Aus der Klinik für Urologie

Der Medizinischen Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Einfluss von BMI - Mismatch - Kategorien auf das Outcome nach postmortaler Nierentransplantation

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

Mandy Hubatsch, geb. Mahn

aus Berlin

Datum der Promotion: 05.06.2016

Für meine Familie…

„ Wenn mir doch der Liebe Gott eine von den Russen - Nieren schenken wollte, die zu Austerlitz gefallen sind“ (Grumach, 1999)

Inhaltsverzeichnis

1 Zusammenfassung 1

2 Abstract 3

3 Einleitung 5

3.1 Nierentransplantation (NTX) 5

3.2 Geschichte der Nierentransplantation 6

3.3 Adipositas und Nierentransplantation 7

3.4 Adipositasparadoxon oder Reverse Epidemiologie 8

3.5 Einfluss von Übergewicht auf das Outcome nach Nierentransplantation 9

3.6 Fragestellungen 10

4 Material und Methoden 11

4.1 Datenerhebung 11

4.2 Patientenkollektiv 13

4.3 Präoperative Parameter 14

4.4 Intraoperative Parameter 14

4.5 Postoperative Parameter 14

4.6 Statistische Methoden 15

5 Ergebnisse 16

5.1 Patientencharakteristik der BMI - Kategorien 16

5.2 Demographische Daten der BMI - Kategorien 17

5.3 Vergleich von Outcomeparameter nach der Nierentransplantation in Abhängigkeit von den BMI - Kategorien 19

5.4 Kaplan - Meier - Analyse des Transplantatüberlebens nach BMI - Kategorien ... 20

5.5 Kaplan - Meier - Analyse des Empfängerüberlebens nach BMI - Kategorien 21

5.5.1 Univariate Untersuchung verschiedener Einflussfaktoren für das Transplantatoutcome 22

5.5.2 Multivariate Analyse verschiedener Einflussfaktoren für das Transplantatoutcome 24

5.6 Einfluss des BMI - Mismatches auf das Transplantatoutcome 25

5.7 Demographische Daten nach BMI - Mismatch - Kategorie 25

5.8 Vergleich von Outcomeparameter nach der Nierentransplantation in Abhängigkeit von der BMI - Mismatch - Kategorie 27

5.8.1 Kaplan - Meier - Analyse des Transplantatüberlebens nach BMI -Mismatch - Kategorie 28

5.8.2 Kaplan - Meier - Analyse des Empfängerüberleben nach BMI - Mismatch - Kategorie 29

6 Diskussion 31

6.1 Internationaler Vergleich der demographischen Daten 32

6.2 Internationaler Vergleich des Transplantatüberlebens 32

6.3 Einflussfaktoren auf das Transplantatoutcome nach postmortaler Nierentransplantation 33

6.3.1 Einfluss des Spenderalters auf das Outcome nach postmortaler Nierentransplantation 33

6.3.2 Verzögerte Transplantatfunktion nach postmortaler Nierentransplantation 33

6.3.3 Transplantatüberleben nach postmortaler Nierentransplantation 34

6.3.4 Empfängerüberleben nach postmortaler Nierentransplantation 35

6.4 Einfluss von BMI - Mismatch - Kategorien auf das Outcome nach postmortaler Nierentransplantation 36

6.5 Konsequenzen für die Praxis 37

7 Literaturverzeichnis.....38

8 Abkürzungsverzeichnis 48

9 Abbildungsverzeichnis 49

10 Tabellenverzeichnis.....50

11 Eidesstattliche Erklärung 51

12 Lebenslauf 52

13 Danksagung 53

1 Zusammenfassung

Einleitung: Die Nierentransplantation hat sich weltweit als Routineverfahren zur Therapie der chronischen Niereninsuffizienz entwickelt. Limitierend in Deutschland ist die Organknappheit, insbesondere bei postmortalen Spendern. In den letzten beiden Jahrzehnten hat sich die Anzahl adipöser Patienten auf der Warteliste für eine Nierentransplantation verdoppelt. Das Risiko für ein chronisches Transplantatversagen oder ein vorzeitiges Versterben mit einem noch funktionierenden Transplantat ist bei Patienten mit einem BMI von 34 - 36 kg / m² um den Faktor 1,3 erhöht. Viele Transplantationszentren betrachten eine bestehende Adipositas des Empfängers als einen signifikanten Risikofaktor. Bei der Lebendnierentransplantation konnte gezeigt werden, dass eine Anpassung des Spender - BMI an den Empfänger - BMI das Transplantatüberleben verbessert. In dieser vorliegenden Arbeit wurde untersucht, welchen Einfluss der Empfänger - BMI allein und das BMI - Mismatch zwischen Spender und Empfänger auf das Outcome nach postmortaler Nierentransplantation haben.

Methodik: Retrospektiv wurden Daten von 549 Empfänger analysiert, welche im Zeitraum von 2000 bis 2012 eine postmortale Nierentransplantation an der Charité Universitätsmedizin Campus Mitte erhalten haben. Zunächst wurde das Transplantatoutcome anhand folgender Empfänger - BMI - Kategorien untersucht: a) BMI < 25 kg / m² (n = 310), b) 25 - 30 kg / m² (n = 165) und c) ≥ 30 kg / m² (n = 74). In einem zweiten Schritt wurden Empfänger – Spender - Paare in zwei BMI - Mismatch - Kategorien eingeteilt: b) BMI - Mismatch < 4 kg / m² (n = 284) und ≥ 4 kg / m² (n = 265). Der Einfluss des BMI - Mismatch zwischen Spender und Empfänger wurde statistisch auf das Transplantatüberleben untersucht.

Ergebnisse: Innerhalb des 7 - jährigen Follow - up hatten Empfänger mit einem BMI ≥ 30 kg / m² ein tendenziell schlechteres Transplantatüberleben, als Empfänger mit einem BMI < 30 kg / m² (p = 0.151). Adipöse Empfänger (BMI ≥ 30 kg / m²) wiesen signifikant mehr verzögerte Transplantatfunktionen (p = 0.007) auf gegenüber Empfängern mit einem BMI von < 25 kg / m² und 25 - 30 kg / m². Bezüglich des Empfängerüberlebens nach fünf Jahren ergaben sich keine signifikanten Unterschiede (BMI 25 – 30 kg / m²: 85.3 % vs. BMI ≥ 30 kg / m²: 86.3 %, p = 0.088). Unsere multivariate Datenanalyse zeigte, dass ein BMI -

Mismatch zwischen Spender und Empfänger ein unabhängiger signifikanter Risikofaktor für ein verkürztes Transplantatüberleben ist. Empfänger in der BMI - Mismatch - Kategorie ≥ 4 kg / m² hatten nach sieben Jahren ein signifikant kürzeres Transplantatüberleben, als Empfänger in der BMI - Mismatch Kategorie < 4 kg / m² (0.82 vs. 0.89, $p = 0.027$). Der BMI - Mismatch zwischen Spender und Empfänger hatte keinen Einfluss auf das Empfängerüberleben ($p = 0.731$).

Schlussfolgerung: Unsere Studie legt nahe, dass Empfänger mit einem BMI ≥ 30 kg / m² ein gutes Transplantatoutcome haben. Übergewicht ist kein Grund einem Empfänger auf der Warteliste eine postmortale Nierentransplantation vorzuenthalten. Wir konnten zeigen, dass eine Anpassung des Spender - BMI an denjenigen des Empfängers das Transplantatüberleben günstig beeinflusst. Die postmortale Nierentransplantation innerhalb einer BMI - Mismatch - Kategorie < 4 kg / m² zwischen Spender und Empfänger sollte trotz Organknappheit angestrebt werden.

2 Abstract

Introduction: Kidney transplantation is a routine procedure for the treatment of chronic renal failure. The organ shortage presents the limiting factor especially from deceased donors. In the last two decades, the number of obese patients on the waiting list for a kidney transplantation has doubled. The risk of chronic graft failure or death with a functioning graft is increased in patients with a BMI of 34 - 36 kg / m² by a factor of 1.3. In many transplant centers recipient obesity is considered a significant risk factor. In this present study we analyzed the influence of the recipient BMI and the BMI - Mismatch - categories on recipient and graft outcomes after deceased donor kidney transplantation.

Methods: Data from 549 recipients of deceased donor kidney transplant at Charité University Hospital Campus Mitte between 2000 to 2012 were retrospectively reviewed. First we examined the transplant outcome based on the following categorized groups of recipient - BMI: a) BMI < 25 kg / m² (n = 310), b) 25 - 30 kg / m² (n = 165) und c) > 30 kg / m² (n = 74). Second we categorized to donor - recipients pairs according to the BMI Mismatch: a) < 4 kg / m² (n = 284) and b) ≥ 4 kg / m² (n = 265). The influence of donor - recipient BMI - Mismatch on graft survival was analyzed.

Results: Within the seven - years- follow up recipients with a BMI > 30 kg / m² tend to have higher rates of graft failure than patients with a BMI 30 kg / m² (p = 0.151). Obese patients (BMI > 30 kg / m²) had a significantly higher incidence of delayed graft function (p = 0.007). There were no statistically significant differences regrading 5 - year recipient survival (BMI 25 - 30 kg / m²: 85.3 % vs. BMI > 30 kg / m²: 86.3 %, p = 0.088). Multivariate Cox regression analysis showed that a BMI - Mismatch between deceased kidney donors and their recipients is an independent risk factor for reduced graft survival. Donor - recipient - pairs with a BMI - Mismatch ≥ 4 kg / m² had sifnificantly shorter graft survival after seven years (0.82 vs. 0.89, p = 0.027). On Kaplan - Meier analysis BMI - Mismatch does not influence recipient survival.

Conclusion: Our study suggests that a recipient BMI > 30 kg / m² is associated with acceptable graft survival following deceased donor kidney transplantation. Obese patient on the waiting list should not be denied a deceased donor kidney transplant.

We have shown that transplantation of a deceased kidney within a Donor - recipient BMI - Mismatch - category of < 4 kg / m² has beneficial graft outcomes.

3 Einleitung

3.1 Nierentransplantation (NTX)

Die Nierentransplantation hat sich nach mehr als ein halben Jahrhundert nach ihrer Einführung zu einem weltweit anerkannten und etablierten Routineverfahren zur Therapie der chronischen Niereninsuffizienz entwickelt (Dietrich et al, 2004). Zu den Einbußen der Leistungsfähigkeit, Lebensqualität, beruflicher und sozialer Integration kommen für Dialysepatienten noch die durch die dauerhaft schlechte Stoffwechsellage bedingten vielfältigen Folgeschäden hinzu (Thiel, 1991). Vergleicht man die Mortalität und die Kosten der Nierentransplantation mit jenen der chronischen Hämodialyse über Jahre, erweist sich die Transplantation um das ein Vielfaches günstiger und in Bezug auf die Reintegration in die Gesellschaft (Arbeitsfähigkeit) als vorteilhafter (Seiler et al, 2006). Limitierend in Deutschland ist die Organknappheit, insbesondere bei postmortalen Spendern (Evans et al, 1992). Aktuell stehen in Deutschland dem zunehmendem Bedarf an Organen, eine rückläufige Spenderzahl gegenüber, was die durchschnittliche Wartezeit auf ein Organ verlängert. Derzeit warten etwa 12.000 Patienten auf ein Spenderorgan, davon 8.000 Dialysepatienten auf eine Spenderniere. Ihre Zahl ist fast dreimal so hoch wie die der pro Jahr übertragenden Organe. Im Jahr 2014 wurden 1.508 Patienten transplantiert. Die durchschnittliche Wartezeit auf eine Transplantation beträgt zwischen fünf bis sechs Jahren. Von den insgesamt 58 Hauptdiagnosen für die Indikation zu einer Nierentransplantation 2011 in Deutschland machte die zystische Nierenerkrankung den größten Anteil aus (DSO, 2014). Durch die Nierentransplantation kann die Mortalität gesenkt werden, sodass die transplantierten Patienten ein verlängertes Überleben haben (Wolfe et al, 1999).

