-Gen)	antenatales Bartter-Syndrom	Furosemid-ähnliche Salzverlusttubulopathie, Defekt der Na <sup>+</sup> -K <sup>+</sup> -2Cl <sup>-</sup> - Cotransporters des dicken Teils der Henle-Schleife
<b>Typ II</b>	11q24-25 (ROMK-Gen)	antenatales Bartter-Syndrom	Furosemid-ähnliche Salzverlusttubulopathie, Defekt des K <sup>+</sup> - Transporters entlang des dicken Teils der aufsteigenden Henle-Schleife
<b>Typ III</b>	1p36.13 (CLCNKB)	bei älteren Kindern und Erwachsenen	Defekt des Cl <sup>-</sup> Transporters CIC-Kb an der basolateralen Membran der dist. Tubuluszellen
<b>Typ IV</b> <b>a</b> <b>b</b>	1p32.3 (BSDN) 1p36.13 (CLCNKA/ CLCNKB)	infantiles Bartter-Syndrom	Defekt einer Untereinheit von (Barttin) des Cl <sup>-</sup> Transporters CIC-Kb an der basolateralen Membran der dist. Tubuluszellen und an die Endolymphe begrenzende Membran des Innenohrs, retrochlearer Hörstörung
<b>Typ V</b>	3q13.3-q21.1 (CASR-Gen)	bei älteren Kindern und Erwachsenen	aktivierende Mutation im Calcium- Sensing-Rezeptor an der basolateralen Membran des dicken Teils der aufsteigenden Henle- Schleife

### 1.1.1.7 Neurogene Harnblasenentleerungsstörung

Die neurogene Blasenentleerungsstörung kann in vier Formen eingeteilt werden, die unterschiedliche Risiken aufweisen, zur CKD zu führen, wie in der Abbildung 5 der AWMF-Leitlinie von 2019 dargestellt (Stein, 2019).

Ein unteraktiver Detrusor in Kombination mit einem unteraktiven Sphinkter führt zu einer Harninkontinenz. Ist der Sphinkter hier überaktiv, kann es zur Restharnbildung kommen, ist auch der Detrusor überaktiv, kann es zu sekundären Veränderungen der Harnblasenwand, vesikoureteralem Reflux, Harnwegsinfektionen, pyelonephritischer Nierenparenchymschädigung und unbehandelt in letzter Konsequenz zur einer Niereninsuffizienz kommen. Im urologische Therapiekonzept ist die Schaffung eines intravesikalen Niederdrucks essenziell, dies kann medikamentös oder operativ erreicht werden. Ebenso wesentlich ist die Optimierung der Harnblasenentleerung, die Einführung des Konzeptes des intermittierenden Katheterisierens durch Lapidus 1972 hat hier zu einer deutlichen Verbesserung der Prognose und Abnahme der Raten an terminaler Niereninsuffizienz geführt (Stein, 2019).

#### 4 Typen der neurogenen Detrusor- und Sphinkterdysfunktion

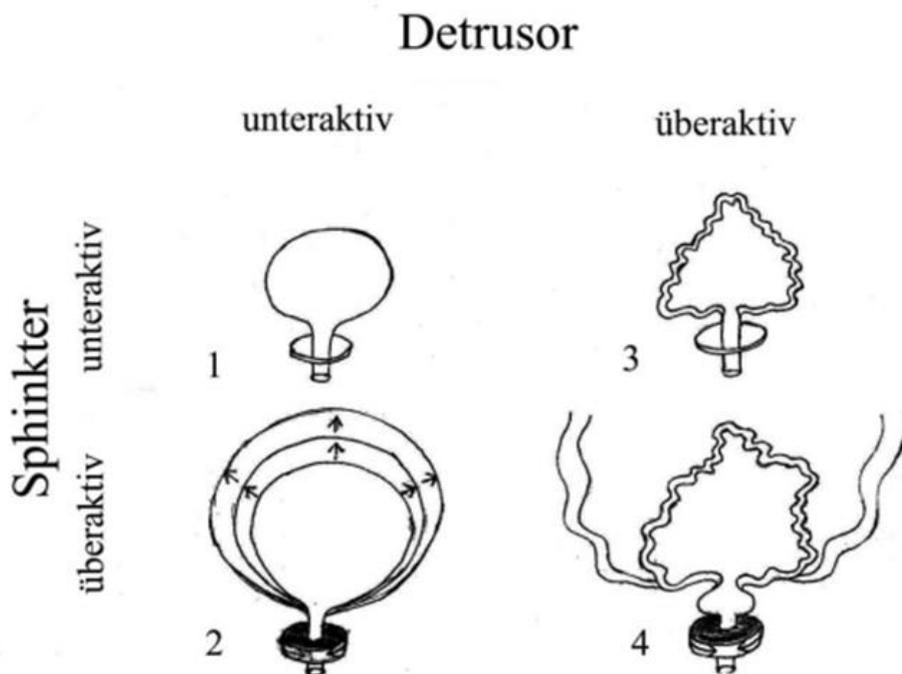


Abbildung 5 Vier Formen der Detrusor- und Sphinkterdysfunktionen, die unbemerkt in die CKD führen können (Stein, 2019).

### 1.1.2 Inzidenz der chronischen Niereninsuffizienz

Die Inzidenz der CKD wird in Deutschland auf 100 Kinder pro Jahr geschätzt, die eine CKD des Stadiums 5 ausbilden (Dötsch und Weber, 2017). Nach europäischen Daten sind es jährlich etwa 11–12 Kinder und Jugendliche pro Million Kinder und Jugendlicher, die eine CKD des Stadiums 3–5, beziehungsweise 8 Kinder und Jugendliche pro Million Kinder und Jugendlicher, die eine CKD des Stadiums 4-5 entwickeln (Harambat et al., 2012). Im Vergleich zu der adulten Bevölkerung ist die Inzidenz bei Kindern allerdings geringer und sehr variabel durch unterschiedlichste genetische Einflussfaktoren. Eine bessere pränatale Diagnostik macht die frühe Intervention und eine Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz umsetzbar. Dabei zeigt sich eine leichte Tendenz zur Geschlechterspezifität Richtung der XY-chromosomalen Träger. Hier kommt es häufiger zur kongenitalen Fehlbildung und früher zu einer terminalen Niereninsuffizienz (Dötsch und Weber, 2017).

### 1.1.3 Pathophysiologie der chronischen Niereninsuffizienz

Die Pathophysiologie der CKD beruht auf unterschiedlichen Mechanismen, die mit multiplen Wechselwirkungen ineinandergreifen.

#### Elektrolyt- und Säure-Basenhaushalt

Der Wasserhaushalt kann zum einen durch die Grunderkrankung (z.B. eine obstruktive Uropathie), zum anderen auch durch eine renale Konzentrationsstörung und somit einer Polyurie beeinträchtigt sein. Andere Erkrankungen, wie zum Beispiel Fieber oder eine akute Gastroenteritis können hier schnell zu einer Dehydratation führen, was wiederum bezogen auf das Gesamtkörperwasser insbesondere bei kleinen Kindern das Risiko erhöht, eine akute weitere Reduktion der GFR zur Folge zu haben („acute-on-chronic“).

Nierenerkrankungen wie Obstruktionen führen über tubuläre Schädigungen zu renalen Natriumverlusten, die im Falle relevanter Hyponatriämien einer engmaschigen Überwachung und Substitution bedürfen.

Bei fortgeschrittener CKD (vgl. Abbildung 1) kann eine Flüssigkeitsrestriktion aufgrund bereits eingeschränkter Diurese notwendig werden, um eine Volumenüberladung der Kinder zu vermeiden. Bei konservativ nicht beherrschbaren Folgen der Niereninsuffizienz muss eine Nierenersatztherapie erfolgen.

Eine metabolische Azidose und somit eine eingeschränkte Protonenexkretion über die Nieren kann bereits in frühen Stadien der CKD auftreten und zu weiteren Störungen, z.B. im Calcium- und Phosphatmetabolismus und zu einer Katabolie führen.

Eine Hyperkaliämie entsteht durch die verminderte renale Exkretion im Verhältnis zur hohen diätischen Zufuhr von Kalium, die durch die renale metabolische Azidose verstärkt wird (Dötsch und Weber, 2017).

### Calcium- und Phosphatstoffwechselstörungen

Im Rahmen der chronischen Niereninsuffizienz kommt es zu einer Störung des Kalzium-Phosphat-Stoffwechsels. Durch die verminderte Synthese von Calcitriol kommt es zu einer Hypokalziämie. Die Bezeichnung der renalen Osteodystrophie beschränkt sich auf ossäre Pathologien, die in diesem Zusammenhang auftreten. Zu den Veränderungen der renalen Osteodystrophie zählen eine Störung des Vitamin-D-Stoffwechsels einhergehend mit Defizienz von  $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , eine erhöhte Sekretion von Parathormon, eine Parathormonresistenz der Endorgane (z.B. Osteoblasten) und iatrogene Einflüsse. Klinisch kann dies einen gestörten Mineralmetabolismus, instabile Knochenstrukturen und extraossäre Kalzifikationen induzieren (Dötsch und Weber, 2017).

Der Begriff „chronic kidney disease-bone mineral disorder“ (CKD-BMD) umfasst zusätzlich die komplexen Zusammenhänge der Knochendemineralisation in der Urämie, die in direktem Zusammenhang mit der Entstehung einer frühzeitigen Gefäßverkalkung stehen (Klaus et al., 2006). Eine Erhöhung des Fibroblast Growth Faktor 23 (FGF-23) findet bereits in frühen Phasen der CKD und progredient statt. FGF-23 gehört zu den Hormonen, die in der Niere im proximalen Tubulus die Phosphatresorption sowie die Vitamin-D<sub>3</sub>-Synthese hemmt (Erben, 2019). Es bestehen direkte Zusammenhänge zwischen FGF-23 und therapieresistentem sekundären Hyperparathyreoidismus, endothelialer Dysfunktion und linksventrikulärer Hypertrophie in der Urämie. Stark erhöhte Werte von FGF-23 stehen im Zusammenhang mit einer erhöhten kardiovaskulären Gesamtmortalität der Patienten und Patientinnen (Faul et al., 2011; Klaus et al., 2006).

Klinisch kann sich die CKD-BMD mit Knochenschmerzen, einem erhöhten Frakturrisiko, Frakturen, Osteopenie und, im Kindesalter, mit Osteopenie, Myopathien, Muskelschmerzen und Sehnenrupturen präsentieren. Bei Kindern zeigt sich eine

ausgeprägte Wachstumsretardierung. Eine koronare Herzerkrankung (Myokard, Herzklappen, Koronararterien) und Herzinsuffizienz kann als Folge auftreten (Dötsch und Weber, 2017).

### Renale Anämie

Die renale Anämie, in erster Linie durch eine eingeschränkte oder fehlende Erythropoetinproduktion der Niere verursacht, kann sich in Müdigkeit, Leistungseinschränkung und kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität äußern. Bereits in frühen Stadien der CKD (3a/b) liegt die Prävalenz der renalen Anämie bei 30%, in den späteren Stadien (CKD 4/5) bei 95%. Therapeutisch werden erythropoesestimulierende Faktoren (ESF) verwendet (Dötsch und Weber, 2017).

### Wachstumsstörungen durch endokrine Dysfunktion

Die Inzidenz der Wachstumsretardierung bei CKD liegt auch in hochentwickelten Ländern bei 40-60%. Diese hat nutritive Ursachen und liegt begründet in verschiedenen endokrinen Dysfunktionen. Eine weitere Ursache ist die Endorganresistenz gegen IGF1. Therapeutisch sollte eine optimale Kalorienzufuhr, die strenge Kontrolle des CKD-BMD, eine Korrektur der renalen Anämie und eine (supraphysiologische) Therapie mit GH erfolgen. Eine verminderte pulsatile Freisetzung von Gonadotropinen führt zu einer verzögerten Pubertätsentwicklung und wirkt sich ebenfalls negativ auf das Längenwachstum aus (Dötsch und Weber, 2017).

Calcitriol, PTH und Vitamin-D3 sind essenziell für eine ungestörte Knochenstruktur und somit Indikatoren für eine physiologische Nierenfunktion. Deshalb kommt es in der CKD rasch zu einer Phosphatretention, daraus resultierender Kaliumexkretion und geringeren Bildungsmengen von Vitamin D.

In der Niere wird die Umwandlung des Calcidiols zu Calcitriol durch die  $1\alpha$ -Hydroxylase aktiviert. Dies wird durch erhöhte PTH-Konzentrationen und niedrige Calcium- und Phosphatkonzentration induziert. In einer chronischen Niereninsuffizienz ist die Aktivität der  $1\alpha$ -Hydroxylase vermindert, wodurch es zu einem deutlichen Absinken des Calcitriolspiegels kommt. Dadurch bedingt verändert sich der Calciumspiegel in Richtung einer Hypokalzämie. Der Phosphatspiegel steigt im Gegensatz dazu. Klinisch prägen sich nicht gleichzeitig alle Phänomene im Blutbild aus. Kompensatorisch für das D3-Defizit wird vermehrt PTH sezerniert, im Sinne eines sekundären Hyperparathyreoidismus, der die Calcitriolbildung in der Niere stimuliert.

Calcium- und Phosphatreserven werden aus den Knochen durch gesteigerte Osteoklastenaktivität und gesteigerte Rückresorption im Darm in eben diesem mobilisiert. Als Ergebnis zeigt sich eine Hyperphosphatämie und die Instabilität der Knochenstrukturen. Die nachfolgende Abbildung 6 zeigt das Zusammenwirken der einzelnen Substanzen schematisch auf (Dötsch und Weber, 2017).

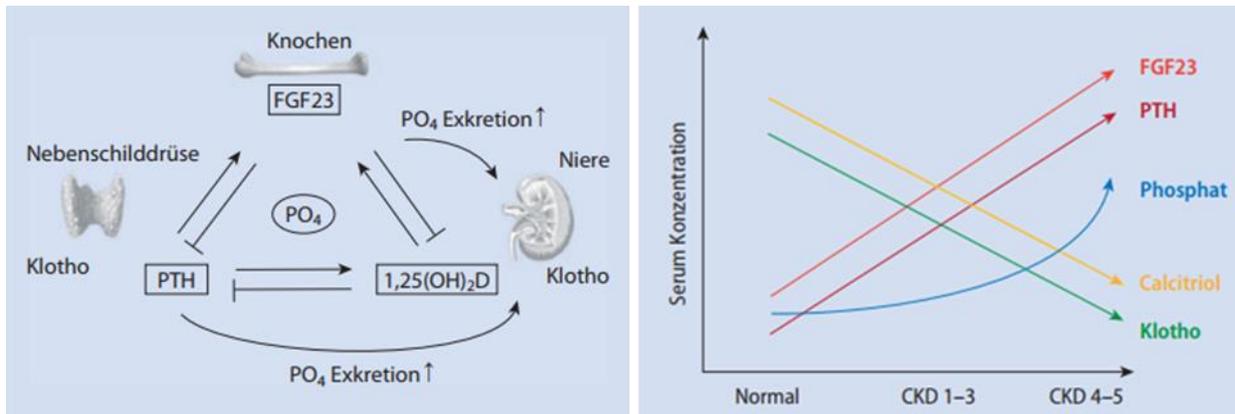


Abbildung 6 Links: Pathomechanismus der renalen Osteopathie (Mod. nach Kemper und van Husen 2014)(Dötsch und Weber, 2017). Rechts: Korrelation der Vitamin-D-assoziierten Proteine mit der Nierenfunktion (Mod. nach Kemper und van Husen 2014)(Dötsch und Weber, 2017).

## Kardiovaskuläre Risiken und arterielle Hypertonie

Eine arterielle Hypertonie ist bereits bei Kindern mit nur leichter Einschränkung der Nierenfunktion häufig und die Prävalenz steigt in den späteren Stadien der CKD stark an. Der renale Hypertonus wird durch das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) bedingt. In Folge kommt es zu einer erhöhten Sekretion von Angiotensin II. Seine vasokonstriktorische Wirkung führt über die Stimulation der AT<sub>1</sub>- und AT<sub>2</sub>-Rezeptoren zur Aldosteronfreisetzung. Zusätzlich dient Angiotensin II als potenter Wachstumsfaktor mit Wirkung auf Myozyten des kardialen Typs und glatte Gefäßmuskelzellen. Des Weiteren kann eine starke Aktivierung des RAAS zur Sklerosierung und einer Hypertrophie führen. Zu einer überschießenden Angiotensinfreisetzung kann es zum Beispiel in Folge einer Nierenarterienstenose oder Raumforderungen der Nieren und Nebennieren kommen (Jameson et al., 2020). Es sollte eine ausführliche Ursachenabklärung der Hypertonie erfolgen und medikamentöse Therapien (z.B. mit ACE-Hemmern oder Angiotensin-II-Rezeptorblockern) eingeleitet werden (Wühl et al., 2009).

Ein weiterer kardiovaskulärer Risikofaktor ist ein gestörter Lipidstoffwechsel in der CKD.

Diese multiplen, hier nur kurz umfassten pathophysiologischen Vorgänge, der Anämie, der Elektrolytschiebungen und bspw. des Knochenstoffwechsels verdeutlichen, wie komplex erkrankt die betroffenen Kinder und insbesondere die sich noch im Wachstum befindlichen Kinder und Jugendlichen mit einer chronischen Niereninsuffizienz sind.

Die relevanten Progressionsfaktoren der CKD sind Komplikationen der Grunderkrankung, z.B. Pyelonephritiden und Obstruktion, Hypertonie, Proteinurie, Inflammation und Wachstumsfaktoren, renale Osteopathie und Azidose. Insbesondere die Hypertonie und Proteinurie haben eine bedeutende und vor allem auch behandelbare Rolle, wie die Daten aus der ESCAPE-Studie zeigen konnten. In der Studie wurden über 6 Monate 385 Kinder zwischen 3 und 18 Jahren, die an einer CKD erkrankt waren, mit 6 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche Ramipril® vergleichend randomisiert zur konventionellen Blutdruckkontrolle behandelt. Es zeigte sich, dass nur 29,9% der Kinder mit Ramipril® im Vergleich zu 41,7% ohne das Medikament den primären Endpunkt von einer Reduktion der GFR um 50% oder das Endstadium der CKD erreichten. Die Studie kam zu dem Ergebnis, dass Kinder durchaus von einer Blutdrucksenkung im normal niedrigen Bereich in Bezug auf den Progress der CKD profitieren. Die Proteinurie unter der erfolgreichen Blutdruckkontrolle durch langfristige ACE-Inhibition wird als häufig beschrieben (Wühl et al., 2009; Furth et al., 2018).

#### 1.1.4 Symptome der CKD

*Tabelle 2 Symptome einer CKD*

- Abgeschlagenheit	- Hyperkaliämie,- natriämie,- phosphatämie
- Appetitlosigkeit	- Hypokalziämie
- Emesis	- Metabolische Azidose
- Pruritus	- Renale Anämie
- Urämischer Foetor ex ore	- Hypertonie
- Muskelschwäche und Apathie	- Sekundärer Hyperparathyreoidismus (renale
- Sensibilitätsstörungen	

- Ödeme
- Proteinurie

Osteopathie, akzelerierte  
Atherosklerose, Calciphylaxie)

Generell treten bei der chronischen und später terminalen Niereninsuffizienz zwei Hauptprobleme auf. Wie bereits unter 1.1.3 beschrieben, handelt es sich einerseits um die gestörte Ausscheidungs- und Resorptionsfunktion, wodurch es zur Verschiebung des Wasser- und Elektrolythaushaltes kommt (Azidose, Hyperkaliämie, Aszites), andererseits um die mangelnde Produktion der endokrin wirksamen Hormone, wie beispielsweise EPO oder Calcitriol. Dies führt zu Problemen bei Kindern in Form von Wachstumsdefiziten oder Osteoporose. Auch stellen die mangelnde Belastbarkeit oder defizitäre Gewichtsentwicklung große behandlungsbedürftige Probleme im Alltag dar.

## 1.2 Nierenersatzverfahren

Progressionsvariablen können den Zustand des Betroffenen einer CKD rapide verschlechtern. Dazu gehören die oben genannten Symptome, aber auch zusätzliche Faktoren wie Inflammation und Obstruktion. Häufig muss schnell eine Entscheidung für ein passendes Nierenersatzverfahren getroffen werden.

Als Nierenersatzverfahren gelten die Hämodialyse (HD), die Peritonealdialyse (PD) und die Nierentransplantation (NTX). Die Dialyseverfahren stellen sich allerdings nur als eine temporäre Lösung („Bridging“) und nicht als dauerhafte Therapie („Destination“) wie die der Nierentransplantation im Kindesalter dar.

### 1.2.1 Dialyse

#### 1.2.1.1 Indikationen

Als temporäre Nierenersatztherapie bieten sich zwei Verfahren zur Überbrückung an, bis ein passendes Spenderorgan gefunden ist. Diese Verfahren sind die Peritoneal- und die Hämodialyse. Beide Verfahren dienen gleichermaßen der Eliminierung von Wasser und harnpflichtigen Substanzen und somit zur Korrektur von Elektrolytstörungen und dem Säure-Basen-Haushalt (Herold, 2020). Die Wahl des Dialyseverfahrens richtet sich nach den individuellen Bedürfnissen und

Gegebenheiten der häuslichen Versorgung des Kindes. Nach europäischen Leitlinien wird der Beginn des Nierenersatzverfahrens bei einer GFR zwischen 10-15 ml/min/1,73<sup>2</sup> eingeleitet (Watson und Gartland, 2001).

Bei einem adäquat wachsenden und asymptomatischen Kind kann das Nierenersatzverfahren herausgezögert werden. Umgekehrt kann zum Erreichen eines adäquaten Ernährungszustandes, zur Kontrolle der metabolischen Azidose und Balance der Elektrolyte sowie des Blutdruckes auch ein früherer Start der Dialyse notwendig sein. Auch eine Oligurie kann Indikation zur Dialyse sein, die hier dann eine Volumenüberladung der Kinder verhindert (Van Biesen et al., 2002).

Ein möglicher Algorithmus zur Einleitung der Nierenersatztherapie bei CKD Stadium 5 unter Berücksichtigung möglicher relevanter Faktoren ist in nachfolgender Abbildung 7 gezeigt.

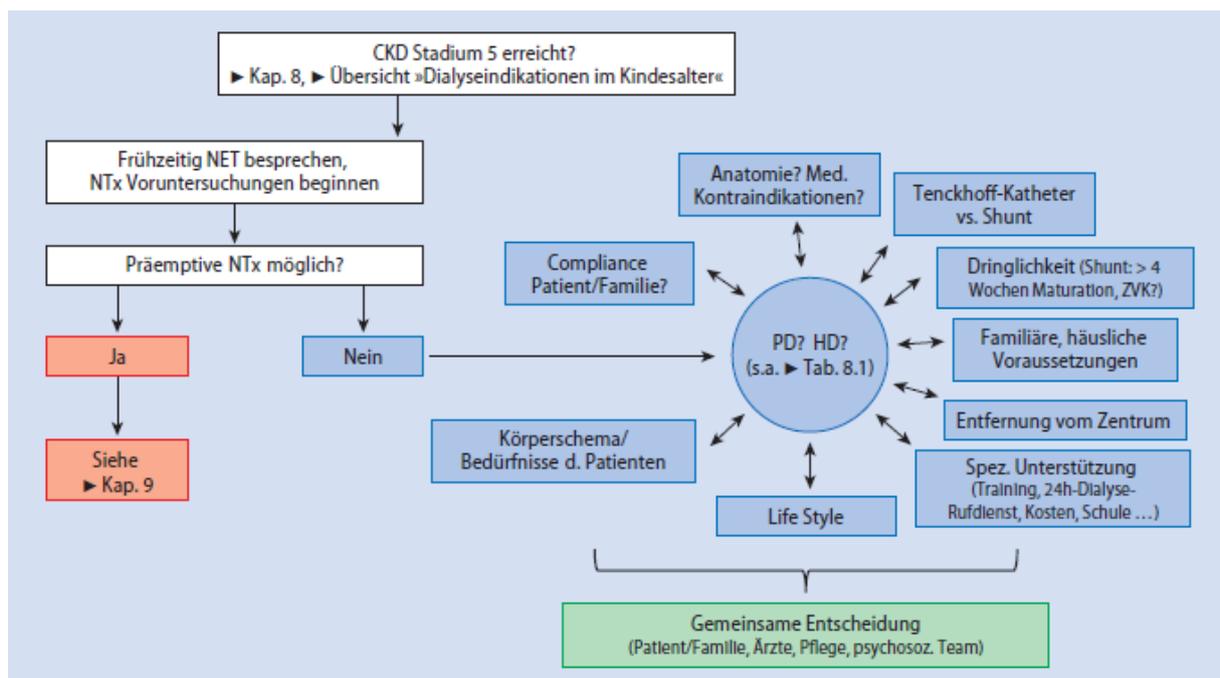


Abbildung 7 Algorithmus zur Einleitung der Nierenersatztherapie bei CKD Stadium 5; NET= Nierenersatztherapie, NTx = Nierentransplantation (Dötsch und Weber, 2017)

### 1.2.1.2 Dialyseverfahren

Peritonealdialyse und die Hämodialyse gelten als prinzipiell gleichwertig effektive Verfahren. Die Dialyseeffizienz wird sowohl bei der HD als auch der PD über die Harnstoffclearance ermittelt.

#### 1.2.1.2.1 Hämodialyse

Die Hämodialyse erfolgt 3-4x wöchentlich in ausgewiesenen Zentren für 4-8 Stunden, je nach Restleistung der Nieren. In den Tagen zwischen den Sitzungen kann die Krankheit in den Hintergrund rücken. Meist wird vorab operativ ein arterio-venöser Shunt am Arm der Patientinnen und Patienten erschaffen, um ausreichenden Blutfluss während der Behandlung zu gewährleisten, der durch geschultes Personal in den Zentren bedient wird. Bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten müssen die Dialysatoren und die verwendeten Schlauchsysteme an das Körpergewicht und die Oberfläche der Kinder angepasst werden. In der Durchführung sollte das extrakorporale Blutvolumen nicht mehr als 10% des Gesamtblutvolumens betragen und der Fluss des Blutes sollte bei 3-5 ml/min/kg liegen (Thumfart et al., 2014).

#### 1.2.1.2.2 Peritonealdialyse

Bei der Peritonealdialyse wird das Peritoneum der Patientinnen und Patienten als physiologische semipermeable Membran genutzt, über die eine glukosehaltige Flüssigkeit in das Abdomen gelangt und je nach Gradienten natürlich ausgetauscht wird (Herold, 2020). Mit der Peritonealdialyse sind die Kinder und Angehörigen flexibler, da diese beispielsweise während der Nacht von zu Hause aus erfolgen kann. Somit werden Fahrtwege und unnötige Aufenthalte in der Klinik vermieden, die Familien erleben eine normalere soziale Eingliederung. Die Hospitalisierungsrate ist niedriger, die Belastung für den Körper ist geringer und die Restnierenfunktion bleibt erhalten. Allerdings muss die Dialyse täglich und in längeren Sitzungen erfolgen. Es ist darauf zu achten, dass der Peritonealkatheter entweder gerade oder s-förmig nicht in unmittelbarer Nähe zu anderen Stomata liegt, auch der Windelbereich sollte nicht überlappen. Bei sehr kleinen Kindern stellt das bevorzugte Verfahren aufgrund von schwierigen vaskulären Verhältnissen die Peritonealdialyse dar (Thumfart et al., 2014).