2014 DEUTSCHLAND

Indikationen für eine Nierentransplantation

DIE HÄUFIGSTEN ICD-10 HAUPTDIAGNOSEN (BEI NEUANMELDUNG) n=2.647

Q61	**Zystische Nierenkrankheit**	432
N03	**Chronisches nephritisches Syndrom**	412
N18	**Chronische Nierenkrankheit**	358
E10	**Primär insulinabhängiger Diabetes mellitus (Typ-1-Diabetes)**	269
I12	**Hypertensive Nierenkrankheit**	225
N04	**Nephrotisches Syndrom**	132
N28	**Sonstige Krankheiten der Niere und des Ureters, andernorts nicht klassifiziert**	96
N11	**Chronische tubulointerstitielle Nephritis**	79
N01	**Rapid-progressives nephritisches Syndrom**	43
E11	**Nicht primär insulinabhängiger Diabetes mellitus (Typ-2-Diabetes)**	42
		2.088

Bei einem Patienten sind mehrere Diagnosen möglich. Insgesamt: 64 Hauptdiagnosen bei 2.647 Fällen

Quelle: Eurotransplant DSO 96

Abbildung 1: Die häufigsten Indikationen für eine Nierentransplantation in Deutschland 2014 (DSO, 2015)

3.2 Geschichte der Nierentransplantation

Die erste erfolgreiche Nierentransplantation wurde zwischen eineiigen Zwillingen im Jahr 1954 durch Joseph Murray in Boston durchgeführt (Dietrich et al, 2004). Im Jahr 1964 erfolgte durch Brosig und Nagel in West - Berlin die erste langfristig erfolgreiche Transplantation einer 25 - jährigen Patientin, die eine Niere ihrer Mutter erhielt. Brosig und Nagel bezeichneten eine Überlebenszeit von ein bis zwei Jahren nach der Transplantation angesichts der damals fehlenden Alternativen als Gewinn und Erfolg. Es galt allerdings das Problem der Organabstoßung durch den Empfänger zu beheben (Dietrich et al, 2004). Zwischen 1950 und 1970 lag die 1 - Jahresüberlebensrate nach Nierenlebendspende zwischen 50 bis 60 Prozent (Dharnidharka, 2005). Durch die Entdeckung von Pilzkulturen (Cyclosporine) begann eine neue Ära der Transplantationsforschung. Mit der Einführung von Cyclosporin A 1981 und FK 506

1995 stehen heute leistungsfähige und relativ nebenwirkungsarme Immunsuppressiva zur Verfügung (Dietrich et al, 2004). Die 1 - Jahres - Überlebensrate konnte auf 80 - 90 Prozent verbessert werden (Pascual et al, 2003). Neben der Blutgruppe zwischen Spender und Empfänger war vor allem die Entdeckung des HLA - System (engl. Human Leukocyte Antigen - Systems) 1958 durch Dausset von Bedeutung für die Transplantationsmedizin. Das Immunsystem unterscheidet anhand des HLA - Systems spezifische, ererbte Merkmale zwischen Fremden und Eigenem Gewebe. Dieses ermöglichte die gezielte Auswahl von Spender und Empfänger und verminderte das Abstoßungsrisiko (Frei et al, 2001).

3.3 Adipositas und Nierentransplantation

Übergewicht und Adipositas gehören zu den größten Risikofaktoren für die Gesundheit und seelischen Wohlergehen der Menschen im 21. Jahrhundert. Vor allem für kardiovaskuläre Krankheiten als auch Diabetes mellitus wird das Erkrankungsrisiko durch Übergewicht und Adipositas maßgeblich erhöht (Benecke et al, 2003). Im Vergleich ist die Mortalität gegenüber der Normalbevölkerung dadurch erhöht (Kovesdy et al, 2010). Die Prävalenz der Adipositas hat seit 1980 um mehr als 75 Prozent zugenommen (Flegel et al, 1998). In den letzten beiden Jahrzehnten hat sich die Anzahl adipöser Patienten auf der Warteliste für eine Nierentransplantation verdoppelt. Ca. 60 Prozent, der Wartelistenpatienten sind übergewichtig. Dafür gibt es mehrere Gründe: 1) Diabetische Nephropathie, Ursache für ca. ein Drittel aller terminal niereninsuffizienten Patienten. 80 Prozent der Diabetiker sind übergewichtig (Boden et al, 2002); 2) Immer mehr ältere Patienten werden transplantiert. Diese Subgruppe hat ein erhöhtes Risiko für Adipositas (Veroux et al, 2012; Collins et al, 2005) ; 3) Urämie erhöht den Appetit, was zu einem erhöhten Körpergewicht führen kann (Collins et al, 2005); 4) Terminal niereninsuffiziente Patienten üben meist weniger körperliche Aktivität aus (Collins et al, 2005). Der Body Mass Index (BMI) klassifiziert das Übergewicht und die Adipositas. Die Bestimmung des BMI ist eine einfache Methode, um das Körpergewicht einzuschätzen, obwohl dieser Wert in seiner Aussagekraft eingeschränkt ist. Er sagt nichts über die Zusammensetzung und Verteilung des Körperfettes aus. Für genauere Angaben bedarf es weitere Messungen wie z.B. die Bestimmung des Taille - Hüfte - Verhältnisses oder des Körperfettanteils. Als

Normalgewicht wird ein BMI von 18.5 kg / m² bis 24.9 kg / m² verstanden. Übergewicht ist definiert als BMI zwischen 25 bis 29.9 kg / m², Adipositas Grad I als BMI ≥ 30 - 34.9 kg / m² (Deutsche Adipositasgemeinschaft für Adipositastherapie, 2010). Grad II ist definiert mit einem BMI ≥ 35 kg / m² und < 40 kg / m². Bei einem BMI ≥ 40 kg / m² spricht man von Adipositas Grad III. Dieser ist meist mit gravierenden Komorbiditäten assoziiert und operativ behandlungswürdig (Wirth, 2000).

Klassifikation	**BMI in kg / m²**	**Risiko für Begleiterkrankungen des Übergewichts**
Untergewicht	< 18.5	Niedrig
Normalgewicht	18.5 - 24.9	Durchschnittlich
Übergewicht	25.0 - 29.9	Gering erhöht
Adipositas Grad I	30.0 - 34.9	Erhöht
Adipositas Grad II	35.0 - 39.9	Hoch
Extreme Adipositas Grad III	≥ 40.0	Sehr hoch

Tabelle 1: WHO - Klassifikation von Übergewicht und Adipositas 2008 (Report of a WHO consultation. Obesity: preventing and managing the global epidemic 2008)

3.4 Adipositasparadoxon oder Reverse Epidemiologie

Adipositas ist mit einer Reihe von kardiovaskulären Erkrankungen verknüpft, was im Wesentlichen die Mortalität erhöht (Wirth, 2000). Ein höherer BMI hat paradoxerweise ein besseres Outcome bei Patienten mit einer chronischen Nierenerkrankung (Kovesdy et al, 2010). Um diesem Phänomen Rechnung zu tragen, wurde der Begriff der Reversen Epidemiologie, beziehungsweise bei Betrachtung des Risikofaktors Adipositas alleine das Adipositasparadoxon eingeführt (Dorner et al, 2010). Ein optimaler BMI in Bezug auf die Mortalität wurde mit 27 bis 30 kg / m². Ab einem BMI von 31 bis 32 kg / m² stieg die Mortalität jedoch wieder steil an. Ein BMI von unter

20 kg / m² bei Dialysepatienten ist mit einer verminderten Überlebensrate assoziiert (Dorner et al, 2010). Gewichtsverlust bei Dialysepatienten stellt sogar einen tödlichen Risikofaktor dar (Schold et al, 2007). Übergewichtige und adipöse Patienten scheinen zusätzlich höhere systemische Blutdruckwerte und die daraus resultierenden kardiovaskulären Ereignisse besser zu tolerieren, als normgewichtige Patienten (Dorner et al, 2010).

3.5 Einfluss von Übergewicht auf das Outcome nach Nierentransplantation

Adipositas kann einen negativen Einfluss auf das Transplantatoutcome haben. So können vermehrt perioperative Komplikationen auftreten. Eine verspätete Transplantatfunktion (DGF) und eine akute Abstoßungsreaktion bis hin zum Verlust des Transplantats können häufiger auftreten als bei normalgewichtigen Transplantatempfängern (Armstrong et al, 2005). Das Risiko für ein chronisches Transplantatversagen oder ein vorzeitiges Versterben mit einem noch funktionierenden Transplantat ist bei Patienten mit einem BMI von 34 - 36 kg / m² um den Faktor 1,3 erhöht (Meier - Kriesche et al, 2004). Bei begrenzt zur Verfügung stehenden Spenderorganen und einer wachsender Warteliste für eine Nierentransplantation gibt es Befürchtungen, dass Adipositas bei Empfängern einen negativen Effekt auf das Transplantat -, und Patientenüberleben hat (Cannon et al, 2013). Mehrere Studien konnten nachweisen, dass adipöse Empfänger ein erhöhtes Risiko für eine verzögerte Transplantatfunktion (engl. „ delayed graft function, DGF“) aufwiesen (Molnar et al, 2011; Doshi et al, 2011; Furriel et al, 2011; Chang et al, 2007; Marcen et al, 2007). Der Effekt von Adipositas bei Empfängern auf das Patienten -, und Transplantatüberleben zeigte diskrepante Ergebnisse. Kleinere Studien konnten keinen nachteiligen Effekt nachweisen (Gusukuma et al, 2014; Bennett et al, 2011; Abou - Jaoude et al, 2010). Währenddessen größere Studien einen signifikanten negativen Zusammenhang zwischen adipösen Empfängern und dem Patienten -, und Transplantatüberleben aufzeigen (Cannon et al, 2013; Chang et al, 2007; Meier - Kriesche et al, 2002). Erstmals 2011 wurde der Einfluss von einem BMI - Mismatch zwischen Spender und Empfänger auf das Transplantatoutcome nach Lebendnierentransplantation durch Lin et al. untersucht. Es zeigte sich dabei, dass ein BMI - Mismatch zwischen Spender und Empfänger mit einem erhöhten Transplantatverlust assoziiert ist (Lin et al, 2011). Viele

Transplantationszentren betrachten eine bestehende Adipositas als einen signifikanten Risikofaktor und lehnen es ab, adipöse Patienten für eine Nierentransplantation zu evaluieren (Halme et al, 1995). Dennoch profitieren selbst adipöse Patienten mit einem Body Mass Index über 30 kg / m², trotz des erhöhten perioperativen Risikos, von einer Nierentransplantation. Die Auswahl von Patienten, bei denen ein gutes Outcome wahrscheinlich ist, spielt daher eine wichtige Rolle (Kovesdy et al, 2010).

3.6 Fragestellungen

Aufgrund der postmortalen Spenderknappheit und der steigenden Patientenzahl auf der Warteliste ist eine Optimierung der Organvergabe anzustreben. Viele Transplantationszentren betrachten eine bestehende Adipositas des Empfängers als signifikanten Risikofaktor und lehnen es ab, adipöse Patienten für eine Nierentransplantation zu evaluieren. Bei einer zunehmenden Prävalenz von Adipositas sowohl von Empfängern als auch von Spendern, soll in einer retrospektiven Untersuchung überprüft werden, welchen Einfluss ein BMI - Mismatch zwischen Spender und Empfänger auf das Empfänger -, und Transplantatüberleben hat. Zudem sollen weitere Risikofaktoren erfasst werden, die das Transplantatoutcome beeinflussen können. Im Rahmen dieser Arbeit soll eine Risikostratifizierung durchgeführt werden, damit auch adipöse Patienten langfristig von einer postmortalen Nierentransplantation profitieren können.

4 Material und Methoden

4.1 Datenerhebung

Im Rahmen dieser vorliegenden Arbeit wurden retrospektiv 549 erwachsene Empfänger einer postmortal gespendeten Niere retrospektiv evaluiert. Der Untersuchungszeitraum umfasste Januar 2000 bis Mai 2012. Hierzu wurde die elektronische Nierentransplantationsdatenbank T - Base 2 der Charité Universitätsmedizin Campus Mitte herangezogen. T - Base 2 ist eine gemeinsame Entwicklung der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie am Campus Charité Mitte und Eurotransplant (Schröter et al, 2000). Die Patienten sind in T - Base 2 alphabetisch sortiert, können aber auch durch eine Suchfunktion gefunden werden. In der Übersicht können präoperativ die medizinischen Daten der Empfänger abgerufen werden.

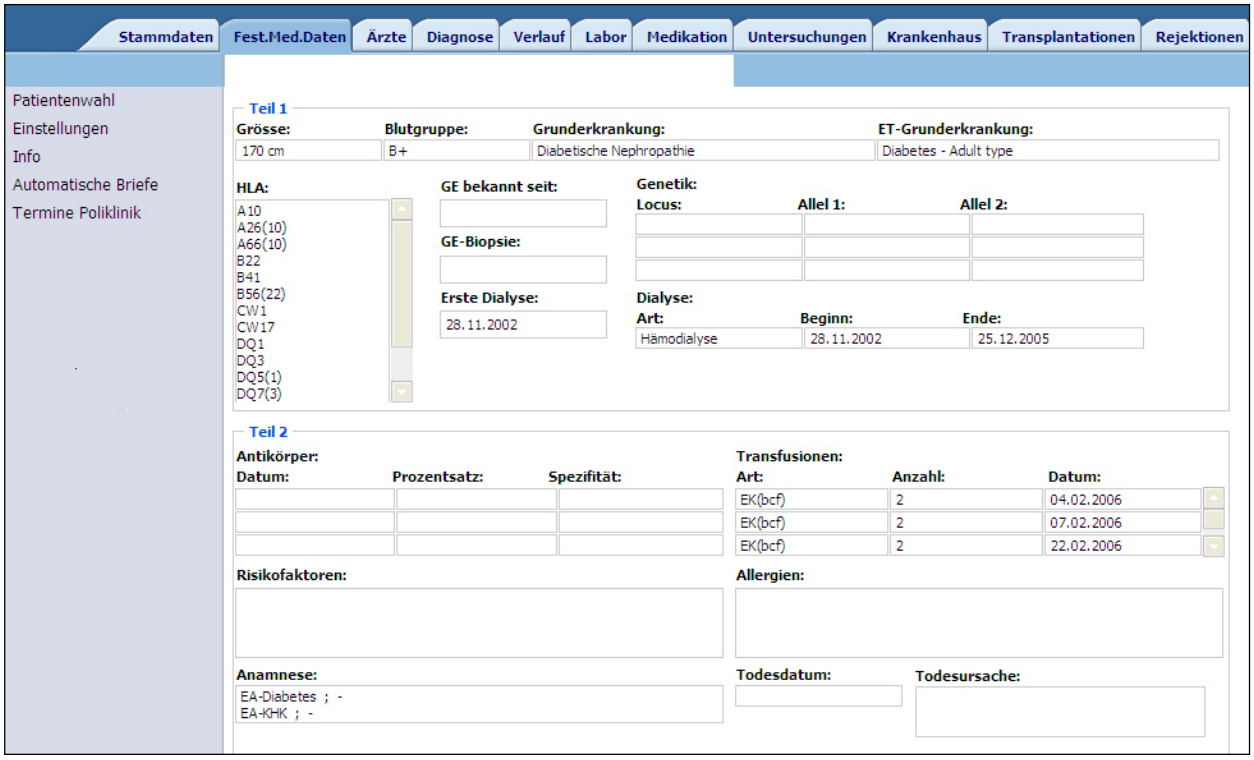

Abbildung 2: Medizinische Daten in T - Base 2

Des Weiteren sind die medizinischen Daten und der bisherige Behandlungsverlauf chronologisch abrufbar.

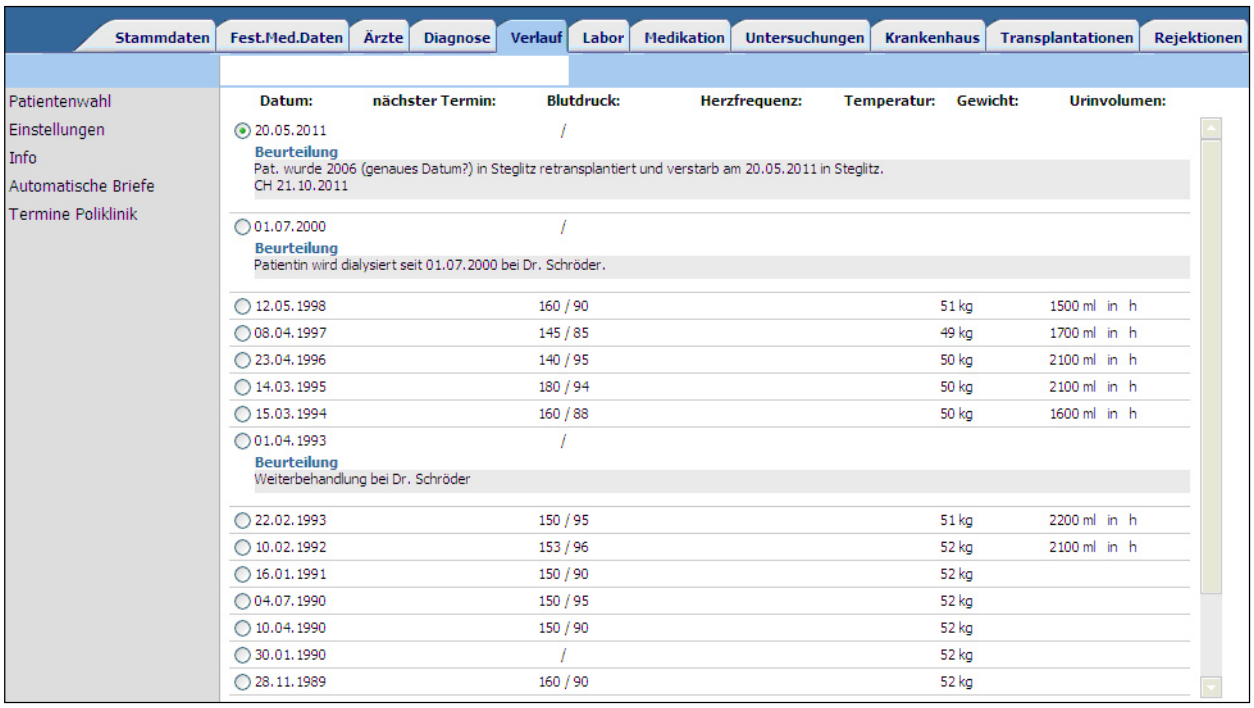

Abbildung 3: Verlauf in T - Base 2

Nach der Nierentransplantation kann anhand von graphischen Darstellungen das Outcome der Transplantation dargestellt werden. Dafür können die laborchemisch relevanten Parameter separat betrachtet werden. Die Basisdaten vom Spender sind ebenfalls über T - Base 2 aufrufbar.

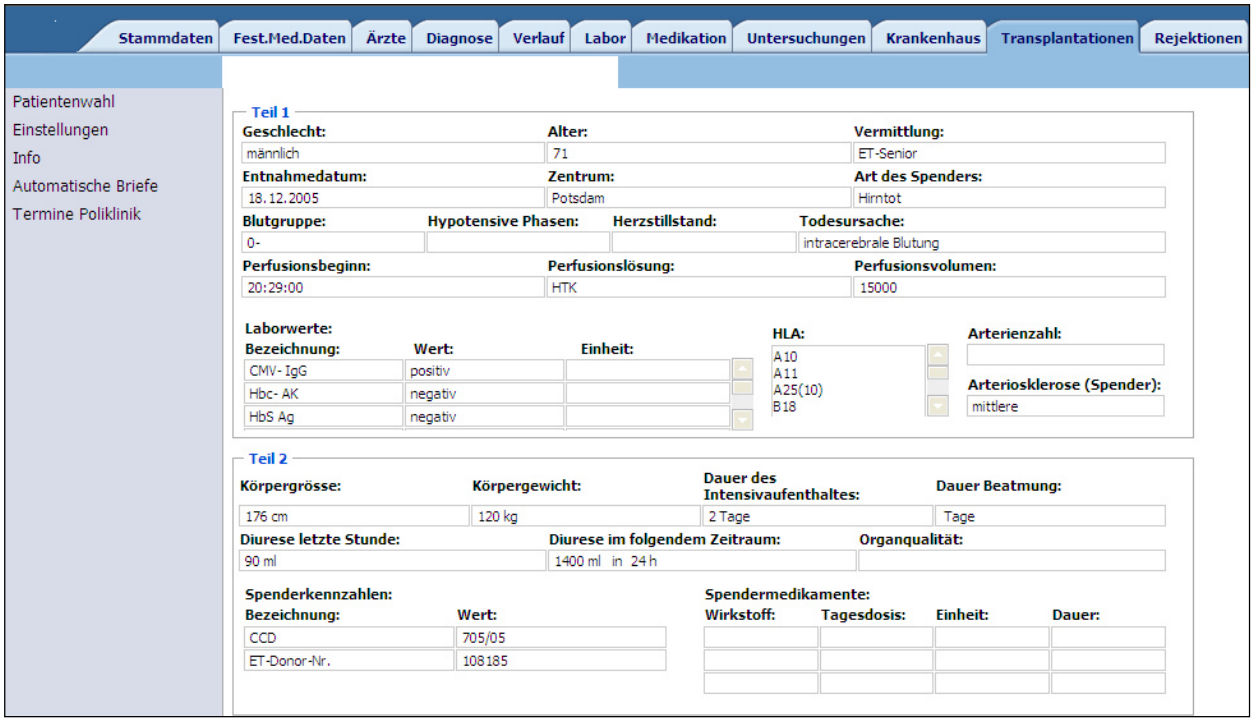

Abbildung 4: Spenderdaten in T - Base 2

Erweiterte Daten des Spenders konnten über die Eurotransplant (ET) - Nummer bei http://www.donordata.eu von Eurotransplant akquiriert werden. Die für die Fragestellung der Arbeit relevanten Parameter wurden in Excel Tabellen extrahiert.

4.2 Patientenkollektiv

Es wurden nur Empfänger eingeschlossen, die älter als 18 Jahre waren und eine postmortal gespendete Niere im Zeitraum von Januar 2000 bis Mai 2012 an der Universitätsmedizin der Charité Campus Mitte erhalten haben, unabhängig von der Anzahl der Vortransplantationen. Es konnten 549 Patienten eingeschlossen werden. Zunächst wurden die demographischen Daten und das Transplantat -, und Empfänger - überleben abhängig vom BMI in drei Untergruppen untersucht: a) BMI < 25 kg / m² (n = 310), b) BMI: 25 - 30 kg / m² (n = 165), c) BMI > 30 kg / m² (n = 74). Anschließend erfolgte eine Einteilung in zwei Untergruppen abhängig vom gerundeten medianen BMI - Mismatch zwischen Spender und Empfänger: a) BMI < 4 kg / m² (n = 265), b) ≥ 4 kg / m² (n = 284), welche ebenfalls auf das Transplantat -, und Empfängerüberleben untersucht wurden. Im September 2014 wurde die Erhebung

der Daten und die Erfassung des Follow - up beendet. Die Spenderdaten des Gesamtkollektivs (n = 549) wurden betrachtet.

4.3 Präoperative Parameter

Vor der Transplantation wurden von allen Empfängern (n = 549) Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht, BMI, Grunderkrankung, Dialyseart und - zeitraum sowie vorherige Transplantationen erhoben. Von den Spendern (n = 549) wurden Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht erfasst und der BMI ermittelt. Die Todesursache konnte dem ET - Report entnommen werden und wurde analog der DSO - Kategorisierung (Deutsche Stiftung Organtransplantation) in nicht traumatische (intrakranielle Blutung, Hirninfarkt, ischämisch - hypoxischer Hirnschaden und andere Ursachen) sowie traumatische Ursachen (Schädel - Hirn - Trauma) eingeteilt.

4.4 Intraoperative Parameter

Von der Empfängergruppe (n = 549) wurden peri - und intraoperative Daten wie die Operationsdauer sowie die kalte Ischämiezeit erhoben. Dabei wurde die kalte Ischämiezeit (KIZ) als Zeitraum zwischen Beginn der kalten Perfusion des Spenderkreislaufs (entsprechend ET - Protokoll) bis zum Beginn der Gefäß - anastomose zwischen Spenderorgan und Empfänger definiert.

4.5 Postoperative Parameter

Postoperativ wurde unterschieden zwischen einer Primärfunktion (= Sofortfunktion des Transplantats ohne Dialyse) und einer verzögerten Transplantatfunktion (= Delayed graft function, DGF), bei der innerhalb von sieben Tagen nach der Transplantation eine Dialyse notwendig war. Es wurden die Kreatininwerte im Follow - up erfasst. Des Weiteren wurde das Transplantat -, und Empfängerüberleben beobachtet. Mit Hilfe der univariaten Analyse konnte der Zusammenhang zwischen Risikofaktoren und dem Transplantatüberleben analysiert werden. Zusätzlich wurde eine multivariate Analyse durchgeführt, um die Unabhängigkeit der einzelnen Faktoren zu gewährleisten. Als Endpunkt wurde sowohl für die univariate als auch für die multivariaten Analyse das Transplantatversagen gewählt.