Das Füllvolumen der Peritonealdialyse wird der Körperoberfläche angepasst und sollte mit pH-neutralen, biokompatiblen Lösungen durchgeführt werden. Ein ungefähres Zielfüllvolumen für Kinder unter 2 Jahren liegt bei 600-800 ml/m<sup>2</sup>. Für Kinder über 2 Jahren liegt das Füllvolumen bei 1000-1200 ml/m<sup>2</sup>. Das ungefähre Gesamtvolumen sollte bei 5000-6000 ml/m<sup>2</sup> pro Tag liegen (Thumfart et al., 2014).

## 1.2.2 Nierentransplantation

### 1.2.2.1 Geschichte

René Robert Küss war einer der ersten Urologen, der in den 50er Jahren in Paris an einer Nierentransplantation beteiligt war. Die erste erfolgreiche Nierenlebendspende erfolgte am 23.12.1954 von einem Zwilling auf den anderen am Peter-Bent-Brigham-Hospital in Boston. Es folgte eine Nierentransplantation in Deutschland Ende November des Jahres 1963 durch Wilhelm Brosig und Reinhold Nagel am Klinikum Berlin Steglitz. Eine Überlebenszeit von 1 bis 2 Jahren nach erfolgter Transplantation bezeichneten Brosig und Nagel in der Publikation der ersten 5 durchgeführten Nierentransplantationen im Jahre 1965 bereits als „Gewinn und Erfolg“ (Brosig und Nagel, 1965). Auch trotz der niedrigen postoperativen Überlebensrate war der Grundstein in der chirurgischen Therapie gesetzt. Um eine Abstoßung der Transplantatniere nachhaltig vermeiden zu können, wurde 1962/1963 Azathioprin als Immunsuppression etabliert. Später wurde es 1970 durch das Cyclosporin A abgelöst, dessen Wirksamkeit in Studien von 1978 in Kombination mit Kortikosteroiden belegt werden konnte (Schubert et al., 2006). Für eine bessere organisatorisch strukturierte Vergabe der Organe und somit eine bessere immunologische Typisierung für langfristige Erfolge rief der Immunologe Jon van Rood 1976 die Eurotransplant-Organisation ins Leben. Bis Mitte 1975 waren Lars Röhl und Manfred Ziegler federführend mit ihrem Nierentransplantationsprogramm in Heidelberg. 1984 folgte die Gründung der „Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Transplantationszentren“ durch R. Pichlmayr. Sie regelte die grenzübergreifende Organvermittlung über den „Transplantationskodex“ (Dreikorn, 2007; Schubert et al., 2006).

Das bis heute geltende verpflichtende Transplantationsgesetz vom 05.11.1997 regelt die Organisation der Transplantation, der Organentnahme, der Organspende, der Lebendspende und der Organverteilung in Deutschland (Bundesministerium, 1997). Dabei bestehen innerhalb der Eurotransplantgrenzen unterschiedliche Herangehensweisen zur Regelung einer Organvergabe. Einerseits gilt die Zustimmungslösung, andererseits gibt es die Widerspruchslösung (Österreich, Belgien), jeweils zu Lebzeiten. Allen gemeinsam ist die irreversible Hirnschädigung mit einhergehendem Hirntod, der unabhängig von zwei Fachärztinnen oder Fachärzten, davon mindestens einem der Neurologie oder Neurochirurgie angehörig, nach erfolgter apparativer Diagnostik bestätigt werden muss (Bundesministerium, 1997).

### 1.2.2.2 Nierentransplantation als Therapie

Tabelle 3 Outcome beim Vergleich beider Therapieoptionen (Chua et al., 2019)

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

Die Therapie der Wahl bei Niereninsuffizienz stellt die Nierentransplantation dar, was in Tabelle 3 verdeutlicht wird. Es gibt zwei Arten der Nierenspende: die Lebendspende und die Verstorbtenenspende.

Eine Lebendspende (LD) ist in Betracht zu ziehen, wenn ein geeigneter Spendender aus dem persönlichen Umfeld des Empfangenden gefunden werden kann. Das hat Vorteile. Durch die bessere Planbarkeit der bevorstehenden Operation und das möglicher Weise bestehende Verwandtschaftsverhältnis ist die Human Leukocyte Antigen (HLA)-Kompatibilität im Spenderorgan häufig verbessert. Das Organ ist schneller verfügbar und die Bereitschaft beispielsweise der Eltern für ihr Kind zu spenden, ist generell hoch. Es kann somit auch eine präemptive Spende, eine Spende vor Dialysenotwendigkeit, erwogen werden.

Bei der Deceased Donor (DD) oder Verstorbtenenspende haben sich entweder der Spendende selbst zu Lebzeiten oder seine Angehörigen nach seinem mutmaßlichen Willen für eine Organspende ausgesprochen. Nach den Voraussetzungen des Transplantationsgesetzes liegt eine irreversible Schädigung der Hirnfunktion (Großhirn, Kleinhirn und Hirnstamm) vor, die den Tod des Spendenden definiert. Jegliche apparative Aufrechterhaltung des Kreislaufs dient ausschließlich zur Organperfusion bis zum Zeitpunkt der (Multi-) Organentnahme.

Die stetig sinkende Bereitschaft der Bevölkerung zur post mortem Organspende, die langen zentralen Wartelisten durch die Vergabestelle Eurotransplants und deren Vergabekriterien müssen in der Entscheidungsfindung bis zum Organerhalt

berücksichtigt werden. Grundsätzlich werden bei dem Vergabeverfahren die Blutgruppe, Transplantatbeschaffenheit, die Dringlichkeit und die Wartezeit inkludiert.

Bei Kindern gibt es zusätzlich folgende Allokationskriterien:

- 1. HLA-Match (A, B, DR):** Bei Kindern < 16 Jahren werden die HLA-Mismatchpunkte verdoppelt.
- 2. Wartezeit**
- 3. Alter:** Kinder < 6 Jahre erhalten bevorzugt die Niere von Spendenden < 10 Jahren mit 0 HLA-DR-Mismatch. Der Kinderbonus entfällt, wenn bei präemptiver Meldung mit 17 Jahren noch keine Dialyse erfolgt ist. Es gibt einen Bonus für Patientinnen und Patienten < 18 Jahre, bzw. wenn die Patienten und Patientinnen noch im Wachstum sind.
- 4. Alloimmunisierung:** > 85% PRA, entspricht Highly Immunized (HI)
- 5. Dialysierbarkeit:** High Urgency (HU), besondere Berücksichtigung von lebensbedrohlichem Zustand bei fehlender Dialysierbarkeit

(Echterdiek und Heemann, 2023; DSO, 2021; C.M. Tieken, 2016; Offner, 2009)

Präoperativ ist, speziell bei pädiatrischen Transplantationen, abzuschätzen, ob die Platzverhältnisse im Empfänger ausreichend sind, um die weitestgehende kompressionsfreie Einbettung der Spenderniere in der Fossa iliaca bzw. im Abdomen zu ermöglichen.

Bei der Entscheidung zwischen Lebend- und Verstorbenspende ist insbesondere bei Kindern zu bedenken, dass es zu einer zweiten oder dritten Transplantation im Verlauf des Lebens kommen kann. Hier ist eine Abwägung zwischen der Wartezeit und dem HLA-Match sinnvoll. Eine erhöhte Anzahl von HLA-Mismatches bei der ersten Transplantation ist assoziiert mit einer höheren Sensibilisierung, schlechterem Transplantatüberleben und erschwertem Verlauf bei erneuter Retransplantation (Marlais et al., 2016).

### 1.2.2.3 Präoperatives Management der NTX

In Voraussicht auf die geplante Nierentransplantation erfolgt ein umfangreiches diagnostisches Procedere, zu dem die HLA-Typisierung und die Blutgruppenbestimmung gehört. Zudem wird eine Sonografie des Abdomens mit Dopplersonografie der Iliacal- und Halsgefäße angefordert. Des Weiteren folgen kardiologische Untersuchungen und eine Antikörperbestimmung von CMV, EBV, HSV, HIV, Varizellen, Mumps, Masern und Hepatitis.

Nach hausinternen Leitlinien der Charité wird den Kindern präoperativ eine Antibiotikaprophylaxe mit Cefotaxim® 2x 50 mg/kgKG, Tacrolimus als Immunmodulator und Mycophenolat-Mofetil 2x 300 mg/m<sup>2</sup>/d in Kombination mit einem Methylprednisolon (Urbason®) verabreicht. Die Gabe von Tacrolimus unterscheidet sich je nach Spenderart in der Dosierung. Bei DD bekommen die Patientinnen und Patienten präoperativ 5 mg/m<sup>2</sup>. Bei LD entfällt diese präoperative Applikation. Da gegebenenfalls nach der Transplantation eine Peritonealdialyse nicht durchgeführt werden kann, sollte rechtzeitig abgewogen werden, in der Narkose einen Sheldon-Katheter zu implantieren. Bei Kindern mit einem Körpergewicht von weniger als 30 kg kann zusätzlich präoperativ eine Kaudalanästhesie durchgeführt werden. Bei älteren Kindern kann statt der Kaudalanästhesie die Anlage eines Periduralkatheters erfolgen, um postoperativ eine nachhaltige Analgesie zu gewährleisten.

### 1.2.2.4 Intraoperatives Vorgehen

Je nach Konditionen der Empfängerkinder (Körpergröße, Gewicht, Voroperationen, Größenverhältnis Spendeorgan versus Empfangende) erfolgt die Transplantation. Der Patient oder die Patientin wird in die Rückenlage gebracht. Die Wahl der Seite des Empfangenden wird ebenfalls nach individuellen Kriterien getroffen. Bei Kindern wird das Spenderorgan idealerweise retroperitoneal über einen Pararektalschnitt eingebracht und der Anschluss der Gefäße erfolgt iliacal als End-zu-Seit auf die A. und V. iliaca externa (Abbildung 8) (Schumpelick, 2006). Ist dies nicht realisierbar, zum

Beispiel aufgrund eines Größenmismatches, erfolgt die Anastomose entsprechend weiter zentral, bis hin zu einem möglichen aortalen/cavalem Gefäßanschluss.

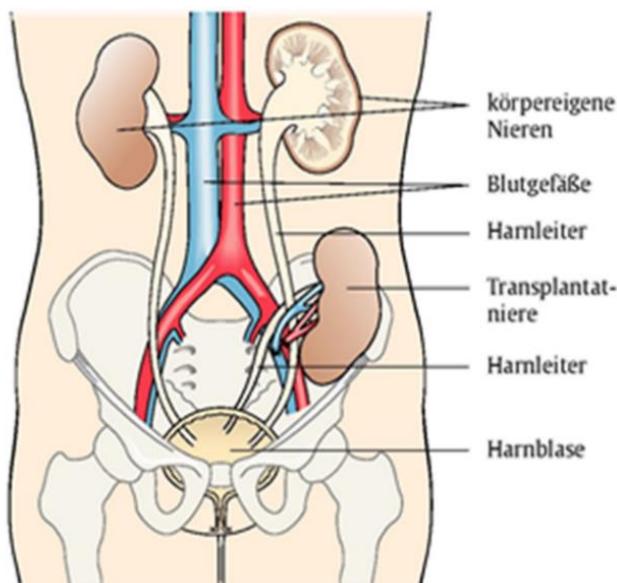


Abbildung 8 Schematische Darstellung der Nierentransplantation in die Fossa iliaca (Thieme Compliance, Aufklärungsbogen Nierentransplantation UroN10)

Der Charité-Standard bei Kindern ist die Verwendung eines resorbierbaren monofilen Nahtmaterials wie PDS® der Firma Ethicon in den Stärken 7-0 bis 6-0. Die hohe Reißfestigkeit über 6 Wochen hinaus ermöglicht die abschließende Heilung der Anastomose, behindert aber das generelle Wachstum der Kinder und der Gefäße in der Regel postoperativ nicht.

Die Ureterocystoneostomie erfolgt bei Kindern geplant antirefluxiv, z.B. in der Technik nach Politano-Leadbetter. Zum Schutz dieser Anastomose wird intraoperativ eine Harnleiterschleife in Form eines Doppel-J-Katheters eingelegt, die nach einigen Tagen bis Wochen entfernt werden kann.

Direkt postoperativ wird gemäß der Charité-Leitlinien eine farbcodierte Dopplersonografie noch in bestehender Narkose durchgeführt, um das Flussspektrum der A. und V. renales und die Perfusion der Niere mit ersten Bestimmungen der resistency indexes (RI) sofort und möglichst ungestört beurteilen zu können (Sjekavica et al., 2018).

#### 1.2.2.5 Komplikationen intra- und postoperativ

Es werden unmittelbare intraoperative, postoperative und Langzeitkomplikationen unterschieden. Als operative direkte vaskuläre Komplikationen sind Gefäßverschlüsse

sowohl venös als auch arteriell möglich. Bei zeitnaher Diagnose einer Thrombose kann das Spenderorgan gegebenenfalls gerettet werden. Zusätzlich sind Blutungskomplikationen bei Anastomoseninsuffizienz (arteriell/venös) denkbar. Bezüglich der Harnleiter-Harnblasenanastomose kann es ebenfalls sowohl zu Ureterstenosen als auch zu Urinleckagen kommen, wobei gerade letzteres durch die Einlage eines Doppel-J-Katheters unterbunden werden kann.

Eine postoperative Komplikation kann die Entwicklung des renalen Kompartmentsyndroms sein (Bañuelos Marco et al., 2022). Besonders bei vorhandenen Größendiskrepanzen zwischen Spenderorgan und Empfangendengröße ist auf einen spannungsfreien Faszienschluss zu achten. Ist dies nicht zweifelsfrei möglich oder zeigt die farbcodierte Dopplersonografie bereits Anzeichen für eine Minderperfusion des Transplantates, hat sich der Verschluss der Faszie durch ein Gewebetransplantat, das Tutoplast® Fascia lata, bewährt. Das unidirektionale Fasergewebe besteht aus allogener Fascia lata, welche getrocknet und gammastrahlensterilisiert wird und vor der Verwendung rehydratisiert werden muss (Bess, 2023). Nach Einbringen des Fasziens expanders sollte eine erneute Dopplersonografie durchgeführt werden, um eine verbesserte Perfusion und somit die Effektivität des Fasziensersatzes beurteilen zu können.

Aufgrund der suffizienten Immunsuppression sind akute Abstoßungsreaktionen innerhalb des ersten postoperativen Jahres heutzutage nur noch bei 1/5 der Transplantationen zu verzeichnen (Hertl, 2020). Hinweise hierfür können diverse Laborparameter wie der Kreatininanstieg über 45% des Ausgangswertes, Diureserückgang um über 500 ml/24 h sowie zytotoxische Antikörper sein. Der Antikörpernachweis kann über eine Transplantatbiopsie erfolgen. Hinzu können Fieber, Druckschmerz im Transplantatlager und Schwellung des OP-Gebietes kommen (Berchtold und Bruch, 2008).

Infektionen wie EBV, CMV, Herpes-simplex und Bakterien können sich durch die Immunsuppression leichter manifestieren und zu einer Rejektion des Organs führen. Ein vorangestelltes Screening des Spenderorgans auf potenzielle Infektionen und der Abgleich dieses mit den Daten des Empfängenden ist essentiell (Theegarten et al., 2011).

#### 1.2.2.6 Immunsuppression: Tacrolimus und MMF

Tacrolimus ist ein Calcineurinhemmer, der zur Immunmodulation in der prophylaktischen Transplantatabstoßung sowohl für Nieren- als auch Lebertransplantate eingesetzt wird. Intra-T-zellulär bindet er an den Rezeptor FK506, beide verbinden sich kompetitiv und inhibieren die Serin/Threonin-Phosphatase. Somit kommt es in Folge zur calciumabhängigen Inhibition des NFAT (Nuclear Factor of Activated T- Cells) -Signalweges. Wie in Abbildung 9 schematisch dargestellt, wird die Transkription der für Zytokin transkribierende Gene gestoppt (Maucher, 2022).

Physiologisch kommt es durch die Lymphozyten zu einem Anstieg der Calciumionenkonzentration, die nach Komplexbildung mit Calmodulin Calcineurin aktiviert. Eine nachfolgende Konformationsänderung resultiert aus der Desphosphorylierung nach Bindung am N-terminalen Ende der NFAT-Proteine. Das Signal zur Transkription, zum Beispiel von Interleukin-2, wird induziert.

Tacrolimus wird im Organismus über Cytochrom P450-3A4 metabolisiert und besitzt generell eine niedrige renale Clearance. Es kann, oral verabreicht, zu folgenden häufigen Nebenwirkungen kommen (Auswahl): Tremor, Nierenfunktionsstörung, Hyperglykämien (Diabetes mellitus), Hyperkaliämien, Infektionen, Hypertonie und Schlaflosigkeit (Maucher, 2022). Das Wechselwirkungsspektrum erstreckt sich von nichtsteroidalen Antirheumatika/Antiphlogistika (NSAR) über orale Antikoagulantien und orale Antidiabetika, da Tacrolimus eine starke Plasmaproteinbindungsaffinität aufweist, auf deren Grundlage die Wirkungen der oben genannten Medikamente basieren.

Bei Kindern ist ausschließlich das Prodrug Mycophenolat-Mofetil zur Prophylaxe zugelassen, bei Erwachsenen hingegen auch die aktive Mycophenolsäure. Beide Vertreter weisen eine Teratogenität bei Berührung mit Haut- und Schleimhäuten außerhalb der magensaftresistenten Kapsel auf.

Mycophenolat-Mofetil ist ein selektiver Inosinmonophosphat- Dehydrogenasehemmer. Es bindet nicht-kompetitiv sowie reversibel und inhibiert damit die De-Novo-Biosynthese von Guanin-Nukleotiden, wie in Abbildung 9 gezeigt. Physiologisch nutzen B- und T-Lymphozyten diesen Stoffwechselweg zur Proliferation, die durch die Inhibition dessen in eine Zytostase versetzt werden. Nebenwirkungen zeigen sich als

Anämie, Thrombozytopenie, Erbrechen, Übelkeit und Diarrhöe. Durch die Immunsuppression kann es vermehrt zu Infektionen mit Herpes-simplex und -zoster sowie Candidae kommen. Zahlreiche Wechselwirkungen mit anderen Medikamentengruppen, wie Virostatika, Antazida, Protonenpumpeninhibitoren und Lebendimpfstoffen müssen beachtet werden (Herbel, 2021).

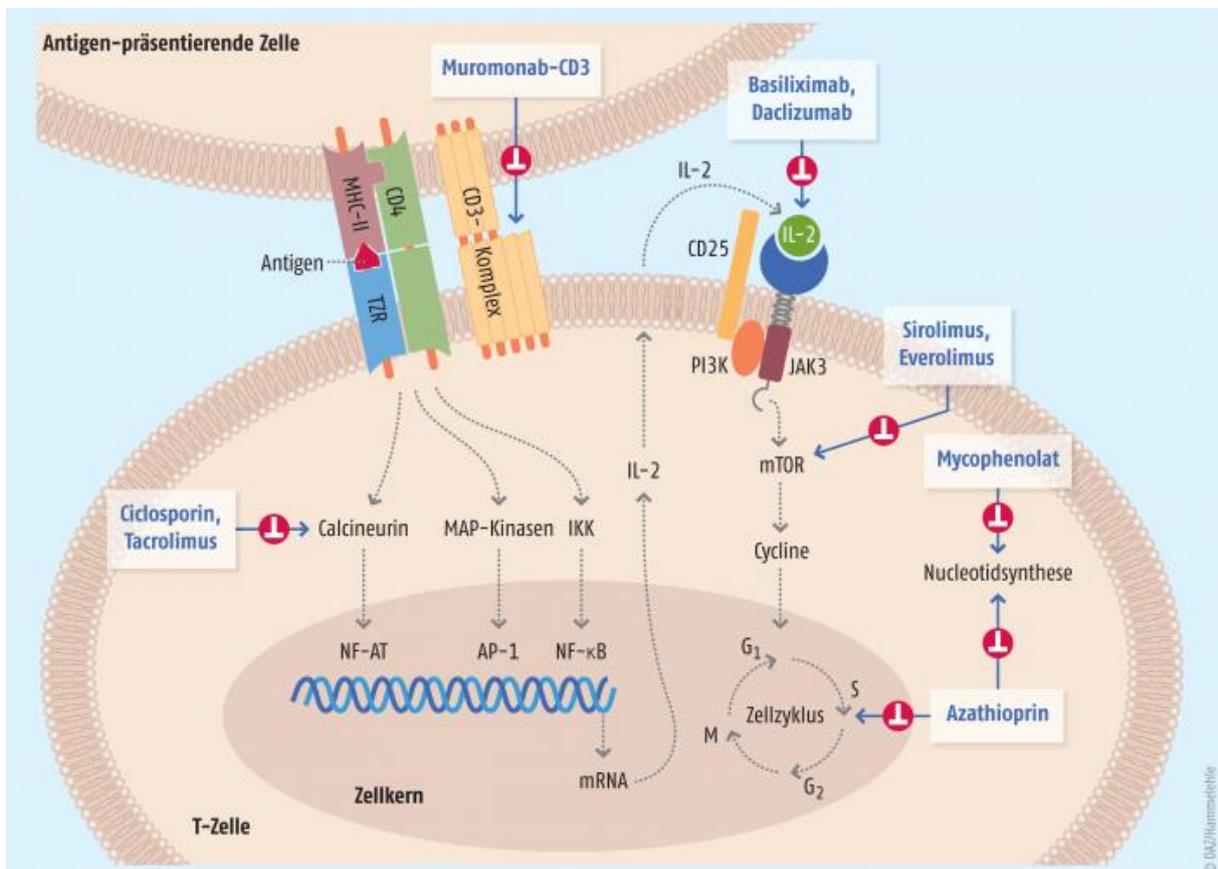


Abbildung 9 Schematische Darstellung: Wirkmechanismen der Immunsuppressiva (Bruhn, 2017)

Vergleichend mit der aktuellen Literatur in Abbildung 10 zur Immunsuppression zeigt sich, dass sich über die Jahre der Entwicklung Tacrolimus und MMF als suffizient bei der Reduktion der Rejektionen durchgesetzt haben (Tönshoff, 2020).

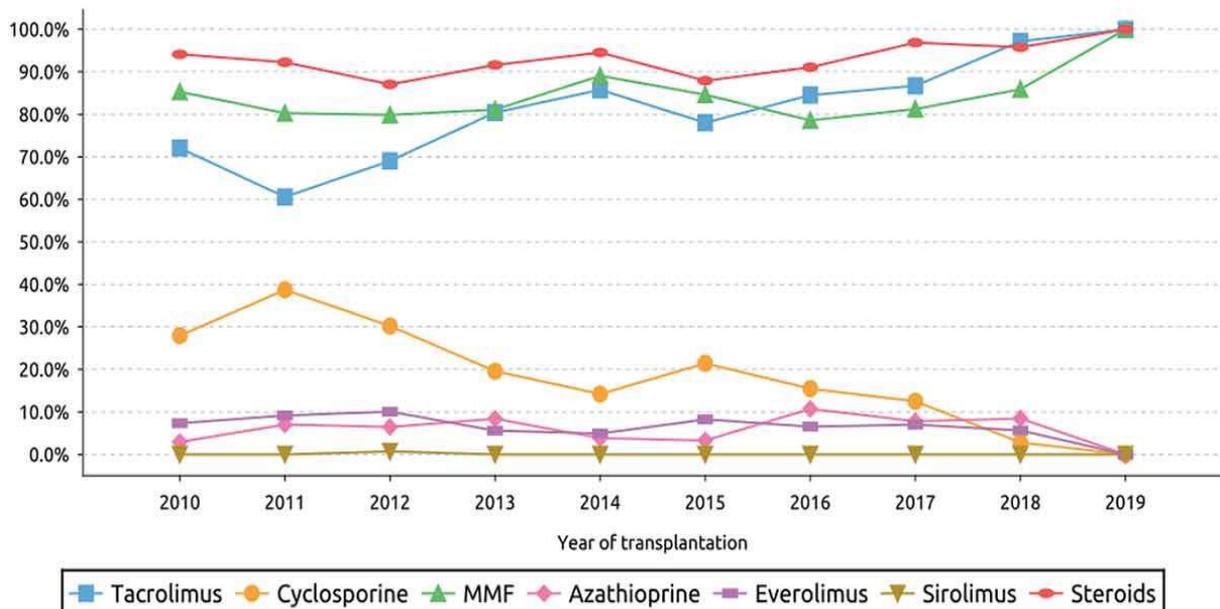


Abbildung 10 nach Tönshoff, Daten aus dem CERTAIN Register zur Anwendung Immunsuppressiver Medikation, Transplantate mit Funktion  $\geq 30$  Tage (Tönshoff, 2020)

### 1.2.2.7 Postoperatives Management

Nach hausinternen Leitlinien bleiben die Kinder postoperativ für eine Nacht auf einer Überwachungsstation mit regelmäßigen Ein- und Ausfuhrkontrollen sowie Laborkontrollen. Innerhalb der ersten Woche postoperativ erfolgt täglich eine Dopplersonografiekontrolle. Die Einstellung und Dosierung der Immunsuppression erfolgt über den Serumkonzentrationsspiegel mit MMF und Tacrolimus. Prednisolon wird nach hausinternem Schema über 42 Tage postoperativ ausgeschlichen, danach erfolgt eine Dauergabe vom  $4 \text{ mg/m}^2$  oral. Die Doppel-J-Schiene wird nach Charitéleitlinie bei unkompliziertem Verlauf nach 6 Wochen entfernt. Ob eine Virusprophylaxe für EBV und CMV mit Valganciclovir durchgeführt wird, ist von der individuellen Spendenden-/Empfangendenkonstellation abhängig.

### 1.2.3 Vergleich Dialyse vs. Transplantation

Betrachtet man beide Therapieoptionen vergleichend zueinander, fällt auf, dass sie beide diverse Vor- und Nachteile mit sich bringen. Die Dialyse ist akutmedizinisch schnell verfügbar, gut titrierbar und in Filtrations- und Substitutionsmengen prozessintern anpassbar. Hingegen ist gerade bei der HD eine Zentrumsbindung nötig, die mehrfach wöchentlich eine konkrete zeitliche Komponente beinhaltet. Zusätzlich zum Zeitaufwand kommt die psychische Belastung und auch die mangelnde soziale Einbindung bzw. Einschränkung aufgrund der festen Terminierung dazu. Die Dialyse ist nur als temporäres Nierenersatzverfahren anzusehen.

Eine Transplantation und somit ein Organersatz kann die körpereigenen Stoffwechselprozesse wiederbeleben und zur Normalisierung dieser führen. Sie bringt deutliche Vorteile im Gesamtüberleben der an chronischer Niereninsuffizienz erkrankten Personen (siehe Tabelle 4). Die soziale Rückeingliederung führt zur Verbesserung der Lebensqualität sowie psychischen Stressreduktion. Logistische und organisatorische Komponenten fallen weg. Hingegen birgt eine Transplantation genau wie jede andere Operation Risiken. Es kann zu intra- und postoperativen Komplikationen und im weiteren Verlauf zur Organabstoßung kommen. Postoperativ schließt sich eine lebenslange, korrekt dosierte und compliance-vorraussetzende Immunsuppressionstherapie an. Es kann dadurch zu vermehrtem Auftreten von Infekten kommen. Bei nicht korrekter Einnahme droht die Rejektion des Organs. Paradoxe Weise kann sich hier die psychische Belastung wieder steigern, wenn das Spenderorgan abgestoßen wird, noch mehr, wenn es einer Lebendspende entstammt (Dötsch und Weber, 2017).

*Tabelle 4 Gegenüberstellung beider Therapieoptionen: Dialyse und NTX*

	Vorteile	Nachteile
Dialyse	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Akutmedizinische Intervention</li> <li>- Bedarfsgerechte Einstellung der Filtrationsmenge und Substitutionsprodukte</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Zentrumsbindung</li> <li>- Psychische Belastung</li> <li>- Zeitaufwand</li> </ul>
Transplantation	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Gesamtüberleben</li> <li>- Lebensqualität/ soziale Rehabilitation</li> <li>- Normalisierung der körpereigenen Funktionen/ Regulation</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Operationsrisiko, Komplikationen</li> <li>- Lebenslange Immunsuppression/ Nebenwirkungen</li> <li>- Transplantatabstoßung</li> <li>- Psychische Belastung bei Transplantatversagen und LD</li> </ul>

### 1.3 Fragestellung der Arbeit

Erfasst wurden im Zeitraum von 2008-2017 alle demografischen Daten, der an der Charité-Universitätsmedizin durchgeführten Nierentransplantationen im Kindesalter in der Altersspanne von 0-18 Jahren. Verglichen wurden zwei in der Immunsuppression identische Kohorten, 2008-2012 und 2013-2017, die sich lediglich im Transplantationsort unterschieden: 2008-2012 Erwachsenenmedizin CCM, 2013 bis 2017 in der Kindermedizin im CVK. Fragestellung dieser Arbeit war, ob Unterschiede im postoperativen Verlauf auftraten, bzw. Auswirkungen auf die Transplantatfunktion im Verlauf vorliegen. Aufgrund der vorliegenden Daten konnte ein Langzeitverlauf von 3 Jahren herangezogen werden.

## 2. Methoden

Die Ethikkommission der Charité hat dem Antrag auf eine retrospektive Datenanalyse von an der Charité nierentransplantierten Kindern unter der Antragsnummer EA2/026/22 zugestimmt.

### 2.1 Studienpopulation

Es handelt sich um eine retrospektive Datenanalyse mit quantitativen Daten nierentransplantierte Kinder. Ausschließlich Kinder der Altersstufen 0-18 Jahren wurden inkludiert, die als einheitliches Merkmal eine Art der Immunsuppression (Prednisolon/TAC/MMF) aufwiesen und erstmalig transplantiert wurden. Die Daten umfassen den Zeitraum von Januar 2008 bis Dezember 2017. Die erste Kohorte (2008-2012) wurde prä- und postoperativ auf Kinderstationen im CVK und zur Transplantation von Anästhesistinnen und Anästhesisten sowie von Nephrologinnen und Nephrologen der Erwachsenenmedizin im CCM perioperativ betreut, die zweite Kohorte (2013-2017) wurde komplett im CVK von spezialisierten Pädiaterinnen und Pädiatern sowie Kinderurologinnen und Kinderurologen betreut. Alle Daten stammen aus den Patientenakten, die sowohl digital als auch in Papierform archiviert wurden. Zusätzlich ergänzen die elektronischen Datenbanken der Deutschen Stiftung für Organspende (DSO) und die von Eurotransplant fehlende Werte. Die Nachverfolgung der Daten lässt sich drei Jahre postoperativ durchführen. Da einige Patientinnen und Patienten im betrachteten Zeitraum die Volljährigkeit erlangten, konnten diesbezüglich

die fehlenden Daten teilweise mit Hilfe der Datenbank des Kuratoriums für Dialyse und Nierentransplantation e.V. (KfH) und den Kolleginnen und Kollegen der Nephrologie vervollständigt werden.

Das Haupteinschlusskriterium der statistischen Analyse besteht darin, dass die erste Kohorte von 2008-2012 (n=28) in der Erwachsenenmedizin der Charité- Campus Mitte und die zweite Kohorte in den Jahren 2013-2017 (n=25) am Campus Virchow im kindermedizinischen Bereich transplantiert wurden.

Ein weiteres Einschlusskriterium in die statistische Analyse besteht außerdem darin, dass als primäre Immunsuppression ein Kombinationstherapie aus Tacrolimus, Mycophenolat-Mofetil und einem Glukokortikoid verabreicht wurde. Eine Umstellung der Immunsuppression im weiteren Verlauf nach Transplantation führte jedoch nicht zum Ausschluss aus der Analyse.

Der Vergleichszeitraum beläuft sich auf jeweils fünf Jahre, in denen die demografischen Daten von Spendenden und Empfangenden erhoben wurden. Der Follow-up Zeitraum posttransplant ist in beiden Kohorten auf drei Jahren gesetzt. Erhoben wurden Daten zum Patienten- und Transplantatüberleben.

Außerdem wurden Daten zu Vorerkrankungen, Alter und Größe zum Transplantationszeitpunkt, Geschlecht (hier als m/w klassifiziert), Krankenhausverweildauer sowie transplantationsspezifische Parameter wie Wartezeit, Art des Transplantats, HLA-Mismatch, Kalt- und Warmischämiezeit, Serumkreatinin und GFR postoperativ innerhalb der ersten drei Jahre nach Transplantation erhoben, wobei bei der ersten Kohorte durch einen längeren Beobachtungszeitraum zum Zeitpunkt der Datenerhebung die Betrachtung der Antikörperausbildung möglich wurde. Werte wie die Art und Dauer der präoperativen Dialyse sowie das Verhältnis von gewichtsspezifischen Merkmalen von Empfangenden zu Spendenden ergänzen die Aussagen über den zeitlichen Verlauf und die Ergebnisse nach Transplantation.

## 2.2 Datenaufbereitung

Die Daten umfassten den Zeitraum von Januar 2008 bis Dezember 2017. Sie wurden in nominaler und ordinaler Skalierung aus den Datenbanken entnommen. Das Geschlecht und die Art des Transplantats wurden hierbei binär kategorisiert; ausgehend von männlich und weiblichem Genotyp. Statistisch ausgewertet wurden

unter anderem die quantitativen Maße GFR (ml/min) und Serumkreatinin (mg/dl) im Verlauf. Die Laboranalyse wurde durch das Labor Berlin vorgenommen. Die Normierung der Werte erfolgte durch einrichtungsinterne Qualitätsstandards beim Farbttest. Sollte die GFR nicht ermittelt worden sein, wurde sie mit der Konstante  $k = 0,413$  nachberechnet. Die Größe und das Gewicht wurden präoperativ während der anästhesiologischen Aufklärung von der jeweiligen Ärztin oder dem jeweiligen Arzt ermittelt und dokumentiert. Die Einheit der Variablen Größe und Gewicht ist jeweils immer in Zentimeter und Kilogramm bestimmt. Weitere zyklische Verlaufskontrollen dessen, erfolgten durch die Kolleginnen und Kollegen der Nephrologie im ambulanten und stationären Verlauf. Die Kategorisierung der Daten bezüglich der Grunderkrankungen und Art der Dialyse erfolgte manuell aufgrund der Angaben in den Patientenakten. Dabei wurde die Dauer der Dialyse von der ersten Durchführung bis zum Tag der Transplantation berechnet. Die Krankenhausverweildauer ergibt sich aus dem Aufnahmetag und dem Entlassungstag postoperativ. Die Dauer der Kalt- und Warmischämie ließ sich den OP-Protokollen entnehmen. Dabei definiert sich die Kaltischämiezeit ab dem Zeitpunkt, bei dem das entnommene Organ mit gekühlter Perfusionslösung von etwa 4°C durchgespült wurde und für den Transport mittels dieser Perfusionslösung sowie externer Kühlung durch steriles, gefrorenes NaCl 0,9% konserviert wird. Die Warmischämiezeit hingegen spiegelt die Zeitspanne wider, bei der das Spendeorgan bereits bei Körpertemperatur, aber noch ohne Blutversorgung im Empfangenden an dessen Gefäße anastomosiert wird, bis der Blutfluss leakagefrei gewährleistet werden kann. Die transplantationsspezifischen Parameter wie Wartezeit auf das Organ, Listung, Mismatche und Spendercharakteristika wurden aus der Eurotransplant-Datenbank entnommen und aufbereitet. Die donorspezifischen Antikörper wurden über das HLA-Labor der Charité quantifiziert. Dabei handelt es sich um die Ausbildung von Antikörpern, die speziell gegen das empfangende Organ vom Immunsystem des Empfangenden ausgebildet werden. Sie können eine akute oder chronische Rejektion des Spenderorgans detektieren und gehen meist mit einer Verschlechterung der Organfunktion einher.

Die Daten wurden im Rahmen der Analyse pseudonymisiert.

### 2.2.1 Fehlende Werte

Als fehlende Werte sind diejenigen zu verzeichnen, die aufgrund von Nachbetreuung zentrumsfern oder nicht aus den Patientenakten entnehmbar waren. Einige Kinder erlangten nach der Transplantation die Volljährigkeit und fielen somit schnell in den Bereich der Erwachsenenmedizin mit entsprechender Nachbetreuung. Konnten die Daten dadurch nicht eruiert werden, galten sie als fehlender Wert.

Bei Sichtung der Akten aus Archiven oder Ambulanzbereichen wurde nicht ersichtlich, ob bestimmte Merkmale nicht dokumentiert wurden oder nicht bestanden haben, was primär auch als fehlender Wert kategorisiert wurde.

### 2.3 Statistische Analyse

Nach dem Einpflegen und Kategorisieren der Daten in IBM® SPSS® Statistics 27 erfolgte die statische Analyse mit Hilfe dieses Programms.

Im ersten Schritt der Datensichtung erfolgte eine deskriptive Datenanalyse. Betrachtet wurden Lage- und Streuungsparameter der deskriptiven Statistik wie arithmetisches Mittel und Median. Teilweise wurden die Werte einer Signifikanzprüfung mit dem jeweiligen Testverfahren, bspw. des t-Tests für unverbundene Stichproben oder dem Mann-Whitney-U-Test, unterzogen. Auf Regressionsprüfung der Daten wurde wegen fehlenden Unterschieden an Störfaktoren und der kleinen Kohortengröße verzichtet. Eine signifikante Analyse ergab sich aus  $p < 0,05$ .

Die grafische Darstellung erfolgte über Boxplots, Kreisdiagramme und Säulendiagramme. Bei den Boxplots stellt die Box das erste Quartil, den Median und das dritte Quartil dar und Minimum sowie Maximum werden durch die verlängerten Striche der Box, den sogenannten „Whiskers“, dargestellt. Zudem werden extreme Ausreißer zusätzlich als Punkte markiert.

Zu Beginn der einzelnen Kapitel erfolgt eine tabellarische Übersicht der Daten.

## 3. Ergebnisse

### 3.1 Empfangendenspezifikationen

#### 3.1.1 Patienten- und Transplantatüberleben

Im gesamten Beobachtungszeitraum verstarb ein Patient der zweiten Kohorte (2013-2017) an Multiorganversagen durch Sepsis am 14. postoperativen Tag nach Transplantation. Folglich betrug die Sterblichkeit in beiden Kohorten gemeinsam 1,9 %, respektive 0% in der ersten Kohorte (n=0) und 4% in der zweiten Kohorte (n=1).

Ein Transplantatversagen trat im Beobachtungszeitraum in beiden Kohorten nicht auf.

#### 3.1.2 Grunderkrankungen

Beginnend mit den Grunderkrankungen, die ursächlich Auslöser einer terminalen Niereninsuffizienz sind, wird deutlich, dass es in der ersten Kohorte (2008-2012) 6/28 (21,4%) Patientinnen und Patienten mit einem HUS gab, anders als in der zweiten Kohorte (2013-2017), in der diese Erkrankung nicht auftrat. CAKUT und die Glomerulonephritis waren anteilig in der ersten Kohorte gleich vertreten, jeweils 5/28 (17,8%), wohingegen 9/25 (39,1%) Fälle für CAKUT und 7/25 (30,4%) Fälle für die Glomerulonephritis der zweiten Kohorte zu verzeichnen waren. Die polyzystischen Nierenerkrankungen stellten sich insgesamt mit je 5/28 (17,8%) und 5/25 (21,7%) Patientinnen und Patienten beider Kohorten konstant dar. Andere diverse Ursachen der terminalen Niereninsuffizienz zeigten sich mit einer Fallstärke von 6 von 28 (21,4%) Patientinnen und Patienten der ersten Kohorte im Vergleich zur Fallstärke 2 von 25 (8,7%) Patientinnen und Patienten der zweiten Kohorte. Zusätzlich gab es in der ersten Gruppe einen Fall der angeborenen neurogenen Blasenentleerungsstörung.

Eine prozentuale Verteilung und eine Darstellung der absoluten Zahlen finden sich in Abbildung 11 und Abbildung 12.

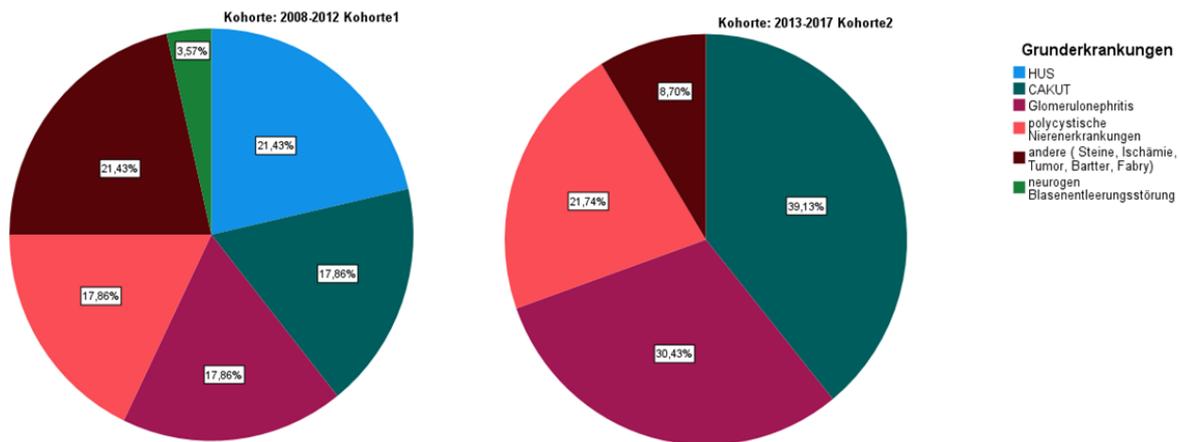


Abbildung 11 Kausalität der terminalen Niereninsuffizienz anhand der Grunderkrankungen beider Kohorten, modifiziert (Bergel et al., 2022)

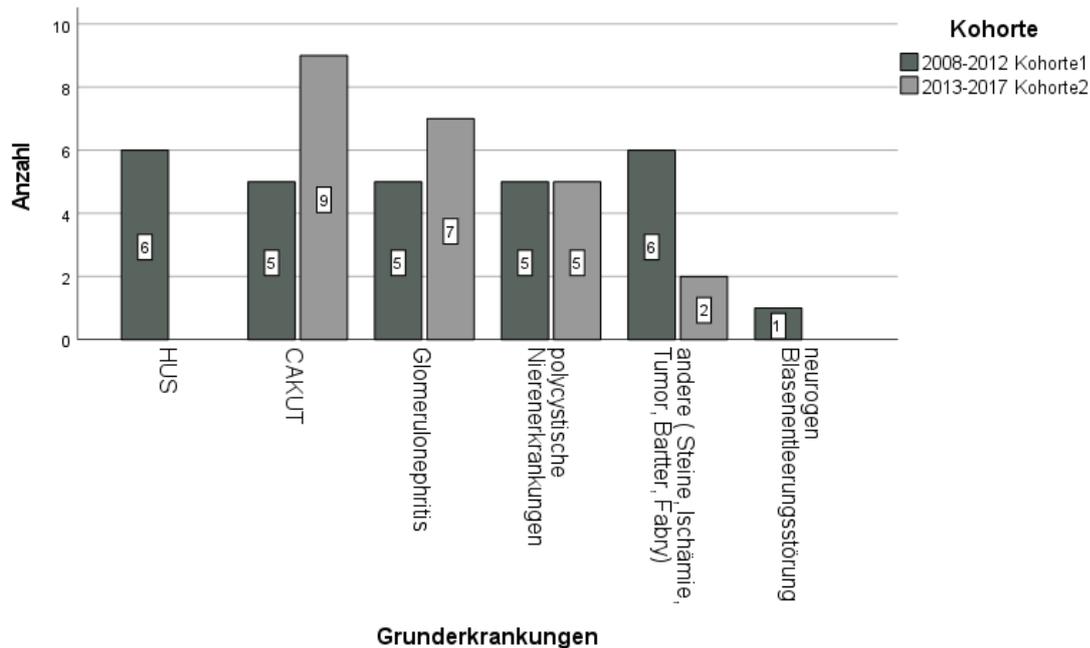


Abbildung 12 Absolute Zahlen im Kohortenvergleich der Grunderkrankungen

Tabelle 5 zeigt nachfolgend eine Übersicht von demografischen Daten der Empfangenden sowie die immunologischen Parameter. In den folgenden Abschnitten werden die einzelnen Aspekte detaillierter beschrieben. Postoperativ lagen zu einem Organempfangenden der ersten Kohorte keine Daten vor (n=27). In der zweiten Kohorte verstarb ein Kind postoperativ (n=24).

Tabelle 5 Übersicht statistische Analyse, modifiziert (Bergel et al., 2022)

		Median	Mittelwert/SD	p
<b>Empfangendenparameter (TX- Zeitpunkt)</b>				
Alter in Jahren	2008-2012	13,27	11,62 ± 5	0,12
	2013-2017	8,59	9,35 ± 5	
Gewicht in kg	2008-2012	41,7	38,23 ± 16,19	0,175
	2013-2017	26	27,88 ± 13,94	
Größe in cm	2008-2012	149,5	139,53 ± 27,81	0,05
	2013-2017	123	124,8 ± 27,93	
Alter bei Dialysebeginn	2008-2012	11,54	9,68 ± 5,2	0,31
	2013-2017	6,89	7,83 ± 5,5	
Dauer Dialyse in Tagen	2008-2012	526	678 ± 527	0,47
	2013-2017	651	621 ± 606	
Krankenhausverweildauer	2008-2012	24	24,71 ± 7,2	0,78
	2013-2017	23,3	24,88 ± 6,7	
Wartezeit auf Organ in Monaten	2008-2012	6,2	16,11 ± 21,12	0,22
	2013-2017	5,1	11,25 ± 16,98	
<b>Ischämiezeiten</b>				
Kaltischämiezeit in min	2008-2012	626	582 ± 369,9	0,41
	2013-2017	505	505 ± 310,5	
Warmischämiezeit in min	2008-2012	45,0	44,5 ± 13,9	0,67
	2013-2017	40,0	40,3 ± 8,6	
<b>Anzahl HLA Mismatch</b>				
HLA-A, B, DR	2008-2012	3	3,14 ± 1,5	0,77
	2013-2017	3	3,3 ± 1,34	
HLA-DR	2008-2012	1	1,1 ± 0,68	0,8
	2013-2017	1	1,08 ± 0,49	
<b>HLA positive Antikörper in %</b>				
prätransplant	2008-2012	17,85		0,38
	2013-2017	28		
posttransplant	2008-2012	74,1		n/a (follow up)
	2013-2017	45,8		
<b>DSA positive Antikörper in %</b>				
prätransplant	2008-2012	3,57		0,345
	2013-2017	0		
posttransplant	2008-2012	44,4		n/a (follow up)
	2013-2017	8,3		

### 3.1.3 Alter

Die Empfängerkinder der ersten Kohorte waren zum Zeitpunkt der Transplantation im Durchschnitt  $11,6 \pm 5$  Jahre, im Median 13,3 Jahre alt. Hier gab es eine Range zwischen 1,7 bis 17,6 Jahren.

In der zweiten Kohorte zeigte sich ein Altersdurchschnitt von  $9,4 \pm 5$  Jahren und ein Median von 8,6 Jahren. Hier gab es eine Range zwischen 2,0 bis 17,3 Jahren (siehe Abbildung 13).

Zwischen den beiden Kohorten zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Altersverteilung.

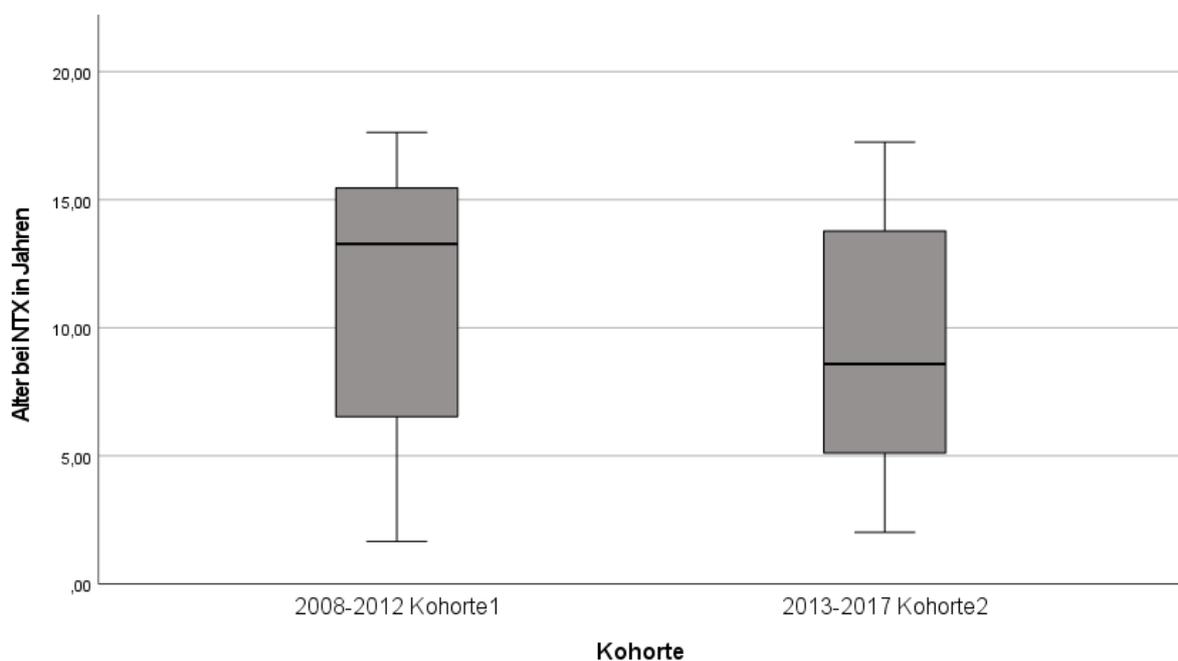


Abbildung 13 Empfangendenalter zum Zeitpunkt der Nierentransplantation

In der Abbildung 14 wird deutlich, dass Kinder mit der Grunderkrankung CAKUT beider Kohorten im geringen Lebensalter im Vergleich zu erfolgten Transplantationen bei anderen Grunderkrankungen transplantiert wurden. Eine weiterführende Analyse folgt in Absatz 3.3.

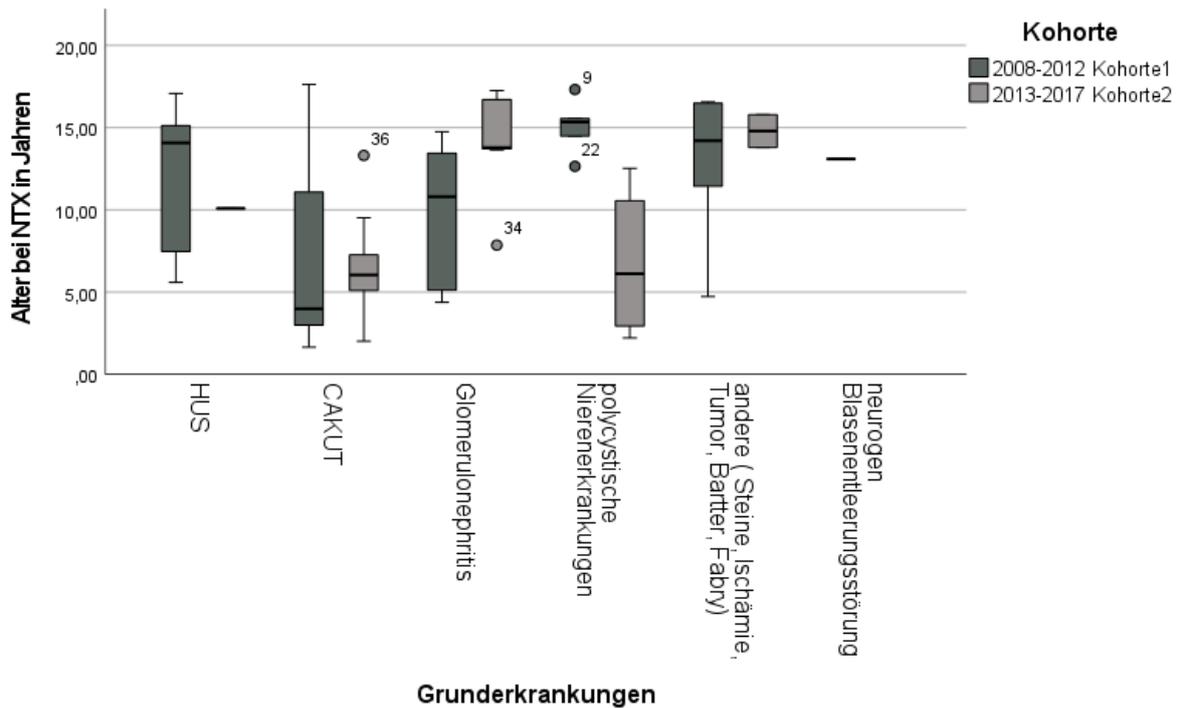


Abbildung 14 Alter bei NTX bezogen auf alle Grunderkrankungen nach Kohorten

### 3.1.4 Gewicht

38,2 ± 16,2 kg war der Empfänger der ersten Kohorte durchschnittlich schwer. Der Median lag bei 41,7 kg. Hier gab es eine Range zwischen 11,9 kg und 61,0 kg. In der zweiten Kohorte lag der Median bei 26,0 kg. Hier gibt es eine Range zwischen 9,0 kg und 63,0 kg. Durchschnittlich war ein Empfänger der zweiten Kohorte 27,9 ± 13,9 kg schwer (Abbildung 15).