4.6 Statistische Methoden

Es handelt sich einerseits um eine deskriptive Statistik und zum anderen um eine vergleichende Statistik. Die Auswertung und Berechnung der erhobenen Daten erfolgte mit Hilfe der Software IBM® SPSS ® Statistics Version 22.0.0.0. für Windows (IBM Deutschland GmbH, Deutschland). Für die ausgewerteten Parameter wurden Durchschnitt und Standabweichung (SD) ermittelt. Im Falle einer nicht - parametrischen Verteilung wurde der Median und der sogenannte Quartilsabstand (ICQ) angegeben. Unterschiede wurden, wenn anwendbar unter Verwendung des Log - Rank - Test, Chi - Quadrat - Test, ANOVA und T - Test für unabhängige Stichproben mit normaler Verteilung analysiert. Im Falle von schiefen Variablen wurde der Kruskal - Wallis - Test sowie der Mann - Whitney - U - Test zur Berechnung benutzt. Das Transplantat -, und Empfängerüberleben wurden nach einem, drei, fünf und sieben Jahren mittels Kaplan - Meier - Methode kalkuliert und mittels Log - Rank - Test auf Signifikanz untersucht. Für univariate und multivariate Analysen wurde das Regressionsmodel nach Cox verwendet. Die Irrtumswahrscheinlichkeit (Signifikanzniveau) wurde auf $p < 0.05$ gesetzt.

5 Ergebnisse

5.1 Patientencharakteristik der BMI - Kategorien

In dieser Studie wurden 549 Patienten eingeschlossen, die im Zeitraum zwischen Januar 2000 und Mai 2012 an der Universitätsmedizin Berlin, Charité Campus Mitte postmortal nierentransplantiert wurden. In der vorliegenden Arbeit sollte der Einfluss des Spender - und Empfänger - BMI auf das Outcome nach einer Nierentransplantation untersucht werden. Dafür wurden der BMI von den Empfängern und der Spender ermittelt und in Kategorien eingeteilt. Hierbei lag der Mittelwert der Empfänger bei 24.84 kg / m², der Spender bei 26.28 kg / m². In unserer Studie hatte kein Empfänger einen BMI ≥ 40 kg / m². Allerdings hatten 8 Spender einen BMI ≥ 40 kg / m². In Tabelle 2 wird die Verteilung des BMI unseres Kollektivs anhand der für diese Arbeit verwendeten Kategorien dargestellt.

BMI in kg/m²	**Empfänger n (%)**	**Spender n (%)**
< 25 kg/m²	310 (56.5)	210 (38.2)
25 - 30 kg/m²	165 (30.0)	263 (47.9)
> 30 kg/m²	74 (13.5)	76 (13.9)

Tabelle 2: BMI der Empfänger in Kategorien

5.2 Demographische Daten der BMI - Kategorien

Die demographischen Daten der Empfänger und Spender abhängig vom Empfänger - BMI sind in der Tabelle 3 zusammengefasst. Passend zur Kategorisierung zeigen sich signifikante Unterschiede der Empfänger in der Größe ($p = 0.005$), im Gewicht (< 0.001) und konsekutiv im BMI ($p < 0.001$). Weitere signifikante Unterschiede lassen sich in der Verteilung des Geschlechts, des Alters, der Grunderkrankungen, der Anzahl der vorherigen Transplantationen sowie der Todesart des Spenders nicht nachweisen. Auch wenn der BMI des Spenders in den Gruppen keinen signifikanten Unterschied aufweist, zeigt sich im BMI - Mismatch zwischen Spender und Empfänger ein signifikanter Unterschied ($p < 0.001$).

	BMI < 25 kg/m² n = 310	**BMI 25 - 30 kg/m² n = 165**	**BMI > 30 kg/m² n = 74**	**p**
Mittlere Größe Empfänger, cm (SD)	169 (10)	172 (9)	169 (9)	**0.005**
Mittleres Gewicht Empfänger, kg (SD)	63 (10)	81 (10)	93 (11)	**<0.001**
Mittlerer BMI Empfänger, kg/m² (SD)	22 (2)	27 (1)	33 (2)	**<0.001**
Mittlere Größe Spender, cm (SD)	1.73 (9)	173 (9)	173 (9)	0.993
Mittleres Gewicht Spender, kg (SD)	79 (15)	80 (15)	77 (15)	0.298
Mittlerer BMI Spender, kg/m² (IQR)	26 (24-28)	26 (23-28)	25 (23-28)	0.264
Mittlerer Spender- Empfänger BMI - Mismatch, kg/m² (IQR)	3.8 (1.6-6.6)	2.8 (1.1-5.1)	7.7 (5.2-10.0)	**<0.001**
Anzahl des männlichen Geschlechts Empfänger, n	170 (55)	114 (69)	38 (51)	**0.004**
Mittleres Empfängeralter, Jahre (SD)	52 (13)	56 (13)	57 (11)	**0.001**
Anzahl des männlichen Geschlechts Spender, n	159 (51)	92 (56)	39 (53)	0.656
Mittleres Spenderalter, Jahre (SD)	53 (16)	56 (15)	57 (15)	0.058
Dialysedauer (Monate)	61 (32)	59 (29)	56 (32)	0.446
Grund der terminalen Niereninsuffizienz				
Glomerulonephritiden (%)	112 (36.1)	56 (33.9)	19 (25.7)	**0.009**
Polyzystische Nierenerkrankung (%)	47 (15.2)	24 (14.5)	10 (13.5)	
Arterielle Hypertonie (%)	21 (6.8)	18 (10.9)	11 (14.9)	
Diabetes mellitus II (%)	11 (3.5)	16 (9.7)	11 (14.9)	
Andere (%)	73 (23.5)	28 (17.0)	13 (17.6)	
Nicht bekannte Ursache (%)	46 (14.8)	23 (13.9)	10 (13.5)	
Dialyseart				
Hämodialyse, n	283 (91)	157 (5)	71 (96)	0.425
Peritonealdialyse, n	25 (8)	7 (4)	3 (4)	
Präemptive Transplantation, n	2 (0.6)	1 (0.6)	0 (0)	
Mittlere kalte Ischämiezeit, Stunden (IQR)	12 (8-15)	11 (8-15)	10 (8-14)	0.079
Vorherige Transplantation 0, n	255 (82)	151 (92)	69 (93)	**0.015**
Vorherige Transplantation 1, n	50 (16)	14 (9)	5 (7)	
Vorherige Transplantation 2, n	5 (2)	0 (0)	0 (0)	
Mittlere HLA-Mismatche (IQR)	3 (1-4)	3 (1-4)	3 (2-4)	0.559
Grund des Todes des Spenders, traumatisch bedingt				
Hirnblutung (%)	185 (59.7)	94 (57.0)	41 (55,4)	0.379
Hirninfarkt (%)	8 (2.6)	7 (4.2)	3 (4.1)	
Ischämisch - hypoxischer Hirnschaden (%)	55 (17.7)	29 (17,6)	13 (17.6)	
Andere	23 (7.5)	8 (4.8)	7 (9.5)	
Grund des Todes, nicht - traumatisch bedingt				
Schädel - Hirn - Trauma (%)	39 (12.6)	27 (16.4)	10 (13.5)	

Tabelle 3: Demographische Daten der BMI - Kategorien

5.3 Vergleich von Outcomeparameter nach der Nierentransplantation in Abhängigkeit von den BMI - Kategorien

Das durchschnittliche gruppenübergreifende Follow - up beträgt 6.4 Jahre. Der Parameter verzögerte Transplantatfunktion zeigt einen statistischen Unterschied ($p = 0.007$) zu Ungunsten der adipösen Patienten (BMI > 30 kg / m²). Die übrigen Outcomeparameter weisen keine signifikanten Unterschiede auf. Die durchschnittliche Krankenhausverweildauer nach Nierentransplantation liegt bei 16 Tagen. Bei 79 Empfängern kam es während des Beobachtungszeitraums zu einem Transplantatverlust, 116 Empfänger verstarben. Tabelle 4 zeigt einen Überblick über die Outcomeparameter gemäß der BMI - Kategorien.

	BMI < 25 kg/m² **n = 310**	**BMI 25 - 30 kg/m²** **n = 165**	**BMI > 30 kg/m²** **n = 74**	**p**
Operationsdauer, min (SD)	237 (63)	242 (689)	250 (68)	0.278
Krankenhausverweildauer, Tage (IQR)	16 (13-22)	16 (13-22)	19 (14-25)	0.063
Follow up, Jahre (SD)	6.7 (3.3)	5.9 (3.2)	6.1 (3.1)	0.340
Verzögerte Transplantatfunktion, n (%)	88 (28)	53 (32)	33 (45)	**0.007**
Kreatinin nach 1 Jahr, mg/dl (IQR) n = 538	1.5 (1.1-1.9)	1.7 (1.3-2.1)	1.8 (1.3-2.3)	0.167
Kreatinin nach 3 Jahren, mg/dl (IQR) n = 446	1.5 (1.2-1.9)	1.7 (1.3-2.1)	1.6 (1.3-2.2)	0.103
Kreatinin nach 5 Jahren, mg/dl (IQR) n = 312	1.5 (1.3-2.0)	1.7 (1.3-2.3)	1.9 (1.2-2.2)	0.915
Transplantatverlust während des Follow up, (%)	45 (15)	19 (12)	15 (20)	0.201
Tod während des Follow up, (%)	60 (19)	41 (25)	15 (20)	0.383

Tabelle 4: Outcomeparameter der BMI - Kategorien

5.4 Kaplan - Meier - Analyse des Transplantatüberlebens nach BMI - Kategorien

Empfänger mit einem BMI > 30 kg / m² hatten eine tendenziell ein schlechteres Transplantatüberleben als Empfänger mit einem BMI < 30 kg / m² (nach 7 Jahren 13.7 % vs. 21.5%, p = 0.151). In der Tabelle 5 werden die Patienten, die zu einem bestimmten Zeitpunkt noch lebten (engl. = patients at risk) nach BMI - Kategorien tabellarisch dargestellt. Tabelle 6 und Abbildung 5 zeigen das Transplantatüberleben nach BMI - Kategorien. Die Kaplan - Meier - Analyse zeigt keinen signifikanten Unterschied des Transplantatüberlebens.

Zeit (Jahre)	**0**	**1**	**3**	**5**	**7**
Patients at risk (n)	549	526	436	306	199
BMI < 25 kg/m²	289	280	245	182	130
BMI 25 - 30 kg/m²	197	186	147	98	56
BMI > 30 kg/m²	63	60	44	26	13

Tabelle 5: Patients at risk nach BMI - Kategorien

	Nach 1 Jahr (%)	**Nach 3 Jahren (%)**	**Nach 5 Jahren (%)**	**Nach 7 Jahren (%)**	**p**
BMI < 25 kg/m², n= 310	98.7	95.3	91.5	86.3	0.151
BMI 25 - 30 kg/m², n= 165	98.2	92.8	89.0	86.4	
BMI > 30 kg/m², n= 74	95.5	85.9	81.7	78.5	

Tabelle 6: Transplantatüberleben nach 1, 3, 5 und 7 Jahren nach BMI - Kategorien

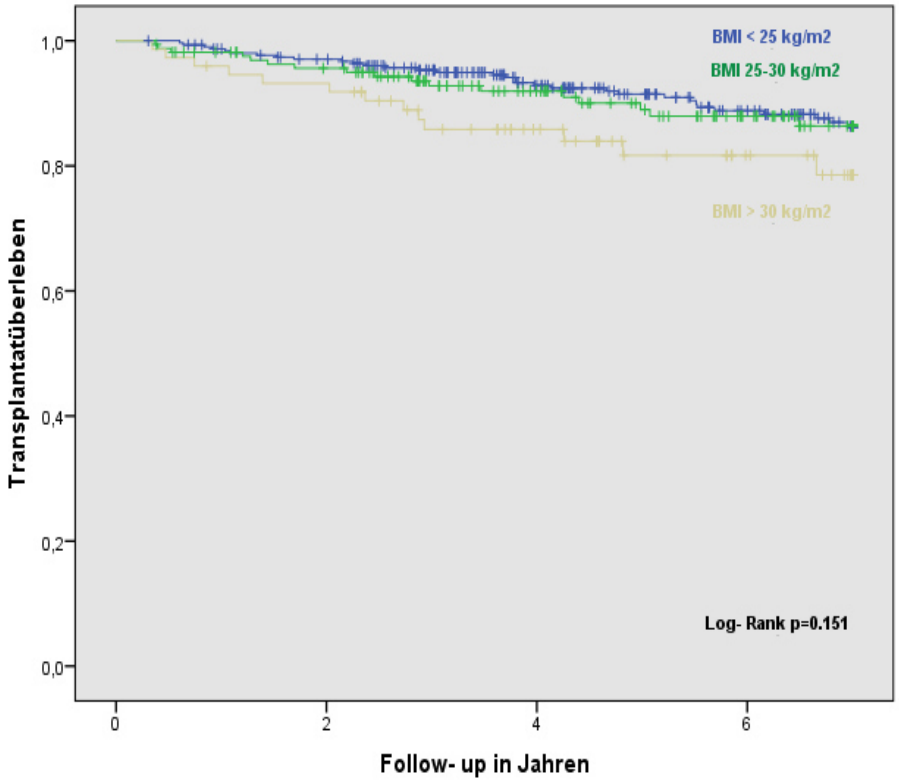

Abbildung 5: Transplantatüberleben nach Kaplan - Meier der BMI - Kategorien

5.5 Kaplan - Meier- Analyse des Empfängerüberlebens nach BMI - Kategorien

Mit Hilfe des Log - Rank - Testes zeigt sich hinsichtlich des Empfängerüberlebens kein signifikanter Unterschied zwischen den BMI - Kategorien ($p = 0.088$). Das 1 - Jahres - Empfängerüberleben liegt bei 97.7 % (BMI < 25 kg / m²), 96.4 % (BMI 25 - 30 kg / m²) und 95.9 % (BMI > 30 kg / m²). Tabelle 7 und Abbildung 6 zeigen das Empfängerüberleben nach BMI - Kategorie während des Follow - up. Die Zeit ist in Jahren angegeben.

	Nach 1 Jahr (%)	Nach 3 Jahren (%)	Nach 5 Jahren (%)	Nach 7 Jahren (%)	p
BMI < 25 kg/m², n= 310	97.7	92.5	87.6	84.6	0.088
BMI 25 - 30 kg/m², n= 165	96.4	90.7	85.3	72.1	
BMI > 30 kg/m², n= 74	95.9	94.6	86.3	79.1	

Tabelle 7: Empfängerüberleben nach 1, 3, 5 und 7 Jahren der BMI - Kategorien

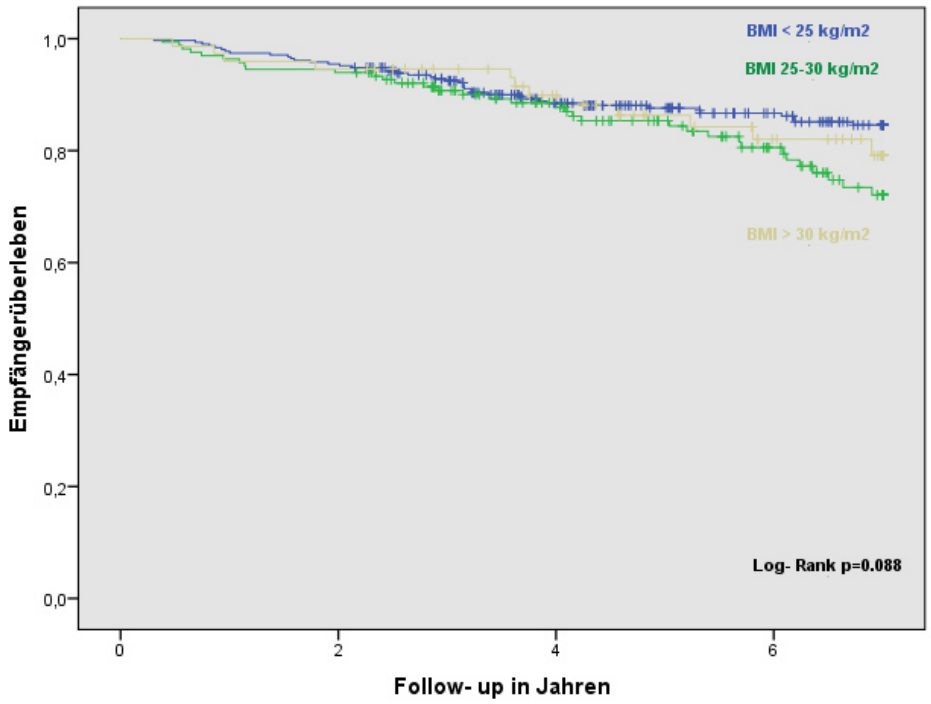

Abbildung 6: Empfängerüberleben nach Kaplan - Meier der BMI - Kategorien

5.5.1 Univariate Untersuchung verschiedener Einflussfaktoren für das Transplantatoutcome

In unserem Kollektiv (549 Patienten) kam es während des Follow - up bei 79 Empfängern zu einem Transplantatverlust. In folgenden Untersuchungen wurde der Transplantatverlust als Endpunkt gewählt. Verschiedene Spender -, und Empfänger - parameter wurden hinsichtlich ihrer Assoziation mit einem verkürzten Transplantatüberleben univariat analysiert. Dabei zeigt sich, dass neben einem hohen Empfänger BMI, einem hohen Spenderalter und mehreren HLA - Mismatches auch ein

BMI - Mismatch zwischen Spender und Empfänger signifikant mit einem schlechteren Transplantatüberleben assoziiert sind. Tabelle 8 und Abbildung 7 zeigen die Faktoren, die mit einem verkürzten Transplantatüberleben assoziiert sind (univariate Analyse).

Univariate Analyse		
Faktor	**HR (95% CI)**	**p**
Empfänger Größe pro 1 cm Inkrement	0.99 (0.97-1.01)	0.361
Empfänger Gewicht pro 1 kg Inkrement	1.01 (0.99-1.02)	0.383
Empfänger BMI pro 1 kg / m² Inkrement	1.05 (1.00-1.10)	**0.050**
Empfängeralter pro 1 Jahr Inkrement	1.01 (0.99-1.02)	0.592
Dialysezeit vor NTX pro 1 Monat Inkrement	0.99 (0.99-1.00)	0.099
Transplantationsanzahl pro 1 Inkrement	1.02 (0.59-1.76)	0.944
Spender Größe pro 1 cm Inkrement	0.99 (0.97-1.02)	0.646
Spender Gewicht pro 1 kg Inkrement	1.01 (0.99-1.02)	0.499
Spender BMI pro 1 kg / m² Inkrement	1.02 (0.97-1.07)	0.393
Spenderalter pro 1 Jahr Inkrement	1.04 (1.02-1.05)	**<0.001**
HLA - Mismatch pro 1 Inkrement	1.24 (1.08-1.41)	**0.002**
Kalte Ischämiezeit pro 1 h Inkrement	0.97 (0.93-1.02)	0.204
Δ BMI pro 1 kg / m² Inkrement	1.07 (1.02-1.12)	**0.002**
Verzögerte Transplantatfunktion	1.20 (0.75-1.93)	0.440

Tabelle 8: Univariate Cox - Regressionsanalyse

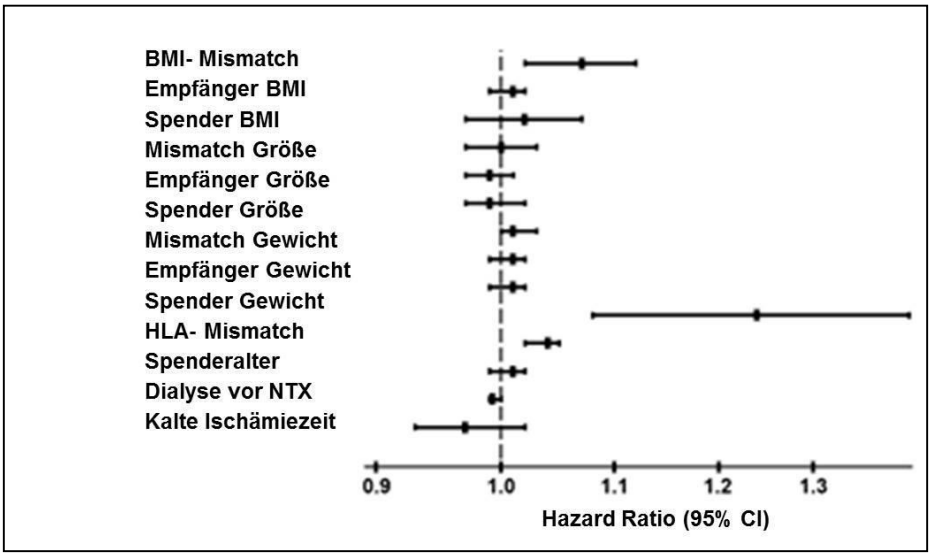

Abbildung 7: Parameter, die mit einem Transplantatverlust assoziiert sind (univariate Analyse)

5.5.2 Multivariate Analyse verschiedener Einflussfaktoren für das Transplantatoutcome

Nachdem bereits durch die univariate Untersuchung mit einem verkürzten Transplantatüberleben assoziierte Faktoren ermittelt wurden, soll die multivariante Untersuchung diese Assoziation bestätigen und die Unabhängigkeit dieser Faktoren beweisen. Adjustiert wurde für alle in Tabelle 8 genannten Faktoren, sowie für den BMI des Spenders, kalte Ischämiezeit, Spendergröße, Empfängergröße, Empfängergeschlecht und die Anzahl der vorherigen Transplantationen. Der Spender - BMI - Mismatch konnte als signifikanter unabhängiger Risikofaktor für ein schlechtes Transplantatüberleben ermittelt werden. Darüber hinaus bestätigten sich als unabhängige Risikofaktoren für ein verkürztes Transplantatüberleben das hohe Spenderalter sowie ein hoher BMI des Empfängers. Das HLA - Mismatch erreichte in dieser Analyse nicht das Signifikanzniveau. Ein hohes Empfängeralter ging mit weniger Transplantatverlusten einher. Tabelle 9 zeigt die multivariate Cox - Regressionsanalyse nach Adjustierung der genannten Faktoren.

Multivariate Analyse		
Faktor	**HR (95 % CI)**	**p**
BMI - Mismatch pro 1 kg/m² Inkrement	1.06 (1.02-1.07)	**0.009**
Spenderalter pro 1Jahr Inkrement	1.05 (1.03-1.07)	**<0.001**
HLA - Mismatch per 1 Inkrement	1.16 (0.99-1.35)	0.063
Empfängeralter per 1 Jahr Inkrement	0.97 (0.95-0.99)	**0.002**
BMI des Empfängers	1.05 (1.00-1.10)	**0.046**

Tabelle 9: Multivariate Cox- Regressionsanalyse

5.6 Einfluss des BMI - Mismatches auf das Transplantatoutcome

Unsere Daten zeigen, dass ein BMI - Mismatch zwischen Spender und Empfänger als ein unabhängiger Risikofaktor für ein verschlechtertes Transplantatüberleben zu werten ist. Das BMI - Mismatch ist definiert, als Ungleichgewicht des Spender - BMI und dem Empfänger - BMI. Im nächsten Teil der Arbeit wird daher der Einfluss des BMI - Mismatch zwischen Spender und Empfänger auf Outcomeparameter genauer untersucht. Das Gesamtkollektiv wird dafür in zwei Gruppen anhand des gerundeten medianen BMI - Mismatches < 4 kg / m² (n = 265) bzw. ≥ 4 kg / m² (n = 284) kategorisiert. Der gerundete Median der BMI - Differenz in unserem Kollektiv liegt bei 4 kg / m² und wurde als Cut - off gewählt. 284 (51.7 %) Spender - Empfänger - Paare hatten einen BMI - Mismatch < 4 kg / m².

5.7 Demographische Daten nach BMI - Mismatch - Kategorie

Die demographischen Daten der Empfänger und Spender abhängig von den BMI - Mismatch - Kategorien sind der Tabelle 10 zu entnehmen. Die Untergruppe (n = 265) mit einem BMI - Mismatch zwischen Spender und Empfänger ≥ 4 kg / m² zeigt im Durchschnitt eine geringere Körpergröße des Spenders und ein höheres Spendergewicht. Konsekutiv ist der mittlere BMI in dieser Mismatch - Gruppe signifikant höher, als in der Mismatch - Kategorie < 4 kg / m² ($p < 0.001$). Beim mittleren BMI - Mismatch zeigt sich ein statistischer Unterschied zwischen den Beiden zu untersuchenden Mismatch - Kategorien ($p < 0.001$).