Im Vergleich beider Kohorten lag der Median um 15,7 kg (Abbildung 15) in der zweiten Kohorte niedriger. Eine statistische Signifikanz ergab sich jedoch nicht.

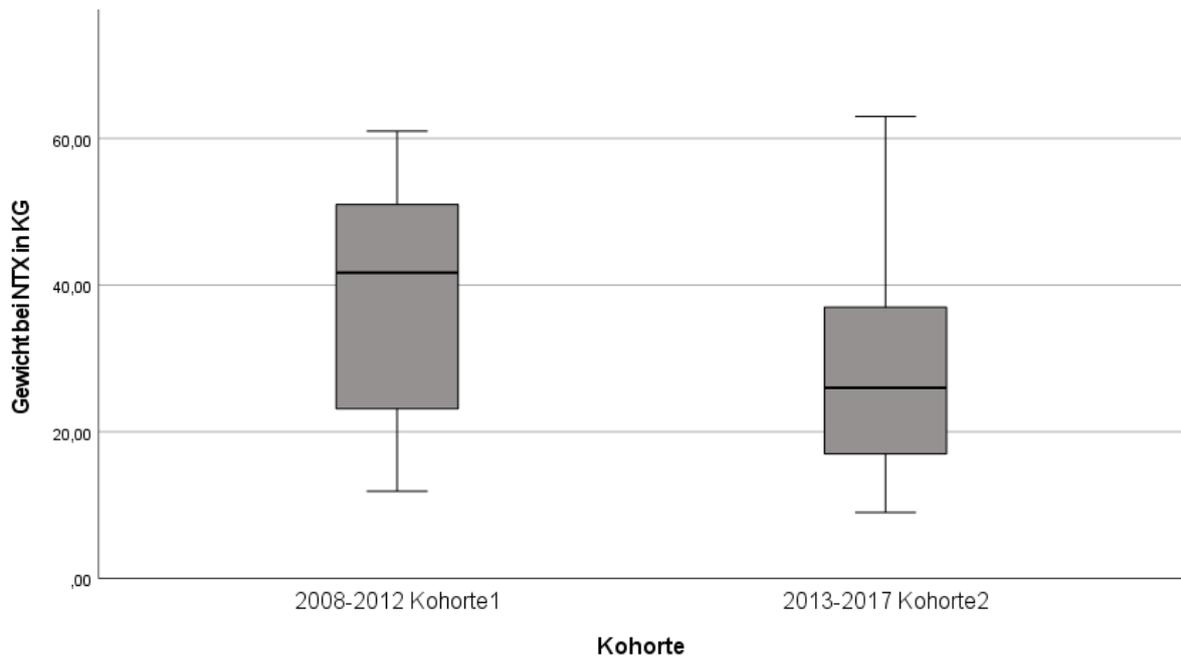


Abbildung 15 Körpergewicht bei Transplantation in kg

### 3.1.5 Größe

Der Empfangende der Kohorte 2008-2012 war zum Zeitpunkt der Transplantation im Durchschnitt  $139,5 \pm 27,8$  cm lang. Der Median lässt sich mit 149,5 cm angeben. In der Kohorte von 2008-2012 liegt eine Range von 82,0-173,0 cm vor.

Von 2013-2017 gibt es eine Range von 77,0 bis 177,0 cm und einen durchschnittlichen Wert von  $124,8 \pm 27,9$  cm Länge. Hier lag der Median bei 123,0 cm (Abbildung 16).

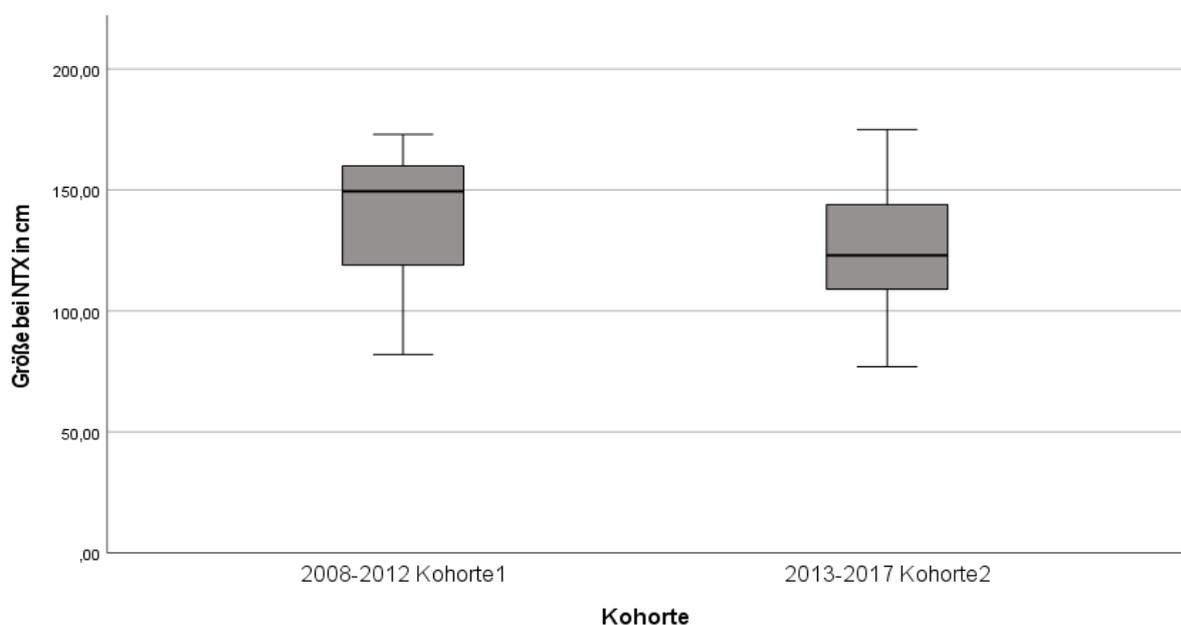


Abbildung 16 Körpergröße zum Zeitpunkt der NTX in cm

Zwischen den beiden Kohorten ergab sich im Mann-Whitney-U-Test bei der Größe zum Transplantationszeitpunkt eine Signifikanz von  $p < 0,05$ .

Im Vergleich der Größen- und Gewichtsverhältnisse zeigte sich, dass ein Empfänger der Kohorte von 2008-2012 durchschnittlich 14,7 cm länger und 15,7 kg schwerer war. Zum Zeitpunkt der Transplantation war der Patient im Mittel 2,3 Jahre älter als die der nachfolgenden Gruppe. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Kohorten ergab sich jedoch nur für die Körpergröße zum Transplantationszeitpunkt.

### 3.1.6 Geschlecht

2008-2012 erhielten 15/28 (53,6%) Mädchen und 13/28 (44,4%) Jungen ein Nierentransplantat. 2013-2017 waren es 9/25 (36,0%) Mädchen und 16/25 (64,0%) Jungen. Insgesamt erhielten somit 24/53 (45,3%) Mädchen und 29/53 (54,7%) Jungen während des 10-Jahres-Zeitraums ein Organ.

### 3.1.7 Dialyseform

89,3% der Kinder in der ersten Kohorte in der Auswertung erhielten präoperativ eine Dialyse. Bei der zweiten Kohorte waren es 84,0%. Drei (10,7%) Patientinnen und Patienten der ersten Kohorte wurden präemptiv transplantiert, in der zweiten Kohorte waren es vier Kinder (16,0%).

Im ersten Beobachtungszeitraum mussten bei acht (28,6%) Patientinnen und Patienten eine Hämodialyse, bei sieben (25,0%) Patientinnen und Patienten eine Peritonealdialyse und bei zehn (35,7%) Patientinnen und Patienten im Verlauf beide Formen der Dialyse durchgeführt werden.

Bei der zweiten Kohorte war der Anteil der Patientinnen und Patienten an der Hämodialyse acht (32,0%), derer der Peritonealdialyse zehn (40,0%). Bei drei (12,0%) Kindern mussten beide Dialyseformen durchgeführt werden, siehe Abbildung 17.

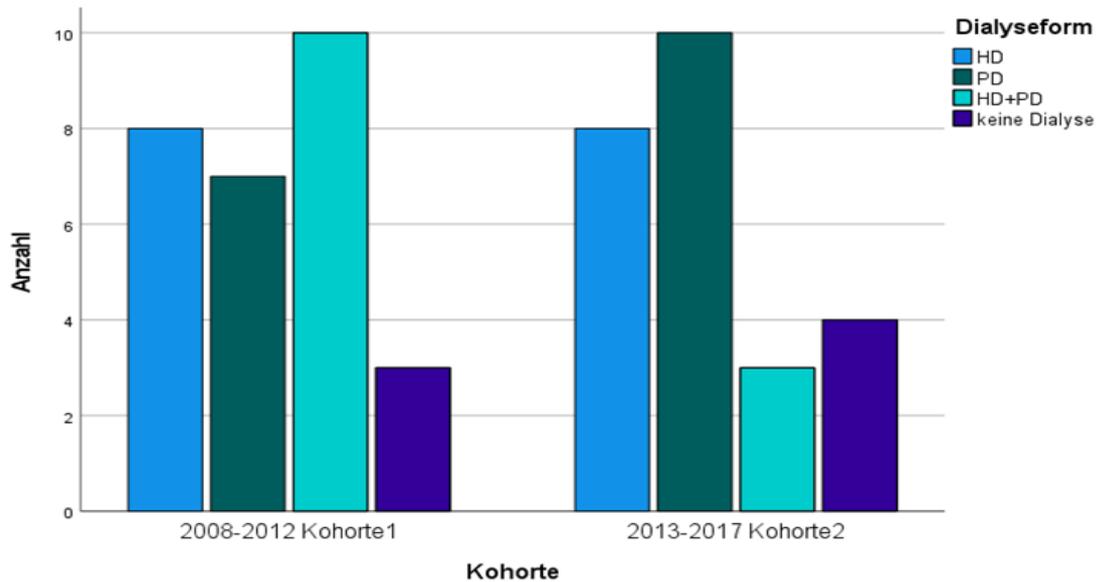


Abbildung 17 Art und Anzahl der Nierenersatzverfahren beider Kohorten im Vergleich

### 3.1.8 Alter bei Dialysebeginn

In beiden Kohorten wurden Dialysebehandlungen ab 0,03 Jahren (10,95 Lebenstagen) durchgeführt. Bei der ersten Kohorte lag der letzte Behandlungsbeginn mit 16,5 Jahren und in der zweiten Kohorte mit 17,8 Jahren. Daraus ergab sich ein Mittelwert von  $9,7 \pm 5,2$  (2008-2012) und  $7,8 \pm 5,5$  (2013-2017) Jahren. Der Median lag bei 11,5 (2008-2012) und 6,9 (2013-2017) Jahren (Abbildung 18). Es ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Kohorten. Das Alter bei Dialysebeginn in Abhängigkeit zu den Grunderkrankungen ist in Abbildung 19 dargestellt. Lediglich die Kinder mit polyzystischen Nierenerkrankungen der zweiten Kohorte mussten annähernd so zeitig im Leben dialysiert werden wie die Kinder mit der Grunderkrankung des CAKUT- Formenkreises. Auch wird in der Abbildung 18 nachfolgend deutlich, dass die PD gerade bei sehr jungen Kindern bevorzugt angewandt wurde. HD und PD bedeutete größtenteils einen initialen Start mit PD bei terminaler Niereninsuffizienz und im Verlauf einen Wechsel zur HD.

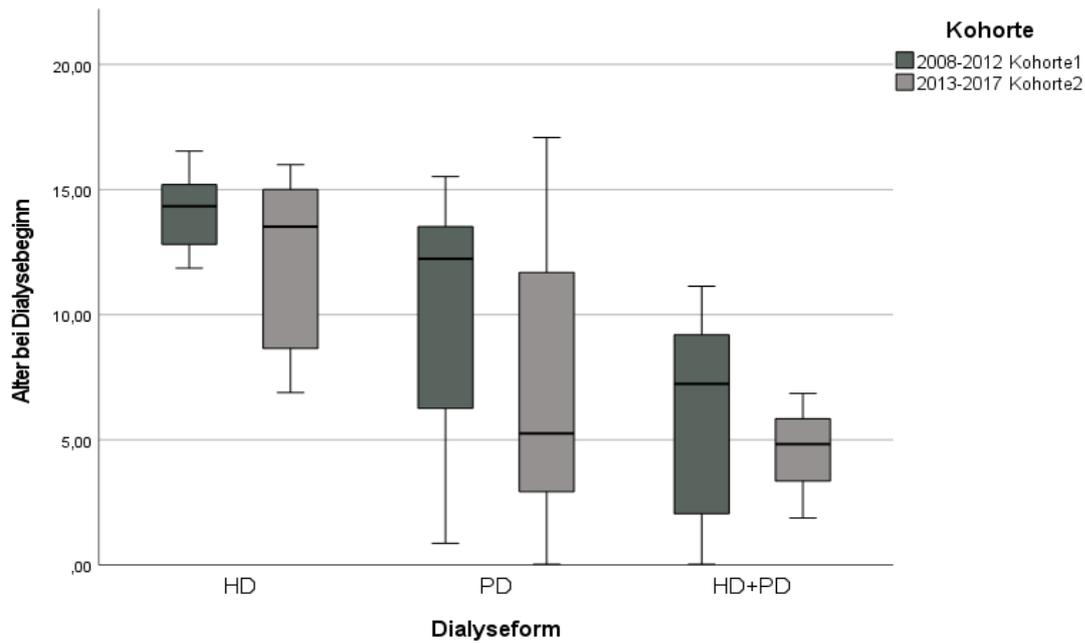


Abbildung 18 Alter bei Dialysebeginn in Jahren nach Dialyseform gruppiert

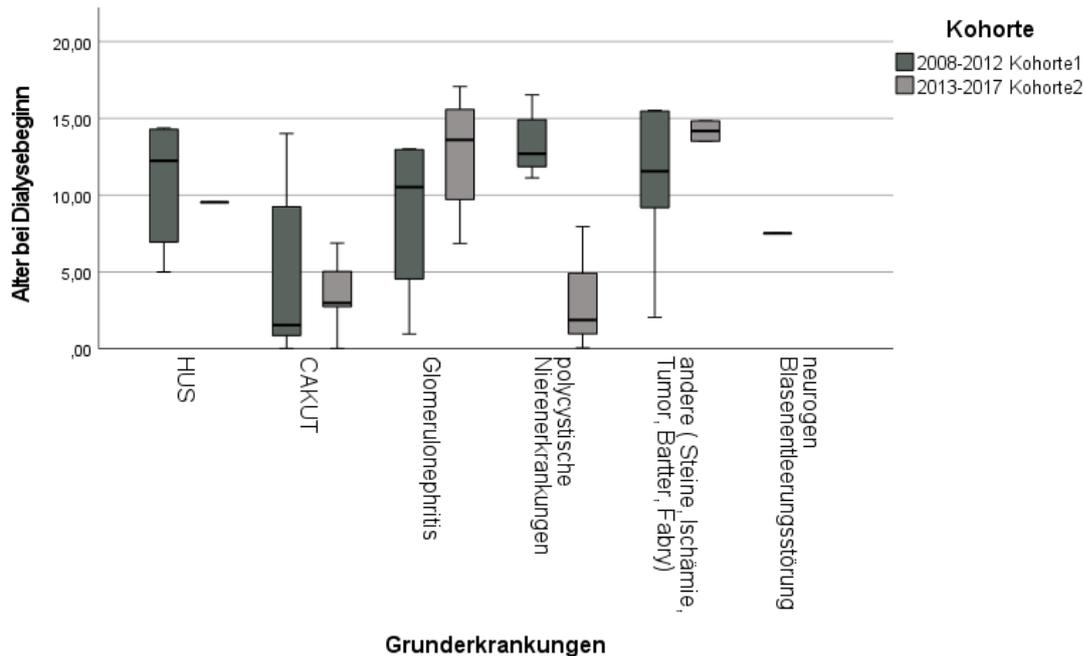


Abbildung 19 Alter in Jahren bei Dialysebeginn nach Grunderkrankungen gruppiert

### 3.1.9 Dialysedauer

Gemessen wurde der Zeitraum vom Beginn der initialen Dialyse bis zur Transplantation. Im arithmetischen Mittel verbrachten die Probanden der ersten Kohorte  $678 \pm 527$  Tage vor der Transplantation an der Dialyse. Dabei betrug der kürzeste Dialysezeitraum 102 und der längste 2038 Tage, im Median 526 Tage. In der

Kohorte von 2013-2017 lag der Durchschnitt bei  $621 \pm 606$  Tagen, der Median bei 651 und die Range zwischen 15 und 2525 Tagen Dialyse.

Setzt man die Dialysedauer in Bezug zur Spenderart, so verbrachten die Kinder der ersten Kohorte im Median 190 Tage und die Kinder der zweiten Kohorte 200 Tage an der Dialyse, bis eine Lebendspende erfolgte. Bei der Verstorbtenenspende mussten die Kinder der ersten Kohorte 735 bzw. 740 Tage der zweiten Kohorte im Median dialysiert werden. Es ergab sich keine Signifikanz.

### 3.1.10 Krankenhausverweildauer

Durchschnittlich verbrachten die Patientinnen und Patienten beider Kohorten  $24,7 \pm 7,2$  Tage der ersten Kohorte postoperativ im Krankenhaus. Auch die zweite Kohorte hatte  $24,9 \pm 6,7$  Tage im Durchschnitt bis zum Entlassungsdatum in der Klinik verbracht. Es ergab sich keine Signifikanz (Abbildung 20).

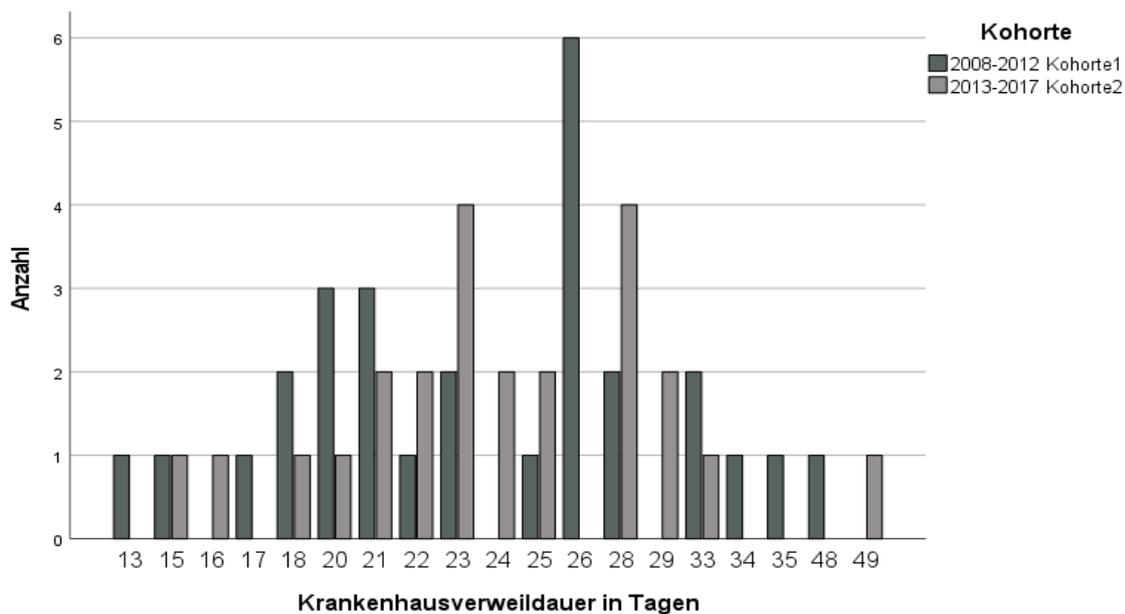


Abbildung 20 Anzahl der Krankenhausverweildauer in Tagen postoperativ

### 3.1.11 Art des Transplantats

Insgesamt wurden im Zeitraum von 2008 bis 2017 20/53 (37,7%) Lebendspenden und 33/53 (62,3%) Verstorbtenenspenden durchgeführt. 2008-2012 erfolgten 9/28 (32,1%) Lebendspenden, hingegen waren es in der zweiten Kohorte 11/25 (44,0%). Zusätzlich

wurden 19/28 (57,6%) Verstorbenen Spenden in 2008-2012 und 14/25 (42,4%) in 2013-2017 durchgeführt (Abbildung 21).

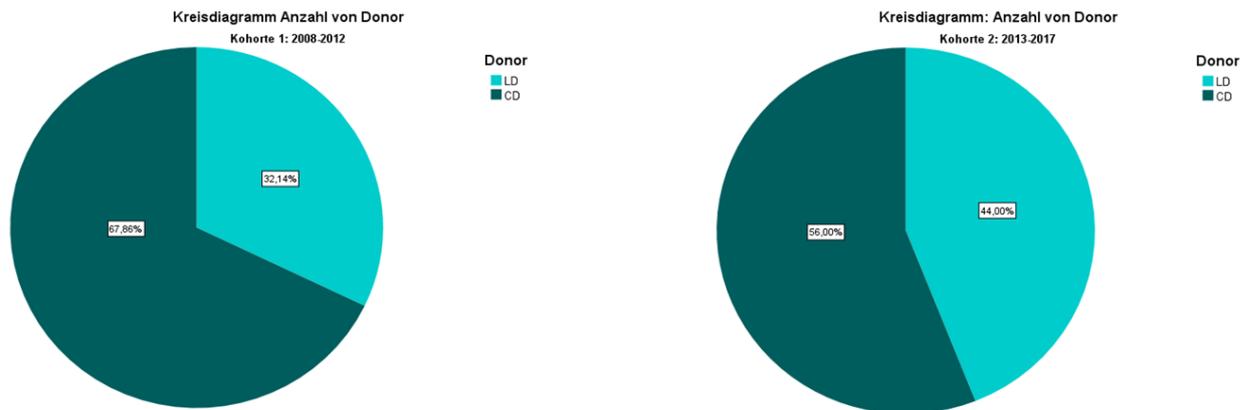


Abbildung 21 Anteile von LD und CD jeder Kohorte

### 3.1.12 Ischämiezeiten

Die durchschnittliche Kaltischämiezeit der ersten Kohorte betrug  $582,0 \pm 370,0$  Minuten bei dokumentierten  $n = 26$  von ursprünglich 28, die der zweiten Kohorte hingegen nur  $505,0 \pm 310,5$  Minuten bei  $n = 24$  (25). In der ersten Kohorte lag der Median bei 626,0 Minuten, in der zweiten Kohorte lag dieser bei 505,0 min.

Betrachtet man die Kaltischämiezeit nach der Art der Spende, so lag der Median bei 196,0 und der Mittelwert bei  $204,0 \pm 41,2$  Minuten für die LD und bei 787,0 Minuten versus  $783,0 \pm 299,8$  Minuten für die DD in der ersten Kohorte. Die zweite Kohorte wies mit einem Median von 169,5 Minuten und durchschnittlich  $194,0 \pm 88,0$  Minuten für die LD und einem Median von 715,0 Minuten und durchschnittlich  $728,0 \pm 192,7$  Minuten der DD weniger extrakorporale Zeit des Organs auf (Abbildung 22).

Die Warmischämiezeit lag bei der ersten Kohorte bei  $44,5 \pm 13,9$  Minuten durchschnittlich, bei der zweiten Kohorte bei  $40,3 \pm 8,6$  Minuten. Auch hier konnte ein Unterschied bezüglich der Art des Organs in der Statistik kenntlich gemacht werden. Die Lebendspenden sind durchschnittlich bei  $47,3 \pm 9,66$  Minuten (Median 45,0 Minuten) erster Kohorte und bei  $37,5 \pm 8,3$  Minuten (Median 39,0 Minuten) zweiter Kohorte. Die Verstorbenen Spenden unterschieden sich nur im Median 45 Minuten (erste Kohorte) zu 40 Minuten (zweite Kohorte). Die durchschnittliche Warmischämiezeit lag bei beiden Gruppen bei  $42,8 \pm 15,8$  bzw.  $42,9 \pm 8,4$  Minuten.

Es ergab sich zwischen den Kohorten weder für die Warmischämie- noch für die Kaltischämiezeit ein signifikanter Unterschied.

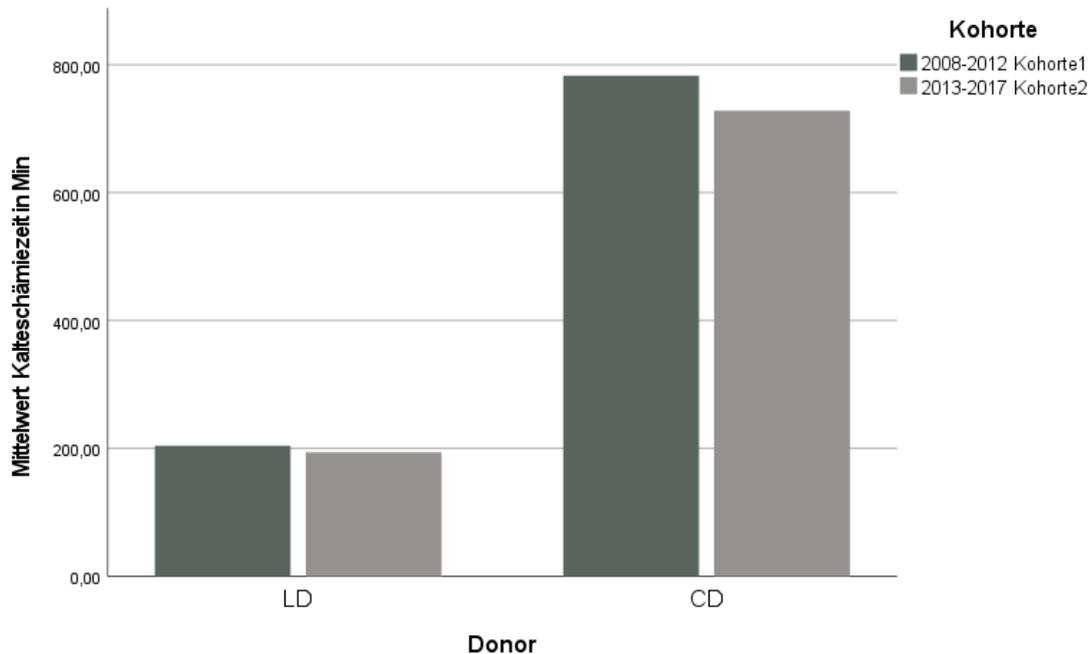


Abbildung 22 Mittelwerte der Kaltischämiezeiten in Minuten der Spendenden

### 3.1.13 Wartezeit auf Organ

2008-2012 warteten die Empfangenden durchschnittlich  $16,1 \pm 21,1$  Monate, 2013-2017 dafür nur  $11,3 \pm 17,0$  Monate.

Insgesamt wurden 9 Lebend- und 19 Verstorbenspenden in der ersten Kohorte durchgeführt. Die Wartezeit auf eine Lebendspende betrug  $3,1 \pm 2,3$  Monate, hingegen auf eine Verstorbenspende  $22,6 \pm 23,4$  Monate durchschnittlich. Der Median betrug 3,4 bzw. 11,7 Monate bei Lebend- bzw. Verstorbenspende. In der ersten Kohorte warteten die Patientinnen und Patienten zwischen 0,4 und 68,4 Monaten auf ein Organ.

In der zweiten Kohorte wurden 11 Lebendspenden und 14 Verstorbenspenden durchgeführt. Die durchschnittliche Wartezeit auf ein Organ durch Lebendspende betrug  $2,5 \pm 3,2$  Monate, die der auf eine Verstorbenspende  $18,1 \pm 20,2$  Monate (Abbildung 23). 0,9 Monate war der Median der Wartezeit auf Lebendenspende, 7,8 Monate der der Verstorbenspenden. 2013-2017 warteten die Kinder zwischen 0,1 und 58,8 Monate auf ein passendes Organ.

Im Kohortenvergleich ergab sich keine Signifikanz.

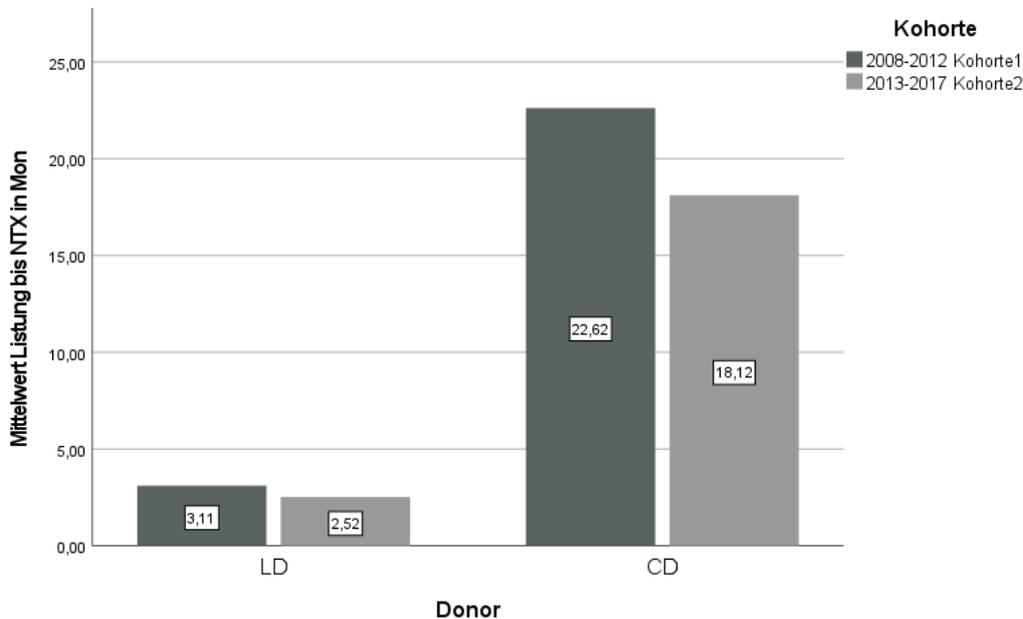


Abbildung 23 Mittelwerte der Wartezeit bis zur Organtransplantation in Monaten bezogen auf die Art des Transplantats

### 3.1.14 Mismatche ABDRDQ

Die Range geht von 0 bis 5 möglichen Mismatchen. In der ersten Kohorte stellt sich der Durchschnitt mit 3,96 Mismatchen und in der zweiten Kohorte mit 4,44 dar. Allerdings ist in der zweiten Gruppe die Range auch von 3-5 angesiedelt. Daraus ergibt sich keine statistische Signifikanz.

### 3.1.15 Antikörper prä- und posttransplant

#### HLA AK prätransplant

In der ersten Kohorte wiesen 5/28 (17,9%) Patientinnen und Patienten präoperativ HLA-Antikörper auf, in der zweiten dagegen 7/25 (28,0%). In der ersten Kohorte wiesen 23 Kinder (82,1%) und in der zweiten Kohorte 18 Kinder (72,0%) keine HLA-Antikörper vor der Transplantation auf.

#### HLA AK posttransplant

Nach der Transplantation verschob sich das Verhältnis. 20/27 (74,1%) der Patientinnen und Patienten der ersten Kohorte wiesen nach der Transplantation HLA-

Antikörper auf, 7/27 (25,9%) produzierten keine. In der zweiten Kohorte wiesen 11/24 (45,8%) Antikörper auf. Bei 13/24 (54,2%) der Kinder ließen sich keine HLA-Antikörper nachweisen.

#### DSA AK prätransplant

Präoperativ hatte lediglich ein Empfänger der ersten Kohorte DSA spezifische Antikörper.

#### DSA AK posttransplant

Postoperativ ließen sich bei 12/27 (44,4%) Patientinnen und Patienten der ersten Kohorte und 2/24 (8,3%) Patienten der zweiten Kohorte ausgebildete DSA-Antikörper nachweisen. Demnach konnten bei 15 (55,6%) bzw. 22 (91,7%) Patientinnen und Patienten keine DSA-Antikörper in der ersten bzw. zweiten Kohorte nachgewiesen werden (Abbildung 24).

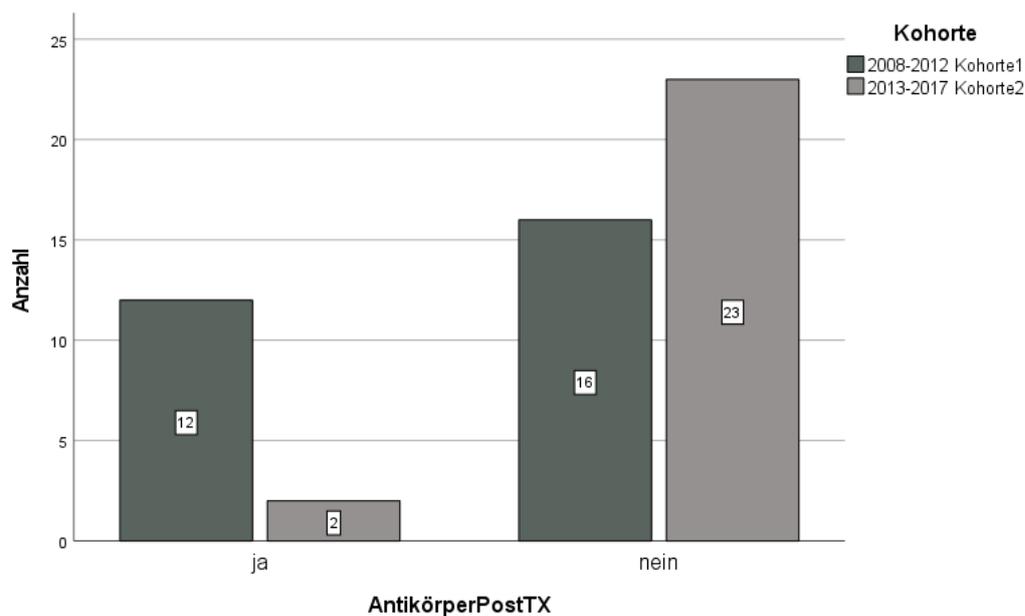


Abbildung 24 Gesamtanzahl der Empfängenden mit postoperativen Antikörpern in beiden Kohorten

In Abbildung 25 und Abbildung 26 nachfolgend wird deutlich, dass die posttransplantationalen Antikörper in der ersten Kohorte erst im weiteren Verlauf, außerhalb des 3-Jahres-Betrachtungszeitraums entstanden sind. Somit kann über die tatsächliche Ausbildung von posttransplantationalen Antikörpern in der zweiten Kohorte noch keine abschließende Aussage getroffen werden. In der ersten Kohorte

wird eine Ausprägung von Antikörpern um das zweite Jahr nach der Transplantation sichtbar.

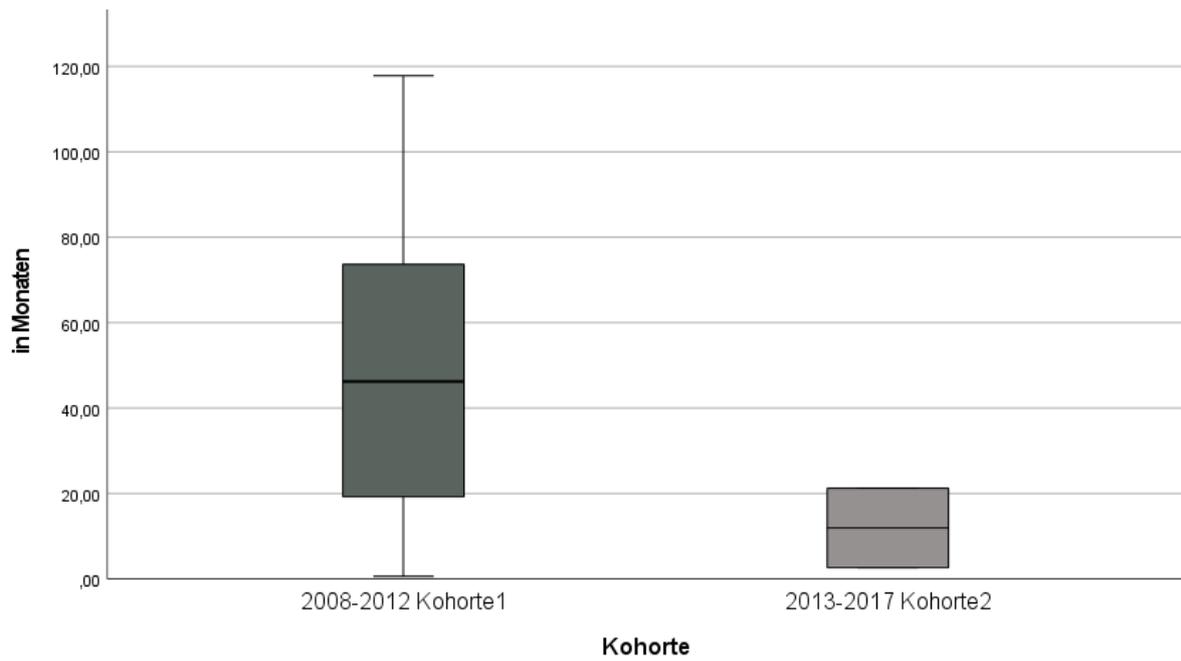


Abbildung 25 Ausbildung postoperativer Antikörper in Monaten

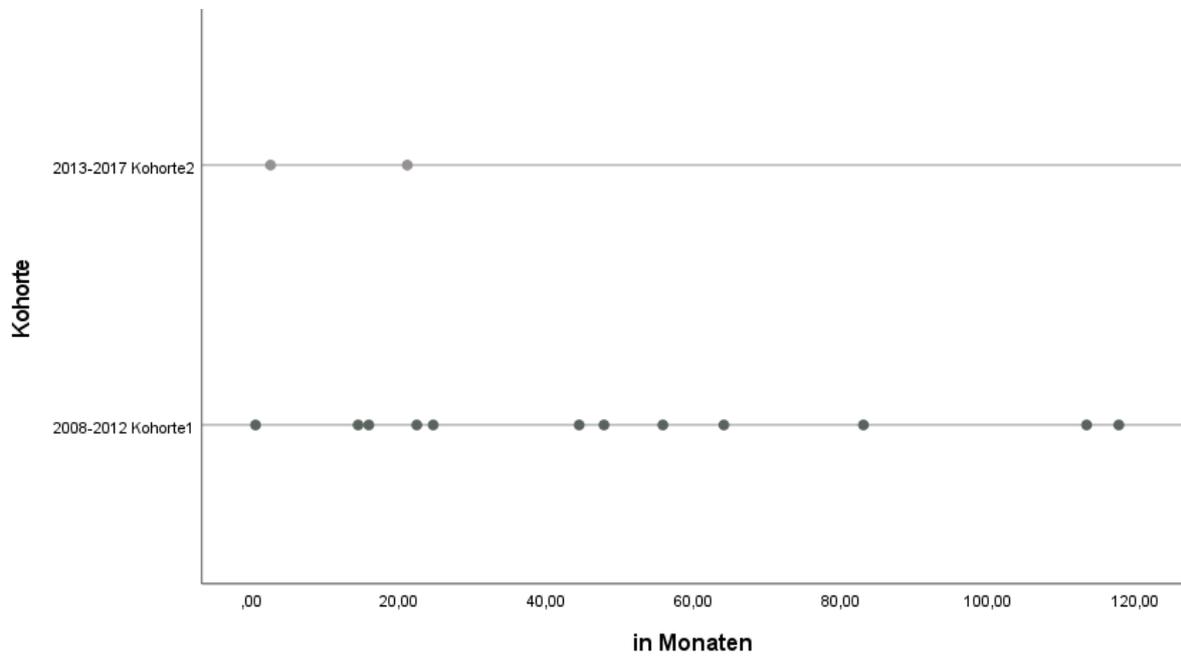


Abbildung 26 Zeit bis zur Ausbildung der postoperativen Antikörper in Monaten

### 3.1.16 Serumkreatinin und glomeruläre Filtrationsrate

Tabelle 6 Serumkreatinin und GFR im Langzeitverlauf von 36 Monaten

<b>Serumkreatinin mg/dl</b>		<b>Median</b>	<b>Mittelwert/SD</b>
Krea bei Entlassung	2008-2012	0,79	0,89 ± 0,5
	2013-2017	0,61	0,67 ± 0,3
Krea 6 Mon. postoperativ	2008-2012	0,98	1,09 ± 0,4
	2013-2017	0,72	0,81 ± 0,5
Krea 12 Mon. postoperativ	2008-2012	0,81	1,35 ± 1,9
	2013-2017	0,77	0,91 ± 0,7
Krea 24 Mon. postoperativ	2008-2012	0,95	1,39 ± 1,4
	2013-2017	0,83	0,83 ± 0,4
Krea 36 Mon. postoperativ	2008-2012	0,98	1,53 ± 1,8
	2013-2017	0,79	0,88 ± 0,4
<b>GFR (ml/min/1,73m<sup>2</sup>)</b>			
GFR bei Entlassung	2008-2012	76,6	75,9 ± 25,3
	2013-2017	77,4	85,9 ± 27,7
GFR 6 Mon. postoperativ	2008-2012	58,7	59,7 ± 21,4
	2013-2017	71,4	75,3 ± 21,6
GFR 12 Mon. postoperativ	2008-2012	65,0	67,2 ± 20,7
	2013-2017	71,9	74,2 ± 24,6
GFR 24 Mon. postoperativ	2008-2012	66,5	65,9 ± 26,5
	2013-2017	70,7	78,5 ± 25,1

GFR 36 Mon. postoperativ			
	2008-2012	68,0	61,6 ± 24,3
	2013-2017	74,1	76,4 ± 21,6

### 3.1.16.1 Serumkreatinin

Die Auswertung der Serumkreatininwerte ergab bei Entlassung einen Median von 0,79 mg/dl der ersten Kohorte verglichen mit 0,61 mg/dl der zweiten. Eine tabellarische Übersicht der Serumkreatininwerte für die Zeitpunkte der Entlassung, 1 Jahr, 2 Jahre und 3 Jahre postoperativ ist in Tabelle 6 dargestellt. Eine graphische Analyse ist in Abbildung 27 dargestellt. Es ergab sich zwischen den Gruppen kein signifikanter Unterschied.

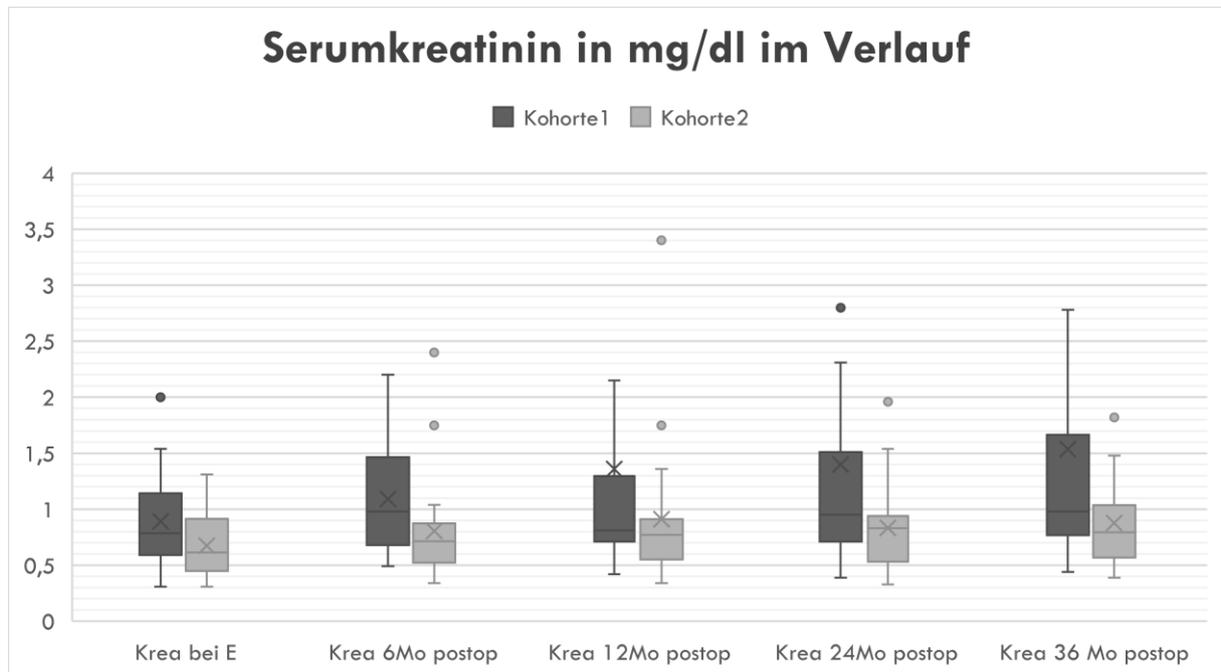


Abbildung 27 Serumkreatinin in mg/dl über 36 Monate im Follow-up, modifiziert (Bergel et al., 2022)

### 3.1.16.2 Glomeruläre Filtrationsrate

Die GFR bei Entlassung beider Kohorten liegt mit 76,6 ml/min und 77,4 ml/min im Median nah beieinander. Eine Übersicht der glomerulären Filtrationsraten für die Zeitpunkte der Entlassung, 1 Jahr, 2 Jahre und 3 Jahre postoperativ ist in Tabelle 6

sowie nachfolgend in Abbildung 28 dargestellt. Im Kohortenvergleich ergab sich keine Signifikanz in der statistischen Auswertung.

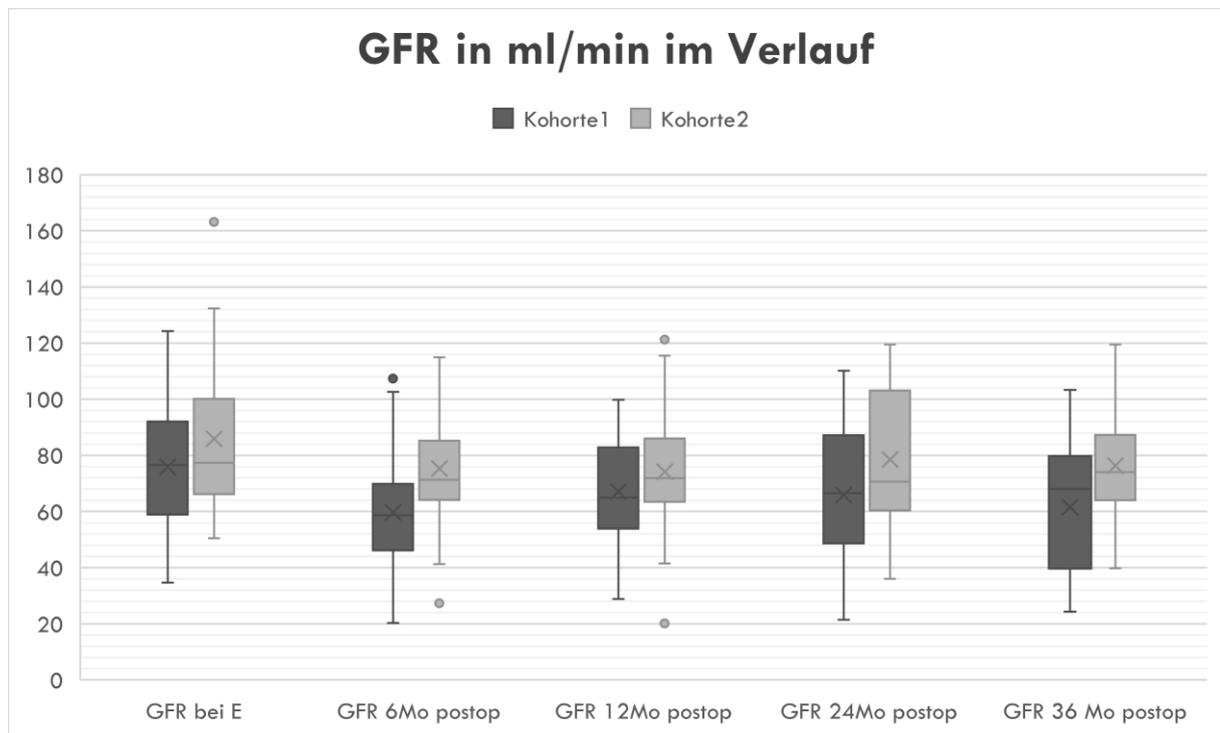


Abbildung 28 GFR über 36 Monate im Follow-up, modifiziert (Bergel et al., 2022)

Ersichtlich ist eine Tendenz zur Verbesserung der GFR bei Entlassung in Bezug zu der Spendeart wie in Abbildung 30 gezeigt. Die LD der zweiten Kohorte weisen eine mittlere GFR von  $85,0 \pm 23,7$  (91,1 Median) ml/min, hingegen die LD der Kohorte 2008-2012 eine GFR von  $70,0 \pm 22,2$  (65,1 Median) ml/min auf. Drei Jahre postoperativ liegen die GFR-Werte der LD zweiter Kohorte noch bei  $64,9 \pm 22,8$  (61,2 Median) ml/min, die der Kohorte 2008-2012 bei  $57,0 \pm 22,1$  (60,0 Median) ml/min.

Bezüglich der Verstorbenen Spenden liegt der Durchschnitt der GFR bei Entlassung 2008-2012 bei  $78,6 \pm 26,7$  (79,4 Median) ml/min und bei  $63,9 \pm 25,8$  (69,1 Median) ml/min 3 Jahre nach NTX. 2013-2017 wurden die Empfangenden einer Verstorbenen Spende mit einer GFR von  $86,6 \pm 31,6$  (74,3 Median) ml/min entlassen. Drei Jahre nach der Transplantation lag die glomeruläre Filtrationsrate noch bei  $84,7 \pm 17,1$  (86,2 Median) ml/min.

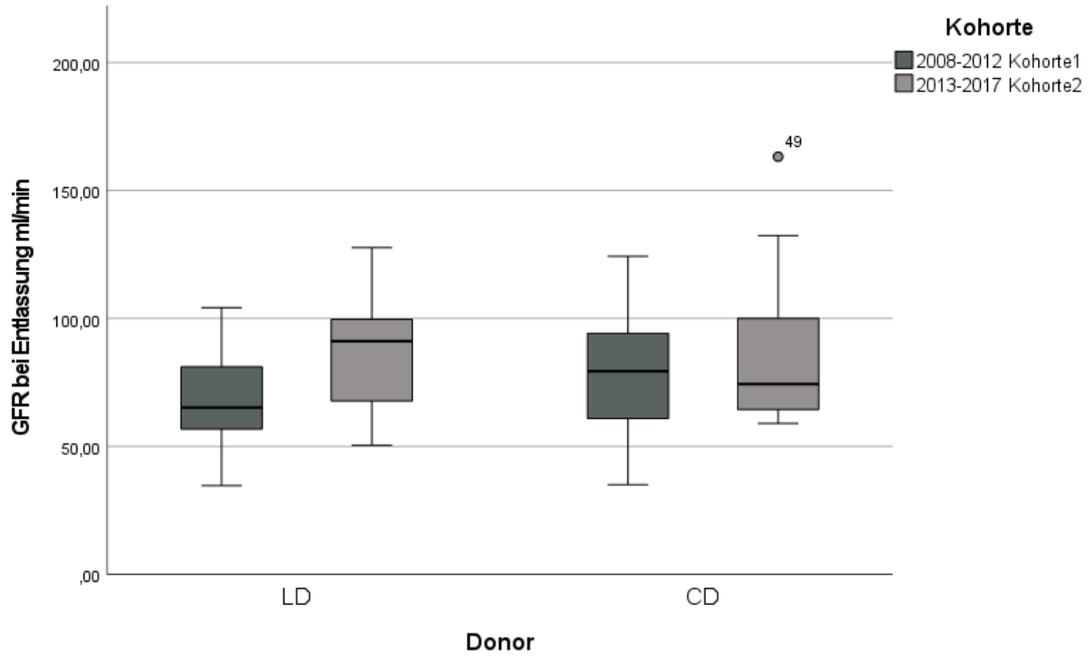


Abbildung 29 GFR bei Entlassung im Zusammenhang mit der Art des transplantierten Organs

## 3.2 Spendendenspezifikationen

Eine Übersicht über die Spendendenspezifikationen ist in Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7 Übersicht der Spendendenparameter

Spendendenparameter		Median	Mittelwert/SD	p
Alter in Jahren				
	2008-2012	40	29,9 ± 17,9	
	2013-2017	24	22,7 ± 16,5	0,11
Spendendenalter nach Spenderart				
LD				
	2008-2012	42	40,89 ± 4,5	
	2013-2017	39	38,73 ± 7,14	0,65
DD				
	2008-2012	19	24,79 ± 19,67	
	2013-2017	7,5	10,21 ± 9,0	0,035
Gewicht in kg				
	2008-2012	62	61,5 ± 26,3	
	2013-2017	65	56,2 ± 26,3	0,47
Ratio Gewicht Empfangende/Spendende				
	2008-2012	0,57	0,67 ± 0,28	
	2013-2017	0,54	0,68 ± 0,57	0,21
Ratio Gewicht Empfangende/Spendende nach LD				
	2008-2012	0,56	0,6 ± 0,17	
	2013-2017	0,48	0,46 ± 0,18	0,08
Ratio Gewicht Empfangende/Spendende nach DD				
	2008-2012	0,56	0,68 ± 0,35	
	2013-2017	0,69	0,89 ± 0,68	0,63

### 3.2.1 Spendendenalter

Der Spendende in der ersten Kohorte war durchschnittlich  $30,0 \pm 17,9$  Jahre alt. Der Median lag bei 40,0 Jahren (Abbildung 30). Dabei ergab sich eine Spannweite von einem Jahr bis hin zu 58 Jahren. Der Altersdurchschnitt der 2. Kohorte 2013-2017 lag bei  $22,7 \pm 16,5$  Jahren und der Median bei 24,0. Das minimale Alter lag auch hier bei

einem Jahr, das maximale Alter bei 47 Jahren. Die Spendenden der zweiten Kohorte waren deutlich jünger. Es ergab sich jedoch keine Signifikanz.