	Alle n = 549	**BMI - Mismatch < 4 kg/m² n = 284**	**BMI - Mismatch ≥ 4 kg/m² n = 265**	**p**
Mittlere Größe Empfänger, cm (SD)	170.1 (9.7)	170.2 (9.5)	170.0 (9.9)	0.811
Mittleres Gewicht Empfänger, kg (SD)	72.4 (15.2)	71.9 (12.2)	73.1 (17.9)	0.355
Mittlerer BMI Empfänger, kg/m² (SD)	22.9 (4.3)	24.7 (3.0)	25.2 (5.4)	0.210
Mittlere Größe Spender, cm (SD)	172.8 (9.1)	173.6 (9.0)	172.0 (9.1)	**0.048**
Mittleres Gewicht Spender, kg (SD)	78.9 (15.1)	75.6 (11.3)	82.3 (17.7)	**<0.001**
Mittlerer BMI Spender, kg/m² (IQR)	25.7 (23.6-27.8)	24.7 (23.4-26.3)	26.6 (24.2-29.6)	**<0.001**
Mittlerer Spender- Empfänger BMI - Mismatch, kg/m² (IQR)	3.8 (1.7-6.8)	1.8 (0.8-2.8)	6.9 (5.4-9.6)	**<0.001**
Anzahl des männlichen Geschlechts Empfänger, n	322 (58.7)	170 (59.9)	152 (57.4)	0.603
Mittleres Empfängeralter, Jahre (SD)	53.4 (13.1)	53.9 (12.7)	52.4 (13.6)	0.914
Anzahl des männlichen Geschlechts Spender, n	290 (52.8)	158 (55.6)	132 (59.8)	0.199
Mittleres Spenderalter, Jahre (SD)	54.4 (15.5)	53.5 (16.7)	55.3 (14.2)	0.152
Dialysedauer (Monate)	60.0 (31.4)	61.9 (30.4)	58.1 (32.5)	0.155
Grund der terminalen Niereninsuffizienz				
Glomerulonephritiden (%)	187 (34.1)	96 (33.8)	91 (34.3)	0.987
Polyzystische Nierenerkrankung (%)	81 (14.8)	44 (15.5)	37 (14.0)	
Arterielle Hypertonie (%)	50 (9.1)	24 (8.5)	26 (9.8)	
Diabetes mellitus II (%)	38 (6.9)	20 (7.0)	18 (6.8)	
Andere (%)	114 (20.8)	58 (20.4)	56 (21.1)	
Nicht bekannte Ursache (%)	79 (14.4)	42 (14.8)	37 (14.0)	
Dialyseart				
Hämodialyse, n	511 (93.1)	270 (95.1)	241 (90.9)	0.056
Peritonealdialyse, n	36 (6.4)	14 (4.9)	21 (7.9)	
Präemptive Transplantation, n	3 (0.5)	0 (0)	3 (1.1)	
Mittlere kalte Ischämiezeit, Stunden (IQR)	11.0 (7.8-14.9)	11.2 (7.8-15.4)	10.6 (7.8-14.5)	0.079
Vorherige Transplantation 0, n	475 (86.5)	247 (87.0)	228 (86.0)	0.872
Vorherige Transplantation 1, n	69 (12.6)	34 (12.0)	35 (13.2)	
Vorherige Transplantation 2, n	5 (0.9)	3 (1.1)	2 (0.8)	
Mittlere HLA - Mismatches (IQR)	3 (1-4)	3 (1-4)	3 (2-4)	0.139
Grund des Todes des Spenders				
Hirnblutung (%)	320 (58.3)	159 (56.0)	161 (60.8)	0.643
Hirninfarkt (%)	18 (3.3)	12 (4.2)	6 (2.3)	
Ischämisch - hypoxischer Hirnschaden (%)	97 (17.7)	49 (17.3)	48 (18.1)	
Andere (%)	6 (1.1)	3 (1.1)	3 (1.1)	
Grund des Todes, nicht - traumatisch bedingt				
Schädel - Hirn - Trauma (%)	76 (13.8)	44 (15.5)	32 (12.1)	

Tabelle 10: Demographische Daten der BMI - Mismatch - Kategorien

5.8 Vergleich von Outcomeparameter nach der Nierentransplantation in Abhängigkeit von der BMI - Mismatch - Kategorie

Spender - Empfänger - Paare mit einem BMI - Mismatch ≥ 4 kg / m² haben einen statistisch signifikant höheres Risiko (p = 0.027) für ein Transplantatverlust, als Spender - Empfänger - Paare mit einem BMI < 4 kg / m². Bei 48 Empfängern mit einem BMI - Mismatch ≥ 4 kg / m² kam es während des Follow - up von im Durchschnitt 6.4 Jahren zu einem Transplantatverlust. Die anderen untersuchten Outcomeparameter weisen keine statistische Signifikanz auf. Tabelle 11 zeigt einen Überblick über die Outcomeparameter nach den BMI - Mismatch - Kategorien.

	Alle **n = 549**	**BMI - Mismatch < 4 kg/m²** **n = 284**	**BMI - Mismatch ≥ 4 kg/m²** **n = 265**	**p**
Operationsdauer, min (SD)	239.8 (65.2)	242.9 (68.6)	236.5 (61.5)	0.253
Krankenhausverweildauer, Tage (IQR)	16 (13-23)	17 (13-22.5)	16 (13-23)	0.828
Follow up, Jahre (SD)	6.4 (3.3)	6.4 (3.2)	6.4 (3.3)	0.847
Verzögerte Transplantatfunktion, n (%)	174 (31.7)	99 (34.9)	75 (28.3)	0.119
Kreatinin nach 1 Jahr, mg/dl (IQR) n = 538	1.6(1.2-2.0)	1.6(1.2-2.1)	1.5(1.2-2.0)	0.609
Kreatinin nach 3 Jahren, mg/dl (IQR) n = 446	1.6(1.3-2.1)	1.6(1.3-2.1)	1,5(1.3-2.0)	0.676
Kreatinin nach 5 Jahren, mg/dl (IQR) n = 312	1.7(1.3-2.1)	1.6(1.2-2.2)	1.6(1.3-2.1)	0.792
Transplantatverlust während des Follow up, (%)	79 (14.4)	31 (10.9)	48 (18.1)	**0.020**
Tod während des Follow - up, (%)	116 (21.1)	58 (20.4)	58 (21.9)	0.677

Tabelle 11: Outcomeparameter der BMI - Mismatch - Kategorien

5.8.1 Kaplan - Meier - Analyse des Transplantatüberlebens nach BMI - Mismatch - Kategorie

Das Transplantatüberleben 7 Jahre nach der Transplantation von Spender - Empfänger - Paaren mit einem BMI - Mismatch ≥ 4 kg / m² ist statistisch signifikant kürzer gegenüber Spender - Empfänger - Paaren mit einem BMI < 4 kg / m² (p = 0.027). In der Tabelle 12 werden die Patienten, die zu einem bestimmten Zeitpunkt noch leben (engl. = patients at risk) in den BMI - Mismatch - Kategorien tabellarisch dargestellt. Tabelle 13 und Abbildung 8 zeigen das Transplantatüberleben abhängig von der BMI - Mismatch - Kategorie während des Follow - up. Die Zeit ist in Jahren angegeben.

Zeit (Jahre)	**0**	**1**	**3**	**5**	**7**
Patients at risk (n)	549	526	436	306	199
BMI - Mismatch < 4 kg/m²	284	275	232	166	105
BMI - Mismatch ≥ 4 kg/m²	265	251	204	140	94

Tabelle 12: Patients at risk der BMI - Mismatch - Kategorien

	Nach 1 Jahr (%)	**Nach 3 Jahren (%)**	**Nach 5 Jahren (%)**	**Nach 7 Jahren (%)**	**p**
BMI - Mismatch < 4 kg/m², n = 284	99.3	95.5	92.6	88.6	**0.027**
BMI - Mismatch ≥ 4 kg/m², n = 265	97.0	90.9	86.1	81.7	

Tabelle 13: Transplantatüberleben nach 1, 3, 5 und 7 Jahren der BMI - Mismatch - Kategorien

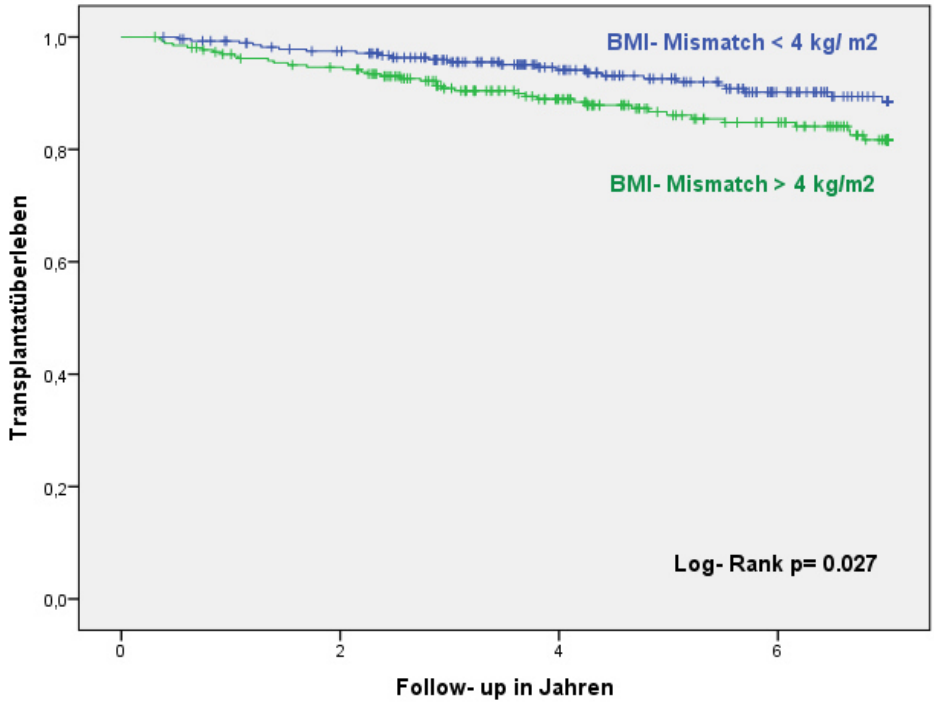

Abbildung 8: Transplantatüberleben nach Kaplan - Meier der BMI - Mismatch - Kategorien

5.8.2 Kaplan - Meier- Analyse des Empfängerüberleben nach BMI - Mismatch - Kategorie

Mit Hilfe des Log - Rank - Testes konnte hinsichtlich des Empfängerüberlebens nach 7 Jahren kein signifikanter Unterschied zwischen den BMI - Mismatch - Kategorien nachgewiesen werden ($p = 0.731$). Das 1 - Jahres - Empfängerüberleben liegt bei 97.2 % (BMI - Mismatch < 4 kg / m²) und 97.0 % (BMI - Mismatch ≥ 4 kg / m²), nach fünf Jahren bei 87.7 % bzw. bei 85.7 %. Tabelle 14 und Abbildung 9 zeigen das Empfängerüberleben der BMI - Kategorien während des Follow - up. Die Zeit ist in Jahren angegeben.

	Nach 1 Jahr (%)	Nach 3 Jahren (%)	Nach 5 Jahren (%)	Nach 7 Jahren (%)	p
BMI - Mismatch < 4 kg/m², n = 284	97.2	92.9	87.7	80.8	0.731
BMI - Mismatch ≥ 4 kg/m², n = 265	97.0	91.5	85.7	80.0	

Tabelle 14: Empfängerüberleben nach 1, 3, 5 und 7 Jahren der BMI - Mismatch - Kategorien

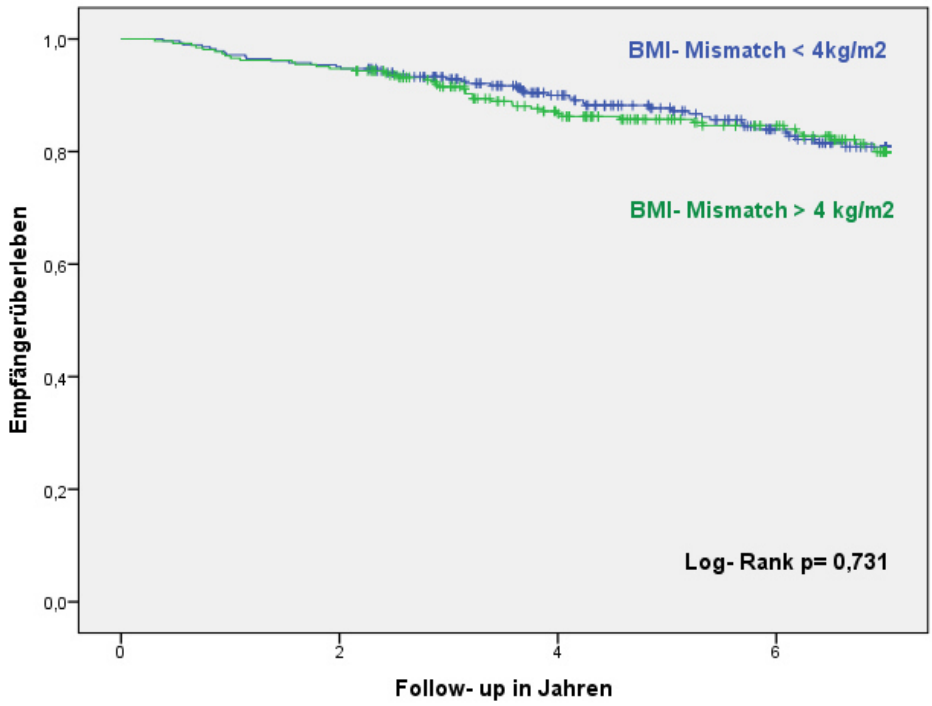

Abbildung 9: Empfängerüberleben nach Kaplan - Meier der BMI - Mismatch - Kategorien