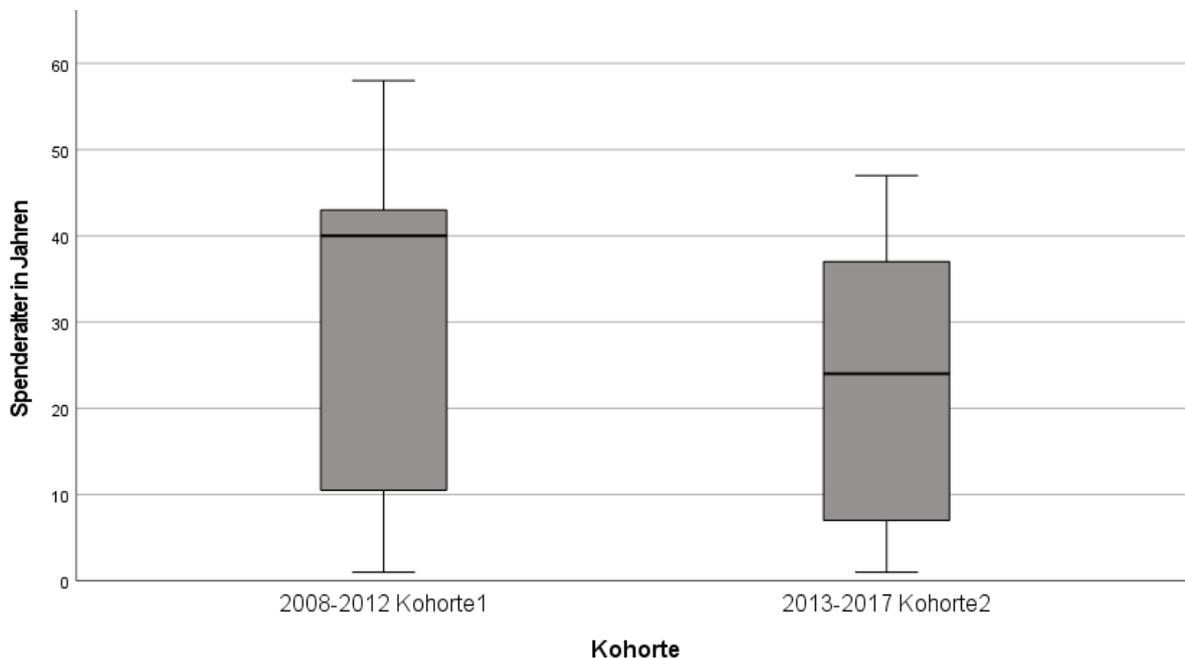


Abbildung 30 Spenderalter in Jahren zum Zeitpunkt der Spende

Betrachtet man die Verteilung der LD und DD nach Alter des Spendenden, zeigte sich, dass Lebendspendende 2008-2012  $40,9 \pm 4,5$  Jahre alt waren (42,0 Jahre im Median). Die Range lag hier zwischen 30 und 46 Jahren. In der zweiten Kohorte war ein Lebendspendender durchschnittlich  $38,7 \pm 7,1$  Jahre alt (39,0 Jahre im Median). Die Range betrug zwischen 24 und 47 Jahren.

In der Kohorte von 2008-2012 war ein Verstorbenen spendender durchschnittlich  $24,8 \pm 19,7$  Jahre und im Median 19,0 Jahre alt. Der jüngste Spendende war ein Jahr und der älteste 58 Jahre alt. 2013-2017 liegt das durchschnittliche Alter bei  $10,2 \pm 9,0$  Jahren und der Median bei 7,5 Jahren. Die Range lag zwischen einem Jahr und 28 Jahren (Abbildung 31). Die Signifikanzprüfung ergab  $p < 0,035$ .

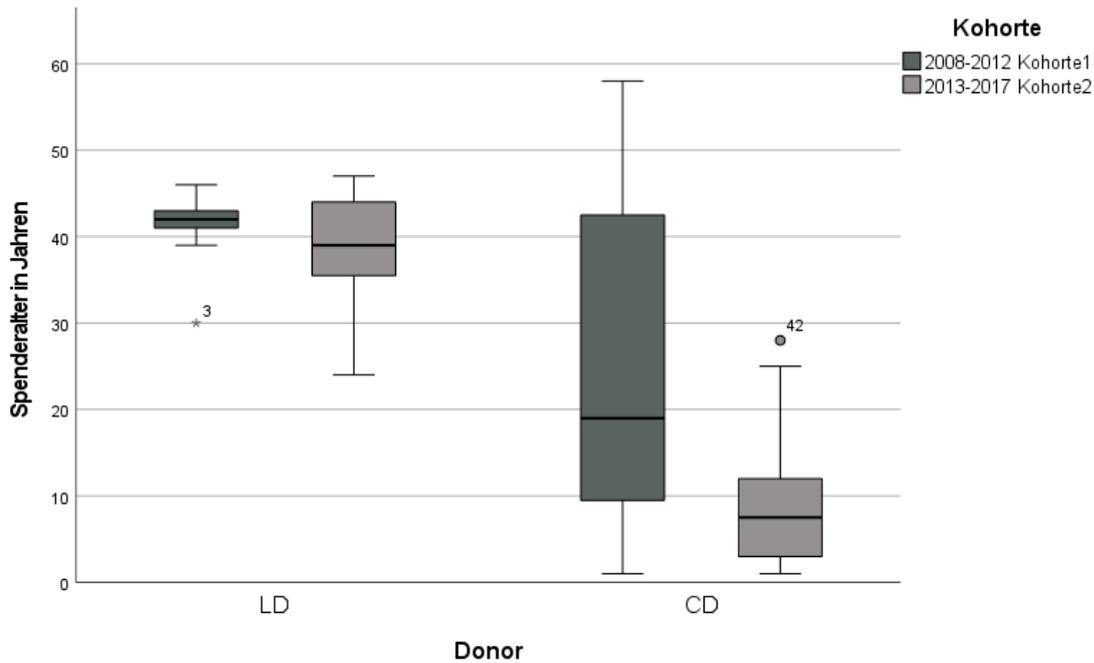


Abbildung 31 Spendendenalter zum Zeitpunkt der Spende kategorisiert nach Art des Transplantats

### 3.2.2 Spendengewicht

Der Mittelwert des Körpergewichtes der Spendenden ergab 2008-2012  $61,5 \pm 26,3$  kg und der Median 62,0 kg. Die Spannweite ist von 13 kg bis 104 kg weit gefächert (Abbildung 32).

2013-2017 wurde der Durchschnitt mit  $56,2 \pm 26,3$  kg angegeben und der Median liegt bei 65,0 kg. Die maximale Ausprägung der Gewichte lag zwischen 11 und 90 kg.

Es ergab sich keine Signifikanz.

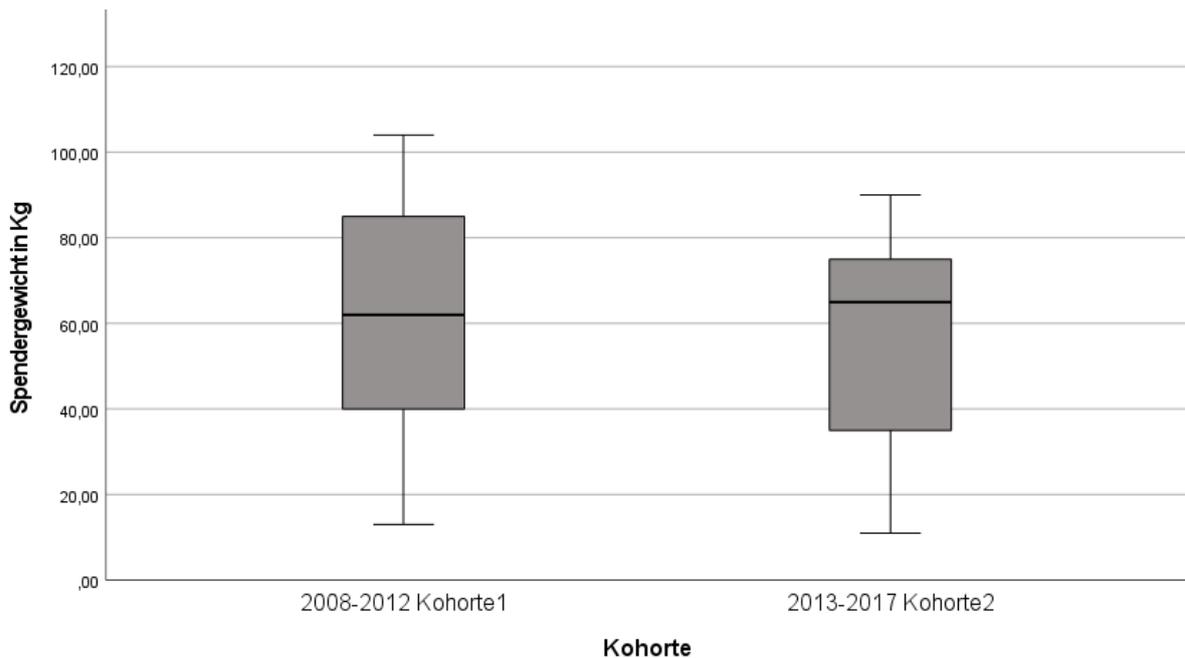


Abbildung 32 Spendengewicht in kg

### 3.2.3 Spendengeschlecht

Im gesamten Beobachtungszeitraum beider Kohorten gab es 19/53 (35,8%) genotypisch weibliche und 34/53 (64,1%) genotypisch männliche Spender. In der Kohorte von 2008-2012 lag der Anteil bei 9/28 (32,1%) genotypisch weiblichen vs. 19/28 (67,9%) genotypisch männlichen Spendern. Von 2013-2017 lag dieser bei 10/25 (40,0%) XX-Chromosomenträgern und 15/25 (60,0%) XY-Chromosomenträgern.

Für die Art der Spende betrachtet ergab sich für die erste Kohorte in den Lebendspenden eine Anzahl an Spenderinnen und Spendern von 5/9 (55,5%) und für die zweite Kohorte 3/11 (27,3%). Daraus ergaben sich 4/9 (44,4%) männliche Spender der ersten Kohorte und 8/11 (72,7%) männliche Spender der zweiten Kohorte. Insgesamt wurden 20 Organe als Lebendspende transplantiert.

Bei den Spendenden der post mortem Organentnahmen handelte es sich in der Zeit von 2008-2012 um 4/19 (21,1%) genotypisch weibliche Organe und 15/19 (78,9%) genotypisch männliche. In der zweiten Kohorte waren es jeweils 7 (50%/50%) Organe beider Geschlechter. Insgesamt wurden 33 Verstorbenenspenden durchgeführt (Abbildung 33).

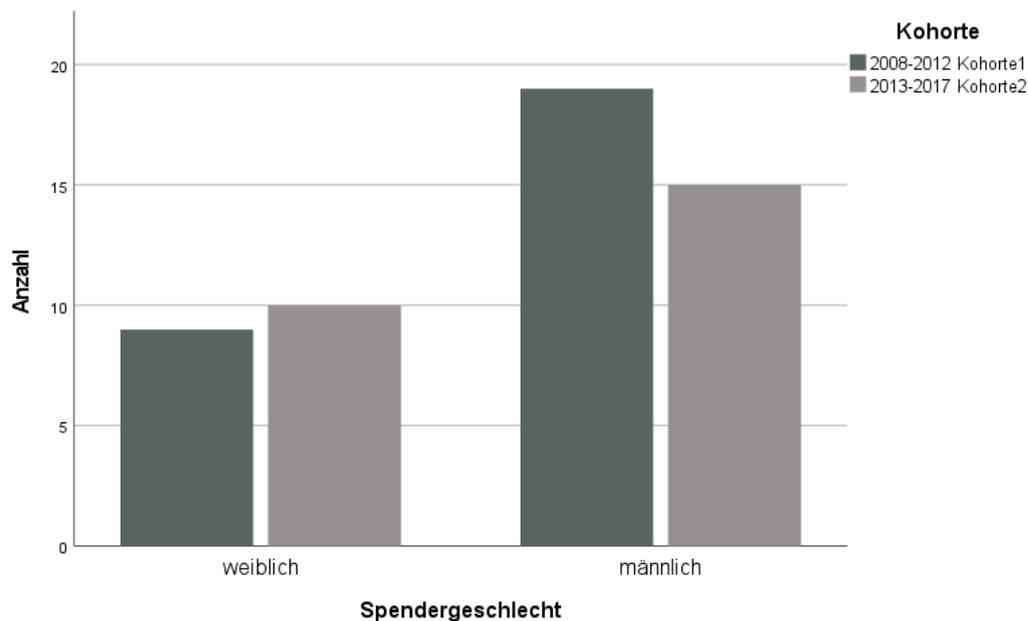


Abbildung 33 Anzahl der männlichen und weiblichen Spendenden

### 3.2.4 Ratio Empfangenden-/Spendendengewicht

Aus den oben dargestellten Daten errechnete sich die Ratio zwischen Empfangenden- und Spendendengewichten. Die Mittelwerte und Mediane lagen nah beieinander. Die Ratio der Körpergewichte der ersten Kohorte (2008-2012) hat einen Durchschnitt von  $0,67 \pm 0,28$  und einen Median bei 0,57. Eine Range lag in der ersten Kohorte zwischen 0,18 und 2,55. Die zweite Kohorte (2013-2017) wies den Mittelwert bei  $0,70 \pm 0,57$ , den Median bei 0,54 auf. Hier lag die Range zwischen 0,18 und 1,56 (Abbildung 34).

Es ergab sich keine Signifikanz.

Wird die Ratio aus Empfangenden- und Spendendengewicht nach Art der Spende unterteilt, wurde ersichtlich, dass der Durchschnitt der Ratio der ersten Kohorte bei  $0,60 \pm 0,17$  für die Lebendspenden lag, in der zweiten Kohorte bei  $0,46 \pm 0,18$ . Für die Verstorbenspenden lag die Ratio im Durchschnitt bei  $0,68 \pm 0,35$  in der ersten Kohorte und bei  $0,89 \pm 0,68$  in der zweiten Kohorte. Daraus ließ sich ableiten, dass bei den DD kleine Spendende für kleine Empfangende gematcht wurden. Dies korrespondiert auch mit den Ergebnissen zum Spendendenalter für die Verstorbenspenden, siehe unter 3.2.1.

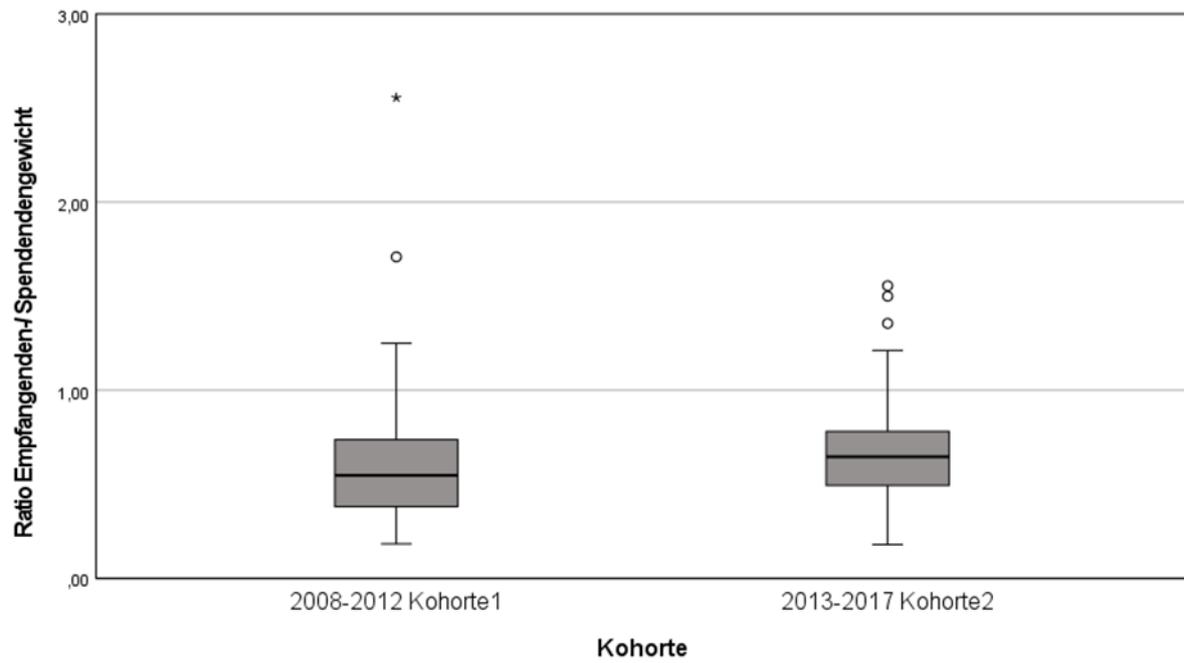


Abbildung 34 Ratio Empfangenden-/Spendengewicht

### 3.3. CAKUT- Empfängendenspezifikationen

Tabelle 8 Ergebnisübersicht der Empfängenden mit Erkrankungen des CAKUT- Formenkreises

		Median	Mittelwert/SD	p
<b>Grunderkrankung: CAKUT</b>				
Alter in Jahren				
	CAKUT	5,9	6,9 ± 4,6	
	andere	13,6	12,3 ± 4,4	0,001
Gewicht in kg				
	CAKUT	20,3	21,7 ± 9,6	
	andere	41,4	38,7 ± 15,2	0,001
Größe in cm				
	CAKUT	111,0	113,02 ± 23,18	
	andere	150,0	142,1 ± 25,6	0,001
Alter in Jahren bei Dialysebeginn				
	CAKUT	2,9	4,2 ± 3,9	
	andere	11,9	10,7 ± 4,7	0,001
Dialysedauer in Tagen				
	CAKUT	727	827 ± 447	
	andere	346	582 ± 589	0,052
Wartezeit auf Organ in Monaten				
	CAKUT	8,9	18,7 ± 21,5	
	andere	5,2	12,5 ± 18,6	0,312

Aufgrund der deutlichen Unterschiede in den Grunderkrankungen der Empfängenden (hoher Anteil an Kindern mit einer Grunderkrankung des CAKUT-Formenkreises in der Kohorte 2017) wurde die Subgruppe der CAKUT-Grunderkrankungen im Vergleich zu allen anderen Grunderkrankungen noch einmal für alle Transplantationen beider Kohorten gemeinsam analysiert (Tabelle 8).

#### 3.3.1 CAKUT- Alter bei Transplantation

Das Spenderorgan erhielt die Gruppe CAKUT im Alter von 5,9 Jahren im Median. Der Altersdurchschnitt zum Transplantationszeitpunkt liegt bei der CAKUT-Gruppe bei  $6,9 \pm 4,6$  Jahren.

Die Vergleichsgruppe aller anderen Transplantationen war im Median 13,6 Jahre alt. Das durchschnittliche Alter bei TX lag bei  $12,3 \pm 4,4$  Jahren (Abbildung 35).

Die Kinder der CAKUT-Gruppe waren somit signifikant jünger zum Zeitpunkt der Transplantation ( $p < 0,001$ ).

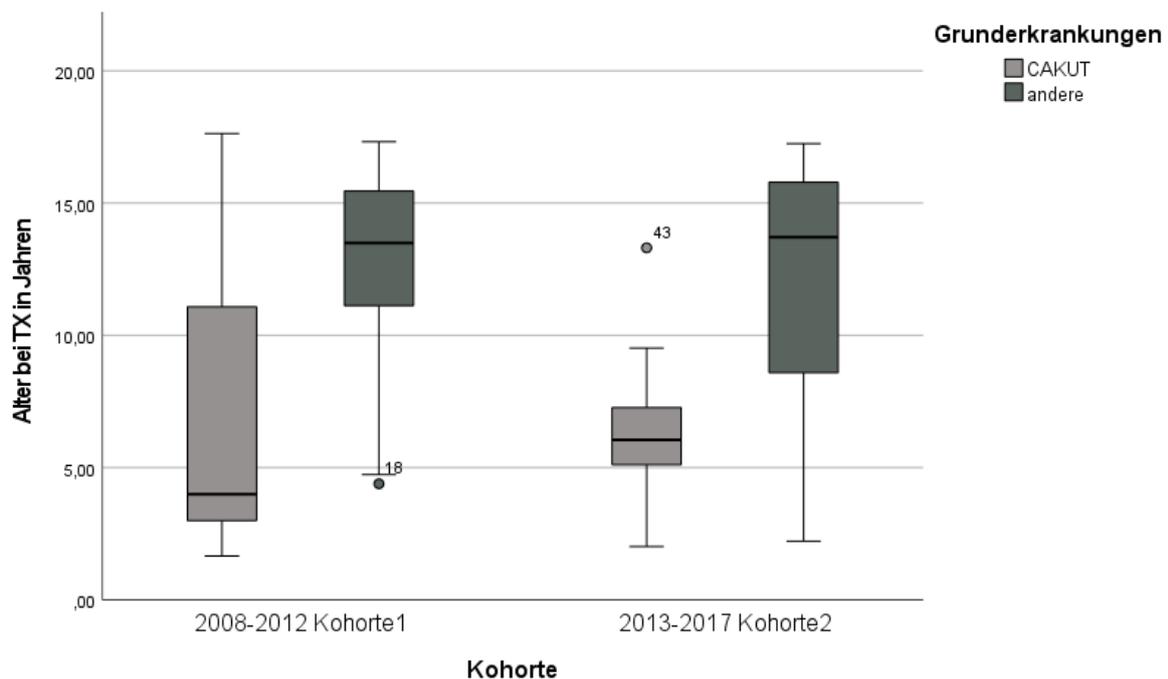


Abbildung 35 Alter bei NTX beider Kohorten in Jahren, aufgeschlüsselt nach Grunderkrankungen CAKUT vs. Andere, modifiziert (Bergel et al., 2022)

### 3.3.2 CAKUT- Gewicht bei Transplantation

Die CAKUT-Gruppe zeigt durchschnittlich ein Körpergewicht von  $21,7 \pm 9,6$  kg, im Median 20,3 kg (Abbildung 36). Die Vergleichsgruppe anderer Ursachen der terminalen Niereninsuffizienz wog im Durchschnitt  $38,7 \pm 15,2$  kg, im Median 41,4 kg. Die CAKUT-Gruppe wies ein signifikant niedrigeres Körpergewicht ( $p < 0,001$ ) zum Transplantationszeitpunkt auf (Abbildung 36).

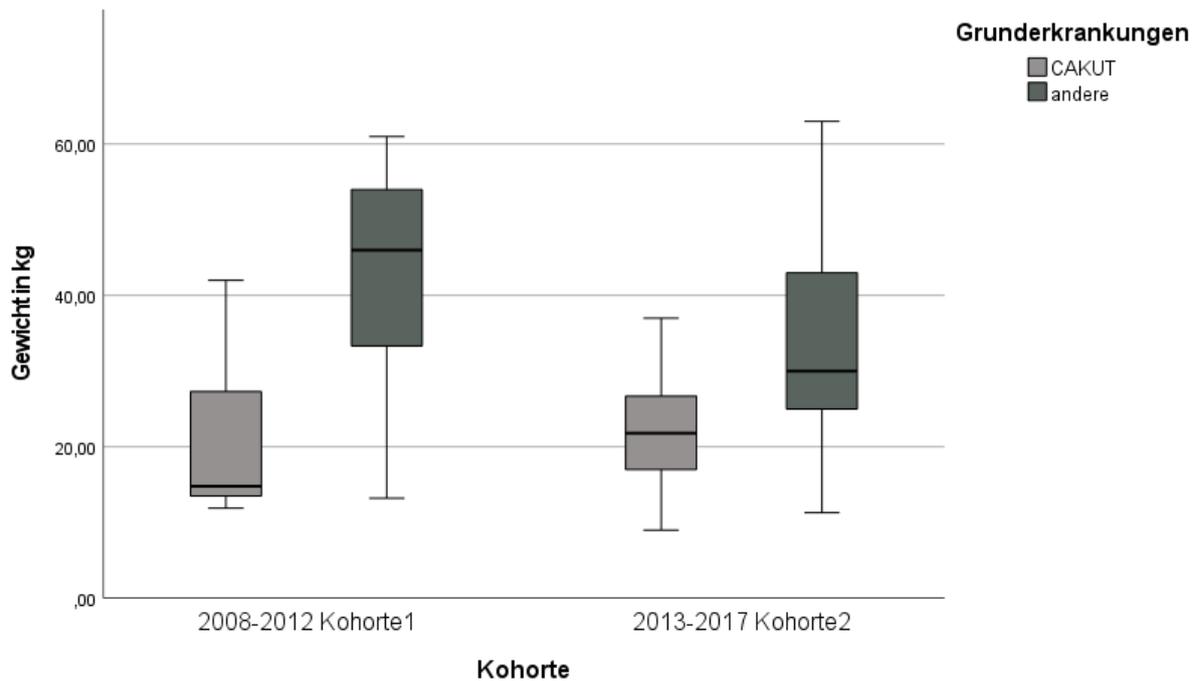


Abbildung 36 Gewicht des Empfängenden in kg nach Kohorten, aufgeschlüsselt nach Grunderkrankungen CAKUT vs. Andere, modifiziert (Bergel et al., 2022)

### 3.3.3 CAKUT- Größe bei Transplantation

Kinder des CAKUT- Formenkreises waren im Median 111,0 cm und im Durchschnitt  $113,02 \pm 23,18$  cm groß.

Die Maße der Vergleichsgruppe liegen im Median bei 150,0 cm und im Durchschnitt bei  $142,1 \pm 25,6$  cm Körpergröße.

Die CAKUT-Gruppe wies eine geringere signifikante Körpergröße ( $p < 0,001$ ) auf (Abbildung 37).

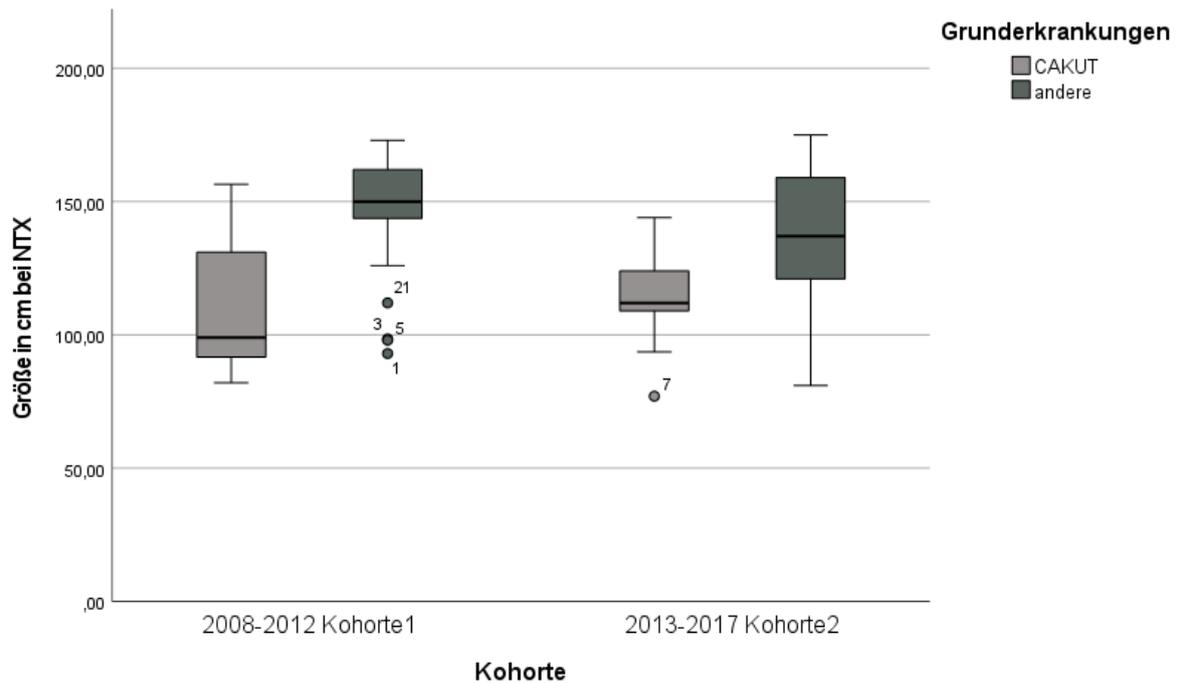


Abbildung 37 Körpergröße bei NTX in cm nach Kohorten, aufgeschlüsselt nach Grunderkrankungen CAKUT vs. Andere

### 3.3.4 CAKUT- Alter bei Dialysebeginn

Das Alter zum Zeitpunkt des Dialysebeginns der Patientengruppe mit Erkrankungen des CAKUT-Formenkreises lag durchschnittlich bei  $4,2 \pm 3,9$  Jahren, im Median 2,9 Jahren.

Kinder mit anderen Grunderkrankungen waren bei Dialysebeginn  $10,7 \pm 4,7$  Jahre, im Median 11,9 Jahre alt (Abbildung 38).

Die Kinder der CAKUT-Gruppe wiesen bei Dialysebeginn ein signifikant jüngeres Lebensalter auf als die der Vergleichsgruppe. Der Signifikanztest ergab  $p < 0,001$ .

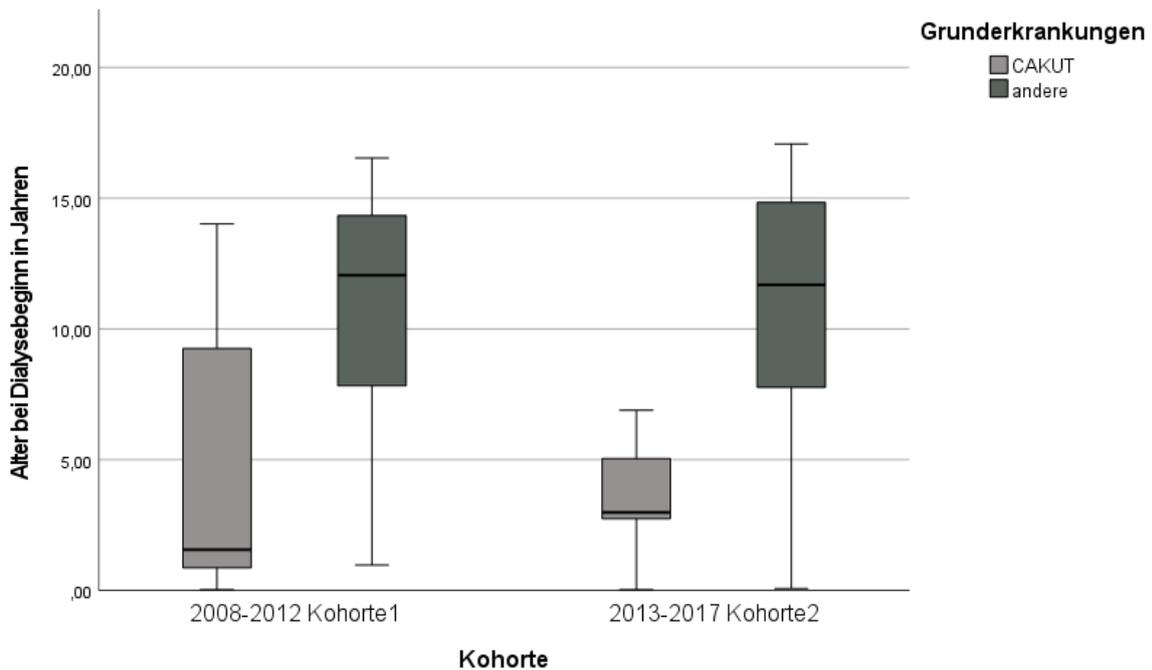


Abbildung 38 Alter in Jahren bei Dialysebeginn nach Kohorte, aufgeschlüsselt nach Grunderkrankungen CAKUT vs. Andere, modifiziert (Bergel et al., 2022)

### 3.3.5 CAKUT- Dauer der Dialyse

Dialysiert wurden die CAKUT-Formenkreiskinder im Durchschnitt  $827,7 \pm 447,0$  Tage, im Median 727,0 Tage bis zur Transplantation. Vergleichend erhielten Kinder mit anderen Grunderkrankungen nach  $582,8 \pm 589,0$  Tagen, im Median von 346,0 Tagen eine Organspende. Hier ergab sich keine Signifikanz im Test.

### 3.3.6 CAKUT- Wartezeit auf Organ

Die Wartezeit auf ein Organ betrug bei der CAKUT-Gruppe  $18,7 \pm 21,5$  Monate durchschnittlich. Der Median liegt bei 8,9 Monaten. Die Vergleichsgruppe wartete  $12,5 \pm 18,6$  Monate und im Median 5,2 Monate auf ein passendes Organ. Auch hier ergibt sich keine Signifikanz.

## 4. Diskussion

In Zusammenschau unserer Ergebnisse lässt sich sagen, dass der Transfer der Kindertransplantationen aus der Erwachsenenmedizin in das Kinderzentrum, ohne dass bedeutende Unterschiede im Outcome nach der Nierentransplantation sichtbar werden, vollzogen werden konnte.

Bei Kindern mit terminaler Niereninsuffizienz stellt die Transplantation die Therapie der Wahl dar. In der Studie von NAPRTCS, die über 30 Jahre Daten zu insgesamt 12920 erfolgten Nierentransplantationen bei Kindern im Alter von 0-18 Jahren zusammengetragen hat, wird das 1-Jahres-Transplantatüberleben derzeit für Lebendspenden mit 99,5% und für Verstorbenenspenden mit 97,6% in der Transplantationskohorte von 2012-2017 angegeben. Es verbesserte sich das Transplantatüberleben von 1987 bis 2017 bei erfolgten Lebendspenden von 90,3% auf 99,5% innerhalb der Kohorte und dem Follow-up von einem Jahr posttransplant. Im Dreijahresverlauf konnte das Transplantatüberleben, der per Lebendspenden erfolgten Transplantationen, von 1987 bis 2017 von 82,4% auf 97,2% gesteigert werden. Prozentual ergibt das eine Überlebensratensteigerung der Transplantate von 14,8% in der Gesamtkohorte. Verglichen mit der 3-jährigen Überlebensrate der transplantierten Organe der Deceased Donor ergab sich in besagter Kohorte sogar eine Verbesserung um 29,1% (Chua et al., 2019).

In unseren Daten gab es in der Gesamtkohorte (n=53) keinen Fall von Transplantatversagen. Das Patientenüberleben liegt bei insgesamt 98,1% für die Gesamtkohorte, ein Patient der zweiten Kohorte verstarb postoperativ mit Funktion in dem transplantierten Organ.

In 27,9% gab NAPROTCS die Ursache für ein Versterben der Patientin oder des Patienten die Infektion an. Der Tod eines Patienten unserer zweiten Kohorte ließ sich auf eine Sepsis zurückführen (Chua et al., 2019).

In unserer Kohorte von 2013 bis 2017 konnte ein höherer Anteil an Lebendspenden im Vergleich zur Kohorte von 2008-2012 verzeichnet werden. Dies könnte einerseits auf den Mangel an geeigneten Spenderorganen, andererseits auf eine stetig steigende Bereitschaft beispielsweise der Eltern zur Lebendspende zurückzuführen sein.

Chua et al. gaben für präemptive Transplantationen die größte Häufigkeit der Lebendspenden für die Altersgruppe der 6-12-jährigen Kinder an, was sich durch die Daten unserer Arbeit bestätigen ließ. Generell konnte ein höherer Anteil an Lebendspenden in den Altersgruppen von 0-1 Jahr, 2-5 Jahren und 6-12 Jahren in der NAPROTCS- Studie verdeutlicht werden.

Präemptiv wurden in unserer ersten Kohorte 3 Patientinnen und Patienten und 4 in unserer zweiten Kohorte transplantiert.

Amaral et al. verglichen von 2000 bis 2012 in ihrer Analyse 7527 registrierte pädiatrische Nierentransplantationen aus dem United States Renal System, von denen 1668 präemptiv erfolgten. Kinder der präemptiven Transplantation profitierten den Kindern gegenüber, die nur eine geringe Zeit, weniger als ein Jahr, an der Dialyse verbrachten. Die Analyse der dialysierten Kinder ergab ein 32% höheres Risiko, postoperativ ein Transplantatversagen zu erleiden im Vergleich zu Kindern, die präemptiv transplantiert wurden. Zudem gibt Amaral et al. nach präoperativer Dialyse auch ein 69% höheres Risiko für Tod in Folge der Transplantation an. Die Studie kommt zu dem Schluss, dass eine Dialyse frühzeitig vermieden werden sollte, sofern die Möglichkeiten dazu bestehen (Amaral et al., 2016).

Die Ergebnisse unserer Daten bezogen auf das Transplantatüberleben und das Patientenüberleben waren für beide Kohorten gleich gut.

Im direkten Vergleich unserer beiden Kohorten ergaben sich jedoch demografische Unterschiede bezogen auf die Grunderkrankungen, das Alter und Gewicht bei Transplantation.

Bezüglich der Grunderkrankungen sahen wir in der Kohorte 2013-2017 eine Zunahme von Kindern mit Erkrankungen des CAKUT-Formenkreises.

Auch in der Literatur ist CAKUT mit anteilig 58-59% (n= 1197 und 143), im Vergleich zur Glomerulonephritis und der hereditären Nephropathie, als einer der Hauptgründe der terminalen Niereninsuffizienz bei Kindern im Alter von 0-19 Jahren anhand der in Italien und Belgien registrierten Daten beschrieben (Bonthuis et al., 2021). Im Gesamtregister der ESPN/ERA-EDTA Registry (European Registry for Children on Renal Replacement Therapy) wird CAKUT im Alter von 0-15 Jahren mit einer Häufigkeit von 36% (n= 499) angegeben (Harambat et al., 2012). Auch in der zweiten

Kohorte unserer Arbeit lag der Anteil der an CAKUT-Erkrankten mit 39% (n=9/25) nahe dem in der Literatur genannten Wert und damit doppelt so hoch wie der unserer ersten Kohorte (17,8%, n=5/28).

Ebenso zeigen Daten in der Literatur wie zum Beispiel von Wühl et al., dass die terminal niereninsuffizienten Kinder mit CAKUT als primärer Diagnose signifikant jünger bei Dialysebeginn und zum Zeitpunkt der Transplantation waren. In der Studie von Wühl et al. wurden terminal niereninsuffiziente Patientinnen und Patienten mit CAKUT jeden Alters im Zeitraum von 1990-2009 aus der Datenbank der European Renal Association untersucht und mit alters- und geschlechtsgematchten Patientinnen und Patienten verglichen. Beispielsweise erhielten 11% der Kinder mit CAKUT eine Nierenersatztherapie im Alter von 15-19 Jahren, wohingegen Kinder, die andere Ursachen der CKD aufwiesen, zu etwa 1,25 % eine Dialyse erhielten. Bei den 0- bis 4-Jährigen war eine Dialyse bei 6% mit CAKUT nötig, bei der Vergleichsgruppe lag der prozentuale Anteil unter 0,5% (Wühl et al., 2013). Dieser Trend ist auch bei unseren Daten zu sehen.

Ein weiterer Unterschied zwischen unseren Kohorten war die Prävalenz des HUS. Die Kohorte 2008-2012 weist im Vergleich zur Kohorte 2013-2017 einen höheren prozentualen Anteil von terminal niereninsuffizienten Kindern mit einem hämolytisch urämischem Syndrom als Grunderkrankung auf.

Der HUS-Ausbruch durch einen *E. coli*-Stamm von 2011, bei dem in Deutschland über 800 Fälle von HUS verzeichnet wurden, darunter auch 90 Kinder, trägt hieran keinen Anteil. Die meisten betroffenen Kinder erholten sich ohne Folgeschäden (Loos et al., 2017; Raina et al., 2021). In unserem Patientenpool befand sich keines dieser Kinder. Vermutet werden kann, dass Fortschritte in der medikamentösen Therapie des pädiatrischen HUS zur Reduktion der Anzahl der terminalen niereninsuffizienten Patientinnen und Patienten in der zweiten Kohorte führten.

Ebenso lässt sich spekulieren, dass hinsichtlich der Überlebenschancen bei Neugeborenen gerade mit Grunderkrankungen des CAKUT-Formenkreises durch die stetige Verbesserung der intensivmedizinischen Betreuung ein Überleben viel wahrscheinlicher wird als noch vor 10 Jahren. Damit ließe sich auch die gestiegene Anzahl der CAKUT als Grunderkrankung in der Zeit von 2013-2017 vergleichend zu der von 2008-2012 erklären. Anzunehmen ist auch, dass die undefinierbaren

Krankheitsursachen abgenommen haben und die CKD aufgrund von Erfahrung und entsprechender Diagnostik besser dem CAKUT-Formenkreis zugeordnet werden konnten.

Diese aufgezeigten demographischen Unterschiede bezüglich der Grunderkrankungen lassen sich an Alter und Größe der terminal niereninsuffizienten Kinder festmachen. Im Vergleich unserer Analysezeiträume sah man einen deutlichen Trend zu kleineren und jüngeren Kindern am Transplantationstag in der Zeitspanne von 2013-2017.

Die Transplantation von kleinen und jungen Kindern birgt den Vorteil, dass die Kinder schneller Wachstumsdefizite ausgleichen können, sich der hormonelle Regelkreis wieder normalisieren kann und die psychosoziale Anpassung an ein nahezu normales Leben ohne chronische Erkrankung ermöglicht wird. Es bringt aber auch verschiedene Probleme mit sich.

NAPROTCS spricht in ihren Daten davon, dass das Potenzial der organspendenden Verstorbenen unter 5 Jahren Lebensalter noch nicht ausgeschöpft sei (Chua et al., 2019).

Um zu verifizieren, ob eine Veränderung der Größenzuordnung geschehen ist, haben wir die Ratio aus Empfangenden-/Spendengewicht gebildet. In unserer zweiten Kohorte ergibt sich eine Ratio von 0,89. Da hier die Ratio näher an 1 ist, bedeutet das, dass kleine Spendende für kleine Empfangende akzeptiert wurden. Das ist als positive Entwicklung anzusehen.

Aufgrund des guten Transplantat- und Patientenüberlebens unserer Ergebnisse ist, um ein Größenmismatch zu vermeiden und die Verwendung dieser kleinen Organe zu gewährleisten, die Allokation von einzelnen kleinen Nieren oder auch en-bloc Transplantaten von jungen und folglich kleinen Spendenden an junge und kleine Empfangende zu empfehlen.

Unter chirurgischen Aspekten sollte ein spannungsfreier Faszienschluss zur Reduktion vaskulärer Komplikationen und/oder eines renalen Kompartment-Syndroms gewährleistet sein. Idealerweise sollten die Nierentransplantate im Retroperitonealraum der rechten oder linken Fossa Iliaca implantiert werden, um

Komplikationen auf den Retroperitonealraum zu beschränken. Ebenso erleichtert die retroperitoneale Implantation die Durchführung einer Biopsie des Transplantates.

Eine intraperitoneale Position des Transplantates vereinfacht zwar möglicherweise den Bauchdeckenverschluss, kann aber zu abdominellen Komplikationen, wie z.B. Darmischämie durch Kompression des Mesenteriums und Thrombosen führen (Gander et al., 2018).

Zur Vermeidung eines renalen Kompartmentsyndroms bei retroperitonealer Position des Transplantates hat sich in der klinischen Praxis an der Charité die Verwendung eines Faszienexpanders aus aufbereiteter Fascia lata als praktikabel erwiesen. In einer Fallstudie von 2012-2021, die alle pädiatrischen Nierentransplantationen an der Charité inkludiert, wurden 8 Patientinnen und Patienten einer Nierentransplantation mit einem Tutoplast® Fascia lata graft direkt intraoperativ, nach auffälligem sonographischem Befund unmittelbar nach Bauchdeckenverschluss, versorgt. Für Patientinnen und Patienten mit Größendiskrepanz, en-bloc Transplantaten oder Autotransplantationen in Krankheitsfolge konnte sich nun ebenso ein kompressionsloser primärer Faszienverschluss realisieren lassen (Bañuelos Marco et al., 2022).

Cadavernieren von sehr kleinen Spendenden (meist unter 20 kg) wurden bisher, aufgrund von Bedenken vor vaskulären Komplikationen, bevorzugt als en-bloc Transplantate in der adulten Nierentransplantation verwandt (Pelletier et al., 2006) (Bhayana et al., 2010) (Suneja et al., 2019). Mehrere Studien der jüngeren Zeit konnten jedoch gute Ergebnisse in Bezug auf das Transplantatüberleben und die postoperative Komplikationsrate zeigen, wenn diese Cadavernieren von kleinen Spendenden, entweder als Einzelniere oder auch als en-bloc Transplantat bei der pädiatrischen Nierentransplantation verwendet wurden (Cetiner et al., 2021; Damji et al., 2019; Foster, 2019).

Loiseau et al. verglichen drei Gruppen nierentransplantierte Kinder im Alter von unter 3 Jahren, von 3-13 Jahren und von 13-18 Jahren untereinander. Die Ergebnisse der Gruppe der unter 3-Jährigen ähneln denen der beiden älteren Gruppen in Bezug auf Transplantat- und Patientenüberleben, wenn die Spendendenauswahl von erfahrenen multidisziplinären Teams durchgeführt wird.

Cetiner et al. beschrieben in ihrer Studie von 2021 die Verwendung von Einzelnieren von Spendenden unter 20 kg in der pädiatrischen Transplantation und konnten exzellente Ergebnisse bezüglich der GFR und des Transplantationsoutcomes im Verlauf erzielen. Dies ließ sich auch in der Analyse unserer Arbeit bestätigen.

In unseren Kohorten wiesen 5/28 Kinder der ersten und 7/25 Kinder der zweiten Kohorte präoperative HLA-Antikörper auf.

Die Auswirkungen der HLA-kompatiblen Auswahl der Nierentransplantate wurden von 2000 bis 2015 an 3627 Nierentransplantationen in einer Studie von Opelz et al. untersucht. Ergebnis der Studie war ein schlechteres Transplantatüberleben innerhalb eines 10-Jahreszeitraumes nach Nierenlebendspenden mit einer Anzahl von 4-6 HLA-Mismatches im Vergleich zu 0-1 HLA-Mismatches bei Verstorbenenspenden. Es wird die Transplantation von Lebendspenden mit weniger als 4 HLA-Mismatches empfohlen (Opelz et al., 2017).

Hingegen analysierten Merlais et al. 1378 pädiatrische Nierentransplantationen von 2000 bis 2011 der UK Transplant Registry in einem 5-Jahres Follow-up mit dem Ergebnis, dass Kinder, die eine Lebendspende mit 1 bis 2 fehlgeordneten HLA-Merkmalen erhielten, eine bessere Überlebensrate zeigten, als diese, die eine Verstorbenenspende ohne Mismatch erhielten (Merlais et al., 2016).

Ziel sollte demnach die HLA-kompatible Auswahl, charakterisiert durch die Minimierung der ABDRDQ-Mismatches, des Spenderorgans sein.

Unsere Daten zeigen, dass es häufiger zur postoperativen Antikörperbildung 3 Jahre nach der Transplantation kam. Eine vermehrte Bildung von Antikörpern ist besonders im 4. und 5. Jahr nach der Organspende ersichtlich. Gleichermäßen wurde dieser Umstand auch in einer Studie von Rusai et al. bemerkt. In der Studie haben 17% der Empfangenden im Median nach 5,3 Jahren postoperativ Antikörper ausgebildet. Dabei konnten keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Alters, des Geschlechtes oder der Grunderkrankung ausgemacht werden. Spekulativ wird eine insuffiziente Immunsuppression vermutet (Rusai et al., 2016). Miettinen et al. belegen die Ausbildung von Antikörpern für die postoperativen Betrachtungszeiträume von 2 Jahren, 3-5 Jahren und 6-10 Jahren, die sich mit denen unserer ersten Kohorte decken (Miettinen et al., 2012). Genau wie in der Studie von Miettinen et al. konnte auch in

unserer Arbeit kein Zusammenhang zwischen der Ausbildung der Antikörper und der Spenderorganfunktion festgestellt werden.

#### 4.1 Kritik an der Arbeit

Aufgrund der kleinen Kohorte ist damit zu rechnen, dass wir einen erhöhten Typ-II-Fehler haben. Wir erwarten Unterschiede, die aufgrund der kleinen Fallzahl nicht nachweisbar sind, aber möglicherweise in größeren Kohorten zu einem signifikanten Ergebnis führen würden. Gerade bei den Parametern Alter und Gewicht bei Transplantation sowie Spendendenalter zeigten sich in unserer Studie relevante Unterschiede, die in einer größeren Studie überprüft werden sollten.

Auch die im Follow-up fehlenden Werte könnten abschließend zu anderen Ergebnissen führen, da sie die Gesamtkohorte erneut verkleinern und bei der Analyse nicht betrachtet werden würden.

Weiterhin kann es bei der Kategorisierung der Grunderkrankungen zu Fehlern gekommen sein, die sich anhand der Patientenakten nicht nachvollziehen lassen. Hinzu kommt, dass nicht betrachtet wurde, ob die Kinder weitere relevante Komorbiditäten hatten.

Die Fragestellung der Arbeit ist umfangreich und auf das Outcome der Kinder nach Nierentransplantationen bezogen. Einbezogen ist dabei als Endpunkt der Betrachtungszeitraum von 3 Jahren nach Transplantation. Somit ist eine Aussage zu der Ausbildung von Antikörpern nur für die erste Kohorte möglich.

Dadurch, dass es sich beim Studientyp um eine retrospektive Datenanalyse handelt, kann die Beantwortung der Fragestellung, ob die Veränderung des perioperativen Managements einen Einfluss auf das Outcome nach Nierentransplantation hat, kausal nicht abschließend geklärt werden. Aber sie kann in fachliche Diskussionen einbezogen werden und Anregungen bieten.

Es bestehen keinerlei Interessenkonflikte.

## 5. Schlussfolgerung

In der Annahme, dass gerade frühe Transplantationen im Verlauf des adulten Lebens der Empfangenden wiederholt werden müssen, ist die präzise Auswahl des Spenderorgans von enormer Wichtigkeit. Die präoperative Vorbereitung, die Wahl des zu transplantierenden Organs und auch die Nachbetreuung, insbesondere von sehr kleinen Kindern, macht die Anbindung an ein multiprofessionelles Zentrum unabdingbar.

Gerade Kinder mit CAKUT, die früh im Leben terminal niereninsuffizient werden und lange den sekundären Begleiterkrankungen der CKD oder einer anderen syndromalen Erkrankung ausgesetzt sind, profitieren durch die umfassende interdisziplinäre Betreuung in einem Kinderzentrum. Blickt man spekulierend in die Zukunft, kann davon ausgegangen werden, dass es hauptsächlich die Kinder mit Erkrankungen des CAKUT-Formenkreises betreffen kann, für die eine Transplantation notwendig sein wird. Die stetig steigende Verbesserung der Behandlungsstandards und der medikamentösen Therapien geben einen Ausblick auf die spätere Dialylenotwendigkeit im Krankheitsverlauf der CKD.

Die Fragestellung der Arbeit, ob eine Verbesserung der hausinternen Standards stattgefunden hat und findet, lässt sich bestätigen. Gerade bei den Lebendspenden wurden die Ischämiezeiten verkürzt, um nur ein Beispiel zu nennen. Das Überleben der Patientinnen und Patienten, Transplantatüberleben und deren Funktion decken sich mit Erfahrungen aus der Literatur und haben sich kohortenvergleichend verbessert (Chua et al., 2019; Cetiner et al., 2021). In unserer Studie wurden bereits Kinder unter 10 kg Körpergewicht erfolgreich transplantiert.

Grundsätzlich betrachtet ergaben beide Kohorten ein maximal erfreuliches Ergebnis in Bezug auf das Patientenüberleben. Besonders kleine und von der Grunderkrankung eingeschränkte Kinder haben erfolgreich von der Nierentransplantation als Therapiemethode der Wahl bei terminaler Niereninsuffizienz profitiert.