6 Diskussion

Die Kriterien für eine Nierentransplantation haben sich im Laufe der Jahre erweitert (Curran et al, 2014). Dieser Wandel hat sich aufgrund des deutlichen Anstiegs der terminal niereninsuffizienten Patienten auf der Warteliste (Collins et al, 2012) sowie der Organknappheit vollzogen (Evans et al, 1992). Die Therapie der Wahl stellt in Bezug auf die Lebensqualität und Lebenserwartung die Nierentransplantation dar (Dietrich et al, 2004). Immer mehr Patienten an der Dialyse haben einen höheren BMI. Der durchschnittliche BMI von Dialysepatienten ist in den Jahren 1995 bis 2002 von 25.7 kg / m² auf 27.5 kg / m² angestiegen (Kramer et al, 2006). Friedmann beschrieb 2003, dass 60 Prozent der Patienten übergewichtig zur Nierentransplantation kommen, während der Anteil derer mit normal -, bzw. untergewichtigen BMI immer mehr abnimmt (Friedman et al, 2003). Die Prävalenz für Übergewicht, definiert mit einem BMI ≥ 25 kg / m² liegt in Europa 2015 bei ungefähr 30 Prozent in der Altersgruppe 40 - 65 Jahre (Ruesten et al, 2011). In manchen Zentren ist ein Empfänger - BMI ≥ 35 kg / m² ein Ausschlusskriterium für eine Nierentransplantation (Pondrom, 2012). Aufgrund des Organmangels verlängert sich die Wartezeit an der Dialyse mit Zunahme der dialyseassoziierter Morbidität und verminderter Lebensqualität. Immer mehr Patienten versterben auf der Warteliste (Oje et al, 2001). Auf der einen Seite wirkt sich Adipositas protektiv an der Dialyse aus (Adipositasparadoxon) und stellt in Hinblick auf das Gesamtüberleben keinen Risikofaktor für terminal niereninsuffizienten Patienten dar (Khwaja et al, 2012; Kalantar - Zadeh, 2005). Im Gegenteil, ein niedriger BMI korreliert bei terminal niereninsuffizienten Patienten an der Hämodialyse mit einem erhöhten Risiko für Hospitalisierung und Mortalität (Fleischman et al, 1999). Auf der anderen Seite zeigt sich in Studien, dass sowohl ein zu niedriger wie auch ein zu hoher BMI das Transplantat -, und Empfängerüberleben reduzieren können (Gore et al, 2006; Johnson et al, 2002). Ferner konnte gezeigt werden, dass Gewichtsverlust nach der Transplantation mit einem schlechterem Langzeitoutcome assoziiert ist (Duloux et al, 2005). Die Schlüsselfragen, denen in der vorliegenden Arbeit nachgegangen werden sollten, sind zum einen, ob übergewichtige Empfänger ein schlechteres Outcome nach Nierentransplantation haben, als normalgewichtige Empfänger. Zum anderen, ob sich eine Anpassung des BMI zwischen Spender und Empfänger (BMI - Match) günstig auf

die Transplantatfunktion auswirkt. Beim Vergleich der Mortalität von übergewichtigen Dialysepatienten gegenüber übergewichtigen Transplantatempfängern konnten Glanton et al. nachweisen, dass die Mortalitätsrate nach Durchführung einer postmortalen Nierentransplantation bei adipösen Empfängern halb so hoch war, wie bei ebenfalls adipösen Patienten, die dialysiert worden sind und auf der Warteliste standen (3.3 Verstorbene / 100 Patienten vs. 6.6 Verstorbene / 100 Patienten). Bei adipösen Patienten, die eine Lebendnierenspende erhalten haben konnte die Mortalität noch weiter gesenkt werden (1.9 Verstorbene / 100 Patienten) (Glanton et al, 2003).

6.1 Internationaler Vergleich der demographischen Daten

An der Universitätsmedizin Berlin, Charité Campus Mitte, wurden 549 Patienten eingeschlossen, die zwischen Januar 2000 und Mai 2012 postmortal nierentransplantiert wurden. Das Follow- up unserer Kohorte lag im Median bei 6.4 Jahren. Die Daten unserer Kohorte wurden mit den internationalen postmortalen Daten der Collabortive Transplant Study (CTS) sowie der UNOS (United Network for Organ Sharing) verglichen. Als internationale Vergleichsstudie wird die Publikation von Gondos et al. herangezogen, die erstmalig einen internationalen Vergleich des Nierentransplantationsüberlebens zwischen Europa und den USA beschrieben. Dafür wurde systematisch ein Vergleich der Daten zwischen 2005 bis 2008 aus der CTS Europe (n = 23.530) mit der UNOS (n = 32.258) durchgeführt. Das Follow - up ging über 10 Jahre (Gondos et al, 2013). Die demographischen Daten der Studien zeigen keine wesentlichen Unterschiede zu unseren Daten und sind miteinander vergleichbar.

6.2 Internationaler Vergleich des Transplantatüberlebens

Gondos et al. zeigten erstmals 2013, dass in Europa postmortale Nieren - transplantationen deutlich erfolgreicher sind im Vergleich zu den USA. Während die Transplantatfunktion im ersten Jahr nach der Transplantation mit 91 Prozent (CTS vs. UNOS) übereinstimmen, funktionieren nach fünf Jahren in Europa noch 77 Prozent der Transplantatnieren, in den USA hingegen nur noch 68 Prozent. Nach zehn Jahren haben noch 56 Prozent der Transplantatnieren in Europa eine Funktion, in den USA hingegen nur noch 42 Prozent (Gondos et al, 2013). In unserer Studie lag das Transplantatüberleben nach einem Jahr bei Empfängern mit einem BMI < 25 kg / m² bei

98.7 %, bei einem BMI von 25 - 30 kg / m² bei 98.2 % und bei einem BMI > 30 kg / m² bei 95.5 %. Nach fünf Jahren lag das Transplantatüberleben bei 91.5 %, 89.0 % und 81.7 %. Unsere Daten liegen damit deutlich über den vergleichbaren Daten aus Europa und den USA.

6.3 Einflussfaktoren auf das Transplantatoutcome nach postmortaler Nierentransplantation

Einige Faktoren wie das Empfängeralter, HLA- Match, Zeit an der Dialyse sowie eine verzögerte Transplantatfunktion beeinflussen das Langzeitoutcome nach Nierentransplantation, welches definiert ist durch den Tod des Patienten bzw. Verlust der Transplantatfunktion innerhalb der ersten fünf Jahre nach der Transplantation (Legendre et al, 2013).

6.3.1 Einfluss des Spenderalters auf das Outcome nach postmortaler Nierentransplantation

Mehrfach konnte aufgezeigt werden, dass ein erhöhtes Alter des Spenders einen negativen Einfluss auf das Outcome nach Nierentransplantation hat (Tullius et al, 2010; Sautner et al, 1991). Wir konnten dies in der multivariaten Analyse bestätigen. Ein erhöhtes Alter des Spenders ist als ein unabhängiger Risikofaktor ($p = < 0.001$) für ein verkürztes Transplantatüberleben zu werten.

6.3.2 Verzögerte Transplantatfunktion nach postmortaler Nierentransplantation

Mehrere Studien konnten belegen, dass Adipositas des Empfängers ein signifikanter Risikofaktor für eine verzögerte Transplantatfunktion darstellt (Chang et al, 2007; Doshi et al, 2011; Furriel et al, 2011; Marcen et al, 2007; Molnar et al, 2011). Eine verzögerte Transplantatfunktion kann zudem das Langzeitüberleben des Transplantats verkürzen (Ojo et al, 1997). Doshi et al. verglichen das Outcome von Geschwisternieren eines Spenders. Dabei zeigte sich, dass Empfänger mit einem BMI ≥ 40 kg / m² ein höheres Risiko (Hazard Ratio: 1.97) für eine DGF aufwiesen, als Empfänger mit einem normalen BMI. Spendercharakteristika sind in diesem Fall nachrangig zu betrachten, da Schwesternnieren in verschiedenen Empfängern miteinander verglichen wurden

(Doshi et al, 2011). In der Literatur schwanken die Angaben zur Inzidenz der verzögerten Transplantatfunktion nach postmortalen Nierentransplantationen zwischen 2 bis 50 Prozent (Perico et al, 2004; Irish et al, 2003). In unserer Studie gab es bezüglich der Inzidenz der verzögerten Transplantatfunktion einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Empfängern mit einem BMI < 25 kg / m² (28 %), Empfängern mit einem BMI von 25 - 30 kg / m² (32 %) und Empfängern mit einem BMI > 30 kg / m² (45 %, p = 0.007).

6.3.3 Transplantatüberleben nach postmortaler Nierentransplantation

In den vergangenen Jahren wurden mehrfach Studien zur Beurteilung des Transplantatüberlebens adipöser Empfänger nach postmortaler Nierentransplantation durchgeführt. In mehreren Studien konnte ein Zusammenhang zwischen dem BMI und dem Transplantatoutcome nachgewiesen werden (Cannon et al, 2013; Papalia et al, 2010;Chang et al, 2007; Meier - Kriesche et al, 2002). Papalia et al. beschrieben, dass Empfänger mit einem BMI 25 - 30 kg / m² (70.3 %) nach fünf Jahren ein signifikant schlechteres Transplantatüberleben (p < 0.001), als normalgewichtige Empfänger mit einem BMI ≤ 25 kg / m² (91.4 %) aufwiesen (Papalia et al, 2010). Cannon et al. beschrieben ebenfalls einen signifikanten Unterschied (p = 0.008) im 5 - Jahrestransplantatüberleben zugunsten der Empfänger mit einem BMI < 30 kg / m² (75.4 %) gegenüber derjenigen Empfänger mit einem BMI ≥ 35 kg / m² (67.9 %) (Cannon et al, 2013). In anderen Studien zeigten sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem BMI des Empfängers und das Transplantatüberleben (Gusukuma et al, 2014; Bennett et al, 2011; Abou - Jaoude et al, 2010). Gusukuma et al. beschrieben gleichwertige Ergebnisse bei Empfängern mit einem BMI < 30 kg / m² (81.4 %) gegenüber Empfängern mit einem BMI ≥ 35 kg / m² (79.1 %) (Gusukuma et al, 2014). Auch in unserer Studie konnte eine Tendenz zu einem kürzeren Transplantatüberleben bei Empfängern mit einem BMI > 30 kg / m² nachgewiesen werden. Fünf Jahre nach der postmortalen Nierentransplantation wiesen Empfänger mit einem BMI > 30 kg / m² (81.7 %) ein schlechteres Transplantatüberleben, als Empfänger mit einem BMI 25 - 30 kg / m² (89. 0 %) und Empfängern mit einem BMI < 25 kg / m² (91.5 %), allerdings ohne statistische Signifikanz (p = 0.151).