## 6. Literaturverzeichnis

- AMARAL, S., SAYED, B. A., KUTNER, N. & PATZER, R. E. 2016. Preemptive kidney transplantation is associated with survival benefits among pediatric patients with end-stage renal disease. *Kidney Int*, 90, 1100-1108, doi:10.1016/j.kint.2016.07.028.
- BAÑUELOS MARCO, B., BERGEL, B., GEPPERT, T., MÜLLER, D. & LINGNAU, A. 2022. Introducing a New Technique for Fascial Closure to Avoid Renal Allograft Compartment Syndrome in Pediatric Recipients: The Use of Tutoplast(®) Fascia Lata. *Front Surg*, 9, 840055, doi:10.3389/fsurg.2022.840055.
- BERCHTOLD, R. & BRUCH, H.-P. 2008. *Chirurgie : mit 335 Tabellen und 343 Praxisfragen / Berchtold. H.-P. Bruch .. Begr. von R. Berchtold .. Weitergeführt und neu bearb. von H.-P. Bruch*, München [u.a, Elsevier, Urban & Fischer.
- BERGEL, B., GEPPERT, T., BAÑUELOS MARCO, B., FRIEDERSDORFF, F., MÜLLER, D., KEMPF, C., LACHMANN, N. & LINGNAU, A. 2022. Pediatric Kidney Transplantation: Frameshift in Medical and Surgical Management. Does the Perioperative Setting Have an Impact on Transplant Outcome? A Single-Center Experience. *Front Surg*, 9, 881494, doi:10.3389/fsurg.2022.881494.
- BESS. 2023. *Tutoplast® Fascia lata* [Online]. Bess medizintechnik GmbH. Available: <https://bess.eu/mund-kiefer-u-gesichtschirurgie/gewebetransplantat/tutoplastr-fascia-lata> [Accessed 07.04.2023 ].
- BHAYANA, S., KUO, Y. F., MADAN, P., MANDAYM, S., THOMAS, P. G., LAPPIN, J. A., RICE, J. C. & ISHIHARA, K. 2010. Pediatric en bloc kidney transplantation to adult recipients: more than suboptimal? *Transplantation*, 90, 248-54, doi:10.1097/TP.0b013e3181e641f8.
- BONTHUIS, M., VIDAL, E., BJERRE, A., AYDOĞ, Ö., BAIKO, S., GARNEATA, L., GUZZO, I., HEAF, J. G., JAHNUKAINEN, T., LILIEN, M., MALLETT, T., MIRESCU, G., MOCHANOVA, E. A., NÜSKEN, E., RASCHER, K., ROUSSINOV, D., SZCZEPANSKA, M., TSIMARATOS, M., VARVARA, A., VERRINA, E., VESELINOVIĆ, B., JAGER, K. J. & HARAMBAT, J. 2021. Ten-year trends in epidemiology and outcomes of pediatric kidney replacement therapy in Europe: data from the ESPN/ERA-EDTA Registry. *Pediatric Nephrology*, 36, 2337-2348, doi:10.1007/s00467-021-04928-w.
- BROSIG, W. & NAGEL, R. 1965. [CLINICAL PROBLEMS OF KIDNEY TRANSPLANTATIONS IN HUMANS]. *Urologe*, 4, 1-8.
- BRUHN, D. C. 2017. *Abstoßung verhindern* [Online]. Available: <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2017/daz-23-2017/abstossung-verhindern> [Accessed 27.07.2023].
- BUNDESMINISTERIUM. 1997. *Gesetz über die Spende, Entnahme und Übertragung von Organen und Geweben (Transplantationsgesetz - TPG)* [Online]. Bundesamt für Justiz: Bundesministerium für Justiz Available: <https://www.gesetze-im-internet.de/tpg/index.html> [Accessed 09.06.2023].
- C.M. TIEKEN, S. Y. M., A. VERWEIJ, J. DE BOER 2016. *EUROTRANSPLANT MANUAL* [Online]. Eurotransplant Foundation. Available: <https://www.eurotransplant.org/wp-content/uploads/2022/02/H1-Introduction-July-28-2016.pdf> [Accessed 17.03.2023].
- CAIULO, V. A., CAIULO, S., GARGASOLE, C., CHIRIACÒ, G., LATINI, G., CATALDI, L. & MELE, G. 2012. Ultrasound mass screening for congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Pediatr Nephrol*, 27, 949-53, doi:10.1007/s00467-011-2098-0.

- CETINER, M., PAUL, A., TRECKMANN, J. W., DITTMANN, S., BÜSCHER, R., HOYER, P. F. & BÜSCHER, A. K. 2021. Small donors for small recipients - excellent growth and long-term function of single kidney grafts. *Transpl Int*, 34, 2735-2745, doi:10.1111/tri.14129.
- CHUA, A., CRAMER, C., MOUDGIL, A., MARTZ, K., SMITH, J., BLYDT-HANSEN, T., NEU, A. & DHARNIDHARKA, V. R. 2019. Kidney transplant practice patterns and outcome benchmarks over 30 years: The 2018 report of the NAPRTCS. *Pediatr Transplant*, 23, e13597, doi:10.1111/petr.13597.
- DAMJI, S., CALLAGHAN, C. J., LOUKOPOULOS, I., KESSARIS, N., STOJANOVIC, J., MARKS, S. D. & MAMODE, N. 2019. Utilisation of small paediatric donor kidneys for transplantation. *Pediatr Nephrol*, 34, 1717-1726, doi:10.1007/s00467-018-4073-5.
- DASCHNER, M. 2009. *Tabellarium Nephrologicum: Dosierungstabellen und Therapieschemata bei pädiatrischer Niereninsuffizienz* Shaker Verlag.
- DÖTSCH, J. & WEBER, L. T. 2017. *Nierenerkrankungen im Kindes- und Jugendalter*, Berlin ; Heidelberg, Springer.
- DREIKORN, K. 2007. *Geschichte und Entwicklung der klinischen Nierentransplantation in Deutschland* [Online]. Available: <https://www.nieren-transplantation.com/ueberuns/geschichte.html> [Accessed 15.03.2023].
- DSO. 2021. *Grafiken zum Tätigkeitsbericht 2021* [Online]. Deutsche Stiftung Organtransplantation. Available: <https://dso.de/BerichteTransplantationszentren/Grafiken%20D%202021%20Niere.pdf> [Accessed 09.07.2023].
- ECHTERDIEK, F. & HEEMANN, U. 2023. Allokation von Nieren im Zeitalter des Organmangels in Deutschland. *Die Nephrologie*, 18, 72-77, doi:10.1007/s11560-022-00627-1.
- ERBEN, R. G. 2019. Physiologie und Pathophysiologie von FGF23 und Klotho. *Der Nephrologe*, 14, 302-304, doi:10.1007/s11560-019-0344-9.
- ESCHER, M. 2022. *Bartter-Syndrom* [Online]. Pschyrembel online. Available: <https://www.pschyrembel.de/Bartter-Syndrom/K03F6> [Accessed 11.03.2023].
- FAUL, C., AMARAL, A. P., OSKOU EI, B., HU, M. C., SLOAN, A., ISAKOVA, T., GUTIÉRREZ, O. M., AGUILLON-PRADA, R., LINCOLN, J., HARE, J. M., MUNDEL, P., MORALES, A., SCIALLA, J., FISCHER, M., SOLIMAN, E. Z., CHEN, J., GO, A. S., ROSAS, S. E., NESSEL, L., TOWNSEND, R. R., FELDMAN, H. I., ST JOHN SUTTON, M., OJO, A., GADEGBEKU, C., DI MARCO, G. S., REUTER, S., KENTRUP, D., TIEMANN, K., BRAND, M., HILL, J. A., MOE, O. W., KURO, O. M., KUSEK, J. W., KEANE, M. G. & WOLF, M. 2011. FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *J Clin Invest*, 121, 4393-408, doi:10.1172/jci46122.
- FOSTER, B. J. 2019. The Promise of Single Kidney Transplants from Small Pediatric Donors. *Transplantation*, 103, 2225-2226, doi:10.1097/tp.0000000000002619.
- FURTH, S. L., PIERCE, C., HUI, W. F., WHITE, C. A., WONG, C. S., SCHAEFER, F., WÜHL, E., ABRAHAM, A. G. & WARADY, B. A. 2018. Estimating Time to ESRD in Children With CKD. *Am J Kidney Dis*, 71, 783-792, doi:10.1053/j.ajkd.2017.12.011.
- GANDER, R., ASENSIO, M., ROYO, G. F., MOLINO, J. A., GARCÍA, L., MADRID, A., ARICETA, G. & LOPEZ, M. 2018. Vascular thrombosis in pediatric kidney transplantation: Graft survival is possible with adequate management. *J Pediatr Urol*, 14, 222-230, doi:10.1016/j.jpuro.2018.01.027.

- HARAMBAT, J., VAN STRALEN, K. J., KIM, J. J. & TIZARD, E. J. 2012. Epidemiology of chronic kidney disease in children. *Pediatr Nephrol*, 27, 363-73, doi:10.1007/s00467-011-1939-1.
- HERBEL, J. N. 2021. *Mycophenolsäure* [Online]. Gelbe Liste.Pharmindex. Available: [https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffe/Mycophenolsaeure\\_28469](https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffe/Mycophenolsaeure_28469) [Accessed 10.07.2023].
- HEROLD, G. 2020. *Innere Medizin : eine vorlesungsorientierte Darstellung, unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung, mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis / Gerd Herold und Mitarbeiter*, Köln, Herold, Gerd.
- HERTL, M. 2020. *Nierentransplantation* [Online]. MSD Manual. Available: <https://www.msmanuals.com/de-de/profi/immunologie,-allergien/transplantation/nierentransplantation> [Accessed 08.04.2023].
- HWANG, D. Y., DWORSCHAK, G. C., KOHL, S., SAISAWAT, P., VIVANTE, A., HILGER, A. C., REUTTER, H. M., SOLIMAN, N. A., BOGDANOVIC, R., KEHINDE, E. O., TASIC, V. & HILDEBRANDT, F. 2014. Mutations in 12 known dominant disease-causing genes clarify many congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Kidney Int*, 85, 1429-33, doi:10.1038/ki.2013.508.
- JAMESON, J. L., FAUCI, A. S., KASPER, D. L., SUTTORP, N., MÖCKEL, M., SIEGMUND, B., DIETEL, M. & HARRISON, T. R. 2020. *Harrisons Innere Medizin / J.L. Jameson, A.S. Fauci, D.L. Kasper [und 3 weiteren] ; deutsche Ausgabe herausgegeben von: N. Suttorp, M. Möckel, B. Siegmund, M. Dietel*, New York, Mc Graw Hill Education.
- KDIGO. 2012. *Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease* [Online]. Available: [https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO\\_2012\\_CKD\\_GL.pdf](https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf) [Accessed 10.07.2023].
- KLAUS, G., WATSON, A., EDEFONTI, A., FISCHBACH, M., RÖNNHOLM, K., SCHAEFER, F., SIMKOVA, E., STEFANIDIS, C. J., STRAZDINS, V., VANDE WALLE, J., SCHRÖDER, C., ZUROWSKA, A. & EKIM, M. 2006. Prevention and treatment of renal osteodystrophy in children on chronic renal failure: European guidelines. *Pediatr Nephrol*, 21, 151-9, doi:10.1007/s00467-005-2082-7.
- KOSFELD, A., MARTENS, H., HENNIES, I., HAFFNER, D. & WEBER, R. G. 2018. Kongenitale Anomalien der Nieren und ableitenden Harnwege (CA KUT). *Medizinische Genetik*, 30, 448-460, doi:doi:10.1007/s11825-018-0226-y.
- LOOS, S., AULBERT, W., HOPPE, B., AHLENSTIEL-GRUNOW, T., KRANZ, B., WAHL, C., STAUDE, H., HUMBERG, A., BENZ, K., KRAUSE, M., POHL, M., LIEBAU, M. C., SCHILD, R., LEMKE, J., BERINGER, O., MÜLLER, D., HÄRTEL, C., WIGGER, M., VESTER, U., KONRAD, M., HAFFNER, D., PAPE, L., OH, J. & KEMPER, M. J. 2017. Intermediate Follow-up of Pediatric Patients With Hemolytic Uremic Syndrome During the 2011 Outbreak Caused by E. coli O104:H4. *Clin Infect Dis*, 64, 1637-1643, doi:10.1093/cid/cix218.
- MARLAIS, M., HUDSON, A., PANKHURST, L., FUGGLE, S. V. & MARKS, S. D. 2016. Living Donation Has a Greater Impact on Renal Allograft Survival Than HLA Matching in Pediatric Renal Transplant Recipients. *Transplantation*, 10.1097/tp.0000000000001159, doi:10.1097/tp.0000000000001159.
- MAUCHER, D. I. V. 2022. *Tacrolimus* [Online]. Gelbe Liste.Pharmindex. Available: [https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffe/Tacrolimus\\_5176#top](https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffe/Tacrolimus_5176#top) [Accessed 09.07.2023].
- MIETTINEN, J., PERÄSAARI, J., LAURONEN, J., QVIST, E., VALTA, H., PAKARINEN, M., MERENMIES, J. & JALANKO, H. 2012. Donor-specific HLA antibodies and graft

- function in children after renal transplantation. *Pediatr Nephrol*, 27, 1011-9, doi:10.1007/s00467-012-2101-4.
- OFFNER, G. 2009. Nierentransplantation bei Kindern. *Der Urologe*, 48, 1464-1467, doi:10.1007/s00120-009-2163-5.
- OMRAN, H. 2022. *Zystische Nierenerkrankungen (Nephronophthise)* [Online]. Medizinische Fakultät Münster Available: [https://www.medizin.uni-muenster.de/pcd/forschung/studie-nephronophthise.html#:~:text=Die%20Nephronophthise%20ist%20eine%20seltene,\(NPHP1%20%2D%20NPHP19\)%20bekannt.](https://www.medizin.uni-muenster.de/pcd/forschung/studie-nephronophthise.html#:~:text=Die%20Nephronophthise%20ist%20eine%20seltene,(NPHP1%20%2D%20NPHP19)%20bekannt.) [Accessed 16.06.2023].
- OPELZ, G., DÖHLER, B., MIDDLETON, D. & SÜSAL, C. 2017. HLA Matching in Pediatric Kidney Transplantation: HLA Poorly Matched Living Donor Transplants Versus HLA Well-Matched Deceased Donor Transplants. *Transplantation*, 101, 2789-2792, doi:10.1097/tp.0000000000001811.
- PELLETIER, S. J., GUIDINGER, M. K., MERION, R. M., ENGLER, M. J., WOLFE, R. A., MAGEE, J. C. & SOLLINGER, H. W. 2006. Recovery and utilization of deceased donor kidneys from small pediatric donors. *Am J Transplant*, 6, 1646-52, doi:10.1111/j.1600-6143.2006.01353.x.
- RAINA, R., VIJAYVARGIYA, N., KHOUBLALL, A., MELACHURI, M., DESHPANDE, S., SHARMA, D., MATHUR, K., ARORA, M., SETHI, S. K. & SANDHU, S. 2021. Pediatric Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Advances. *Cells*, 10, doi:10.3390/cells10123580.
- ROSALES, A., HOFER, J., ZIMMERHACKL, L. B., JUNGRAITHMAYR, T. C., RIEDL, M., GINER, T., STRASAK, A., ORTH-HÖLLER, D., WÜRZNER, R. & KARCH, H. 2012. Need for long-term follow-up in enterohemorrhagic *Escherichia coli*-associated hemolytic uremic syndrome due to late-emerging sequelae. *Clin Infect Dis*, 54, 1413-21, doi:10.1093/cid/cis196.
- ROSENBERG, A. Z. & KOPP, J. B. 2017. Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol*, 12, 502-517, doi:10.2215/cjn.05960616.
- RUSAI, K., DWORAK, J., POTEMKINA, A., FISCHER, G., CSAICSICH, D., ARBEITER, K., AUFRICHT, C. & MÜLLER-SACHERER, T. 2016. Donor-specific HLA antibodies and graft function in kidney-transplanted children - the Vienna cohort. *Pediatr Transplant*, 20, 507-14, doi:10.1111/petr.12707.
- SCHÄRER, K. 2002. Nierenhypoplasie und -dysplasie. In: SCHÄRER, K. & MEHLS, O. (eds.) *Pädiatrische Nephrologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- SCHUBERT, J., DREIKORN, K., SEITER, H., HULAND, H., JONAS, D., KÄLBLE, T., WOLF, G. & STEINER, T. 2006. Nierentransplantation in der Urologie. *Der Urologe*, 45, 85-89, doi:10.1007/s00120-006-1110-y.
- SCHUMPELICK, V. 2006. *Kurzlehrbuch Chirurgie : 181 Tabellen / hrsg. von Volker Schumpelick*, Stuttgart [u.a, Thieme.
- SJEKAVICA, I., NOVOSEL, L., RUPČIĆ, M., SMILJANIĆ, R., MURŠIĆ, M., DUSPARA, V., LUŠIĆ, M., PERKOV, D., HRABAK-PAAR, M., ZIDANIĆ, M. & SKENDER, M. 2018. RADIOLOGICAL IMAGING IN RENAL TRANSPLANTATION. *Acta Clin Croat*, 57, 694-712, doi:10.20471/acc.2018.57.04.12.
- STEIN, R., ALKEN, P. & HOHENFELLNER, R. 2012. *Kinderurologie in Klinik und Praxis : 209 Tabellen / hrsg. von Raimund Stein .. Begr. von Rudolf Hohenfellner .. Mit Beitr. von P. Alken*, Stuttgart [u.a, Thieme.
- STEIN, U.-P. D. R. 2019. *S2k-Leitlinie Diagnostik und Therapie der neurogenen Blasenfunktionsstörungen bei Kindern und Jugendlichen mit spinaler Dysraphie*

- [Online]. Available: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/043-047I\\_S2k\\_neurogene\\_Blasenfunktionsst%C3%B6rungen\\_spinale\\_Dysraphie\\_2019-08-verlaengert.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/043-047I_S2k_neurogene_Blasenfunktionsst%C3%B6rungen_spinale_Dysraphie_2019-08-verlaengert.pdf) [Accessed 15.03.2023].
- STERRY, P. D. M. W. 2017. *Fabry-Syndrom* [Online]. Pschyrembel online. Available: <https://www.pschyrembel.de/Fabry-Syndrom/K02D1/doc/> [Accessed 11.03.2023].
- SUNEJA, M., KUPPACHI, S., KATZ, D. & HUNSICKER, L. 2019. Small Split Pediatric Kidneys to Expand the Donor Pool: An Analysis of Scientific Registry of Transplant Recipients (SRTR) Data. *Transplantation*, 103, 2549-2557, doi:10.1097/tp.0000000000002706.
- THEEGARTEN, D., ANHENN, O. & MÜLLER, K. D. 2011. [Infections in organ transplantations]. *Pathologe*, 32, 159-64, doi:10.1007/s00292-010-1404-0.
- THUMFART, J., QUERFELD, U. & MÜLLER, D. 2014. Pädiatrische Nephrologie: Ursachen und Behandlung des terminalen Nierenversagens bei Kindern. *Der Nephrologe*, 9, 395-403, doi:10.1007/s11560-014-0895-8.
- TÖNSHOFF, B. 2020. Immunosuppressive therapy post-transplantation in children: what the clinician needs to know. *Expert Rev Clin Immunol*, 16, 139-154, doi:10.1080/1744666x.2020.1714437.
- VAN BIESEN, W., VANHOLDER, R., VEYS, N. & LAMEIRE, N. 2002. Peritoneal dialysis in anuric patients: concerns and cautions. *Semin Dial*, 15, 305-10, doi:10.1046/j.1525-139x.2002.00075.x.
- WATSON, A. R. & GARTLAND, C. 2001. Guidelines by an Ad Hoc European Committee for Elective Chronic Peritoneal Dialysis in Pediatric Patients. *Perit Dial Int*, 21, 240-4.
- WÜHL, E., TRIVELLI, A., PICCA, S., LITWIN, M., PECO-ANTIC, A., ZUROWSKA, A., TESTA, S., JANKAUSKIENE, A., EMRE, S., CALDAS-AFONSO, A., ANARAT, A., NIAUDET, P., MIR, S., BAKKALOGLU, A., ENKE, B., MONTINI, G., WINGEN, A. M., SALLAY, P., JECK, N., BERG, U., CALISKAN, S., WYGODA, S., HOHBACH-HOHENFELLNER, K., DUSEK, J., URASINSKI, T., ARBEITER, K., NEUHAUS, T., GELLERMANN, J., DROZDZ, D., FISCHBACH, M., MÖLLER, K., WIGGER, M., PERUZZI, L., MEHLS, O. & SCHAEFER, F. 2009. Strict blood-pressure control and progression of renal failure in children. *N Engl J Med*, 361, 1639-50, doi:10.1056/NEJMoa0902066.
- WÜHL, E., VAN STRALEN, K. J., VERRINA, E., BJERRE, A., WANNER, C., HEAF, J. G., ZURRIAGA, O., HOITSMA, A., NIAUDET, P., PALSSON, R., RAVANI, P., JAGER, K. J. & SCHAEFER, F. 2013. Timing and outcome of renal replacement therapy in patients with congenital malformations of the kidney and urinary tract. *Clin J Am Soc Nephrol*, 8, 67-74, doi:10.2215/cjn.03310412.

## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Berenice Bergel, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Einfluss des perioperativen Managements auf das Ergebnis nach Nierentransplantation im Kindes- und Jugendalter im Verlauf von 3 Jahren“, „Pediatric Kidney Transplantation: Frameshift in medical and surgical management. Analysis of the perioperative setting and the impact on transplant outcome“ 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, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

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](http://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.“

26.06.2024

Datum

Unterschrift

X

## Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Berenice Bergel hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1:

BERGEL, B., GEPPERT, T., BAÑUELOS MARCO, B., FRIEDERSDORFF, F., MÜLLER, D., KEMPF, C., LACHMANN, N. & LINGNAU, A. 2022. Pediatric Kidney Transplantation: Frameshift in Medical and Surgical Management. Does the Perioperative Setting Have an Impact on Transplant Outcome? A Single-Center Experience. *Front Surg*, 9, 881494, doi:10.3389/fsurg.2022.881494.

Bei der Publikation wirkte ich, Berenice Bergel, an der Projektplanung, dem Patienteneinschluss und der statistischen Auswertung (statistische Planung und Populationsstatistik) mit. Die Publikation basiert auf der Analyse aller meiner, auch in dieser Schrift verwendeten, erhobenen Daten. Tabelle 5 befindet sich anteilig in der Publikation. Die Kapitel 3.1.1 bis 3.1.5 sowie 3.1.8 und 3.1.9 sind ebenfalls in der Publikation verarbeitet. Zusätzlich sind Teile der Kapitel 3.1.12, 3.1.14, 3.1.15 und 23.1.16 in der Publikation angeschnitten worden. Hinzu kommen die Auswertung der Ratio Empfangenden- und Spendengewichte und die der CAKUT, von Kapitel 3.3.1 bis 3.3.2 und 3.3.4 sowie 3.3.5. Die Abbildungen 12, 27, 28, 35, 36, 38 sind ebenfalls aus der Publikation entnommen und modifiziert worden. Alle Abbildungen und Tabellen der oben genannten Publikation sind durch mich analysiert und erstellt worden.

Publikation 2:

BAÑUELOS MARCO, B., BERGEL, B., GEPPERT, T., MÜLLER, D. & LINGNAU, A.  
2022. Introducing a New Technique for Fascial Closure to Avoid Renal Allograft  
Compartment Syndrome in Pediatric Recipients: The Use of Tutoplast® Fascia  
Lata. *Front Surg*, 9, 840055, doi:10.3389/fsurg.2022.840055

Bei der Publikation wirkte ich, Berenice Bergel, an der Projektplanung, dem Patienteneinschluss und der statistischen Auswertung (statistische Planung und Populationsstatistik) mit. Bei der Erfassung der o.g. Publikation beteiligte ich mich an allen Abschnitten, vor allem an der Einleitung, der Methodik und der Diskussion.

---

Unterschrift, Datum und Stempel des/der erstbetreuenden Hochschullehrers/in

---

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

## Lebenslauf

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



## Liste erfolgter Publikationen

Berenice Bergel hat bereits folgende Publikationen veröffentlicht:

### Publikation 1:

BERGEL, B., GEPPERT, T., BAÑUELOS MARCO, B., FRIEDERSDORFF, F., MÜLLER, D., KEMPF, C., LACHMANN, N. & LINGNAU, A. 2022. Pediatric Kidney Transplantation: Frameshift in Medical and Surgical Management. Does the Perioperative Setting Have an Impact on Transplant Outcome? A Single-Center Experience. *Front Surg*, 9, 881494, doi:10.3389/fsurg.2022.881494

### Publikation 2:

BAÑUELOS MARCO, B., BERGEL, B., GEPPERT, T., MÜLLER, D. & LINGNAU, A. 2022. Introducing a New Technique for Fascial Closure to Avoid Renal Allograft Compartment Syndrome in Pediatric Recipients: The Use of Tutoplast(®) Fascia Lata. *Front Surg*, 9, 840055, doi:10.3389/fsurg.2022.840055

## Danksagung

Mein großer Dank gilt insbesondere Frau PD Dr. med. Anja Lingnau und Herrn Prof. Dr. med. Dominik Müller. Sie haben mich ermutigt, unterstützt und mir die Möglichkeit eingeräumt eine Dissertation zu erstellen. Vielen Dank für die enorme Unterstützung, die aufgebrauchte Zeit, die konstruktive Kritik, die Korrekturen und den nötigen Praxisbezug während der gesamten Arbeit.

Anja, ich wüsste nicht, ob ich ohne dich jemals so weit gekommen wäre.

Ich möchte mich bei den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der KfH und der CFM Facility für die Unterstützung bei der Beschaffung der Akten aus den Archiven und Ambulanzen bedanken.

Bei Frau Hafermann möchte ich mich für die Unterstützung bei dem Erstellen der Statistik und der statistischen Beratung bedanken.

Für die Durchsicht, die konstruktive Kritik und das Korrekturlesen möchte ich Frau Andrea Spahrbier und Herrn Phillip Süss meinen verbindlichsten Dank ausdrücken.

Ich danke weiterhin meiner Familie und meinem Freund. Dass sie an mich geglaubt und mich ermutigt haben, auch wenn ich selbst zweifelte. Moni, vielen Dank für all die Blumen, Kuchen und Kaffees sowie die warmen, ehrlichen Worte.

Linnea, meiner Tochter, danke ich dafür, dass sie mir täglich vor Augen führt, dass es sich lohnt, für seine Ziele zu kämpfen.

# Statistische Bescheinigung



CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften

Charité | Campus Charité Mitte | 10117 Berlin

Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie (IBiKE)

Direktor: Prof. Dr. Frank Konietzke

Postanschrift:

Charitéplatz 1 | 10117 Berlin

Besucheranschrift:

Reinhardtstr. 58 | 10117 Berlin

Tel. +49 (0)30 450 562171  
frank.konietzke@charite.de  
<https://biometrie.charite.de/>



Name, Vorname: Bergel, Berenice  
Emailadresse: berenice.bergel@charite.de  
Matrikelnummer: 224169  
Promotionsbetreuerin: Dr. Anja Lingnau  
Promotionsinstitution / Klinik: Klinik für Urologie CVK -  
Abteilung für Kinderurologie und plastisch rekonstruktive  
Urologie

## Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass Frau Bergel Berenice innerhalb der Service Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBikE) bei mir eine statistische Beratung zu einem Promotionsvorhaben wahrgenommen hat. Folgende Beratungstermine wurden wahrgenommen:

- Termin 1: 08.07.2021
- Termin 2: 01.09.2021
- Termin 3: 11.03.2022

Folgende wesentliche Ratschläge hinsichtlich einer sinnvollen Auswertung und Interpretation der Daten wurden während der Beratung erteilt:

- Deskriptive Auswertung mit Hilfe von Table 1 und Boxplots.
- Chi-Quadrat Test für binäre Variablen und U-Tests für kontinuierliche Variablen.
- Eventuell logistische Regression zur Adjustierung von Alter unter Einhaltung der „EPV10“ Regel.

Diese Bescheinigung garantiert nicht die richtige Umsetzung der in der Beratung gemachten Vorschläge, die korrekte Durchführung der empfohlenen statistischen Verfahren und die richtige Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Verantwortung hierfür obliegt allein dem Promovierenden. Das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie übernimmt hierfür keine Haftung.

Datum: 17.05.2022

Name des Beraters/der Beraterin: Lorena Hafermann

Lorena  
Hafermann

Digital unterschrieben von  
Lorena Hafermann  
Datum: 2022.05.17  
16:56:14 +02'00'

Unterschrift Beraterin, Institutsstempel

UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN  
Institut für Biometrie und  
Klinische Epidemiologie  
Campus Charité Mitte  
Charitéplatz 1 | D-10117 Berlin  
Sitz: Reinhardtstr. 58