6.3.4 Empfängerüberleben nach postmortaler Nierentransplantation

Das Patientenüberleben hat sich in den letzten drei Jahrzehnten deutlich verbessert. Für terminal niereninsuffiziente Patienten hat die Nierentransplantation gegenüber der Dialyse einen deutlich höheren Überlebensvorteil. Gill et al. konnten zeigen, dass das Risiko nach einer Nierentransplantation zu versterben bei Empfängern mit einem BMI ≥ 40 kg / m² auf ca. 48 Prozent gegenüber Patienten auf der Warteliste mit dem gleichen BMI gesenkt werden kann. Bei Empfängern mit einem BMI < 40 kg / m² konnte das Risiko auf 66 Prozent gesenkt werden. Die besten Ergebnisse konnten nach Erhalt einer Lebendnierenspende erzielt werden (Gill et al, 2013). Dennoch ist das Überleben nierentransplantierter Patienten gegenüber der altersgleichen Kontrollgruppe der Normalbevölkerung signifikant niedriger (Arend et al, 1997; Lindholm et al, 1995). Die verhältnismäßig höhere Mortalität der nierentransplantierten Empfänger ist begründet durch die Komorbiditäten wie kardiovaskuläre Erkrankungen, welche Begleit - erscheinungen sind durch die jahrelange terminale Niereninsuffizienz und Dialyse (Briggs, 2001) sowie transplantationsassoziierte Faktoren wie die Einnahme von Immunsuppressiva oder Nebenwirkungen anderer Medikamente (Cosio et al, 2008; Curtis et al, 1992; Kasiske, 1988). Kardiovaskuläre Erkrankungen sind weltweit die Hauptursache für den Tod mit einem funktionierenden Transplantat (Stoumpos et al, 2015). Zum anderen treten durch die Immunsupressiva vermehrt Infektionen auf. Laut Literatur liegt das Empfängerüberleben bei Patienten mit einem normalgewichtigem BMI nach einem Jahr nach Nierentransplantation zwischen 78 bis 92 Prozent. Bei Empfängern mit einem BMI ≥ 30 kg / m² liegt das Empfängerüberleben nach einem Jahr niedriger bei 66 bis 92 Prozent. (Yamamoto et al, 2002; Orofino et al, 1997; Pfeiffer et al, 1994; Holley et al, 1990). Das Empfängerüberleben nach fünf Jahren liegt bei normalgewichtigen Empfängern bei 65 bis 85 Prozent, bei Empfängern mit einem BMI ≥ 30 kg/m² bei 42 bis 72 Prozent (Yamamoto et al, 2002; Orofino et al, 1997; Gill et al, 1993; Holley et al, 1990). In unserer Studie lag das Empfängerüberleben nach einem Jahr bei Empfängern mit einem BMI < 25 kg / m² bei 97.7 %, bei Empfängern mit einem BMI von 25 - 30 kg / m² bei 96.4 % und bei Empfängern mit einem BMI von > 30 kg / m² bei 95.9 %. Nach fünf Jahren lag das Empfängerüberleben bei 87.6 %, 85.3 % und 86.3 %. Unsere Daten sind besser als vergleichbaren Daten aus der Literatur.

6.4 Einfluss von BMI - Mismatch - Kategorien auf das Outcome nach postmortaler Nierentransplantation

Bisher gibt es in der Literatur bezüglich des Outcomes abhängig vom BMI - Mismatch zwischen Spender und Empfänger bei postmortaler Nierentransplantation keine Studien. 2011 beschrieben Lin et al. das Transplantatoutcome von BMI - Mismatch - Kategorien bei Lebend - Nierentransplantation (Lin et al, 2011). Es konnte gezeigt werden, dass ein BMI - Mismatch ≥ 3 kg / m² zwischen Spender und Empfänger mit einem signifikant verringertem Transplantatüberleben gegenüber einer Kategorie < 3 kg / m² assoziiert ist (HR: 2.31, CI 1.05 - 5.08). Unserer Erkenntnis nach ist unsere Arbeit die Erste, die den Einfluss vom BMI - Mismatch zwischen Spender und Empfänger auf das Transplantat,- und Empfängerüberleben nach postmortaler Nierentransplantation untersucht hat. Wir konnten in der multivariaten Analyse zeigen, dass ein BMI - Mismatch zwischen Spender und Empfänger als unabhängiger Risikofaktor für ein vermindertes Transplantatüberleben nach postmortaler Spende zu werten ist. Der gerundete Median des BMI - Mismatch in unserem Kollektiv liegt bei 4 kg / m² und wurde deshalb als Grenzwert (Cut- off) gewählt. Unser Kollektiv wurde abhängig vom BMI - Mismatch zwischen Spender und Empfänger in etwa zwei gleich große Patientenkohorten eingeteilt und miteinander verglichen (< 4 kg / m², n= 284 vs. ≥ 4 kg / m², n= 265). Bezogen auf die demografischen Daten wie Empfängeralter, Geschlecht, Grunderkrankung, Dialyseart, Dialysedauer sowie Anzahl der Transplantationen zeigen sich in unserer Studie keine signifikanten Unterschiede zwischen den BMI - Mismatch - Kategorien. Spender - Empfänger - Paare mit einem BMI - Mismatch ≥ 4 kg / m² hatten einen statistisch signifikant schlechteres Transplantatüberleben, als Spender - Empfänger - Paare mit einem BMI - Mismatch < 4 kg / m² (p = 0.027). Eine verzögerte Transplantatfunktion wiesen 31 Prozent der Empfänger auf. Ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Untergruppen mit einem BMI - Mismatch < 4 kg / m² und ≥ 4 kg / m² zwischen Spender und Empfänger konnte beim Parameter verzögerte Transplantatfunktion nicht nachgewiesen werden (p = 0.119). Das 1 - Jahres - Transplantatüberleben von Spender - Empfänger - Paaren mit einem BMI - Mismatch < 4 kg / m² lag bei 99.3 %, das 5 - Jahres - Transplantatüberleben bei 92.6 %. Hinsichtlich des Empfängerüberlebens zeigt sich

zwischen den BMI - Mismatch - Kategorien kein signifikanter Unterschied nach 7 Jahren ($p = 0.731$). Das prozentuale Empfängerüberleben lag nach einem Jahr lag bei 97.2 % und 97.0 %, nach fünf Jahren bei 87.7 % und 85.7 % zugunsten der Empfänger mit einem BMI - Mismatch < 4 kg / m².

6.5 Konsequenzen für die Praxis

Unsere Studie legt nahe, dass ein BMI > 30 kg / m² kein Ausschlusskriterium für eine Nierentransplantation sein sollte. Bei der postmortalen Nierentransplantation erscheint ein BMI - Match (< 4 kg / m²) zwischen Spender und Empfänger erstrebenswert, auch wenn dies aufgrund der Organknappheit schwer realisierbar sein dürfte. Damit ließe sich das Transplantatüberleben nach postmortaler Nierenspende verlängern. Unsere Ergebnisse könnten anhand einer multizentrischen Studie weiter überprüft werden. Bei der Lebendnierentransplantation konnte bereits ein positiver Effekt eines guten BMI - Matches auf das Transplantatüberleben nachgewiesen werden.

7 Literaturverzeichnis

Abou - Jaoude MN, Nawfal N, Najm R, et al. Effect of pretransplantation body mass index on allograft function and patient survival after renal transplantation. Transplant Proc. 2010; (42): 785-8.

Arend SM, Mallat MJ, Westendorp RJ, van der Woude FJ, van Es LA. Patient survival after renal transplantation; more than 25 years follow- up. Nephrol Dial Transplant. 1997; (12): 1672-9.

Armstrong KA, Campbell SB, Hawley CM, Johnson DW, Isbel NM. Impact of obesity on renal transplant outcomes. Asian Pacific Society of Nephrology. 2005: 405-13.

Benecke A, Vogel H. Übergewicht und Adipositas. Robert - Koch - Institut. 2003; (16): 41-50.

Bennett WM, Mc Evoy KM, Henell KR, et al. Kidney transplantation in the morbidly obese: complicated but still better than dialysis. Clin Transplant. 2011; (25): 401-5.

Boden G, Shulman GI. Free fatty acids in obesity and type 2 diabetes: defining their role in the development of insulin resistance and beta-cell dysfunction. Am J Kidney Dis. 2002; (32): 14-23.

Briggs JD. Causes of death after renal transplantation. Nephrol Dial Transplant. 2001; (16): 1545-9.

Cannon RM, Jones CM, Hughes MG, Eng M, Marvin MR. The Impact of recipient Obesity on Outcomes After Renal Transplantation. Ann Surg. 2013: 978-84.

Chang SH, Coates PT, Mc Donald SP. Effects of body mass index at transplant on outcomes of kidney transplantation. Transplantation. 2007: 981.

Collins AJ, Foley RN, Chavers B, et al. United States Renal Data System 2011 annual data report: atlas of chronic kidney disease & end - stage renal disease in the United States. Am J Kidney Dis. 2012; (59): A7.

Collins AJ, Kasiske B, Herzog C, et al. Excerpts from the United States Renal Data System 2004 annual data report: atlas of end - stage renal disease in the United States. Am J Kidney Dis. 2005; (45): A5-A7.

Cosio FG, Hickson LJ, Griffin MD, Stegall MD, Kudva Y. Patient survival and cardiovascular risk after kidney transplantation: the challenge of diabetes. Am J Transplant. 2008; (8): 593-9.

Curran SP, Famure O, Li Y, Kim SJ. Increased Recipient Body Mass Index Is Associated With Acute Rejection and Other Adverse Outcomes After Kidney Transplantation. Transplantjournal. 2014; (97): 64-70.

Curtis JJ, John J. Hypertension and kidney transplantation. Curr Opin Nephrol Hypertens. 1992; (1): 100-5.

Deutsche Adipositasgemeinschaft für Adipositastherapie. S3 - Leitlinie: Chirurgie der Adipositas 2010. Aufgerufen am 11.04.2015. http://www.adipositas-gesellschaft.de/fileadmin/PDF/Leitlinie/ADIP-6-2010.pdf

Dharnidharka VR. Renal Transplantation: the Present and the Future. Indian Journal of Pediatrics. 2005: 785- 8.

Dietrich HG, Engel RM, Hausmann H, Klaus M. Illustrierte Geschichte der Urologie. 2004: 297- 300.

Ditonno P, Lucarelli G, Impedovo SV, et al. Obesity in kidney transplantation affects renal function but not graft and patient survival. 43. 2011; 367-72.

Dorner T, Rieder A. Das Adipositasparadoxon oder Reverse Epidemiologie - Höheres Körpergewicht als protektiver Faktor bei bestimmten chronischen Bedingungen? Deutsche Medizinische Wochenschrift. 2010: 413-8.

Doshi M, Garg N, Reese P, Parikh C. Recipient risk factors associated with delayed graft function: a paired kidney analysis. Transplantation. 2011; (91): 666-71.

DSO - Deutsche Stiftung Organtransplantation 2014. Aufgerufen am 01.02.2015. http://www.dso.de

Duloux D, Kazory A, Simula- Faivre D, Chalopin JM. One - year post - transplant weight gain is a risk factor for graft loss. Am J Transplant. 2005; (5): 2922-8.

Evans RW, Orians CE, Ascher NL. The Potential Supply of Organ Donors - An Assessment of the Efficiency of Organ Procurement Efforts in The United States. JAMA. 1992: 239-46.

Flegel KM, Caroll MD, Kuczmarski RJ, Johnson CL. Overweight and obesity in the United States: prevalence and trends, 1960-1994. International Journal Obesity Related Metabolic Disorders. 1998: 39-47.

Fleischman E, Teal N, Dudley J, et al. Overweight in hemodialysis and its influence on mortality and hospital stay: Data from 1,346 patients. Kidney Int. 1999; (55): 1560-7.

Frei U, Klempnauer J, Ringe B, Sperschneider H. Langzeitüberleben nach Nierentransplantation sichern - Einflussfaktoren und Behandlungskonzepte. Springer - Verlag. 2001; (1): 93.

Friedman AN, Miskulin DC, Rosenberg IH, Levey AS. Demographics and trends in overweight and obesity in patients at time of kidney transplantation. Am J Kidney Dis. 2003; (41): 480-7.

Furriel F, Parada B, Campos L, et al. Pretransplantation overweight and obesity: does it really affect kidney transplantation outcomes? Transplant Proc. 2011; (43): 95-9.

Gill IS, Hodge EE, Novick AC, Steinmuller DR, Garred D. Impact of obesity on renal transplantation. Transplant Proc. 1993; (25): 1047-8.

Gill JS, Lan J, Dong J, et al. The Survival Benefit of Kidney Transplantation in Obese Patients. Am J Kidney Dis. 2013; (13): 2083-90.

Glanton CW, Kao TC, Cruess D, Agodoa LY, Abbott KC. Impact of renal transplantation on survival in end - stage renal disease patients with elevated body mass index. Kidney Int. 2003; (2): 647-53.

Gondos A, Döhler B, Brenner H, Opelz G. Kidney Graft Survival in Europe and the United States: Strikingly Different Long - Term Outcomes. Transplantation. 2013: 267-74.

Gore JL, Pham PT, Danovitch GM, et al. Obesity and outcome following renal transplantation. Am J Transplant. 2006: 357.

Grumach R. Goethe- Begegnungen und Gespräche. Berlin, New York: Walter de Gruyter; 1999.

Gusukuma LW, Harada KM, Baptista AP, et al. Outcomes in obese kidney transplant recipients. Transplant Proc. 2014; (46): 3416 - 9.

Halme L, Eklund B, Salmela K. Obesity and renal transplantation. Transplant Proc. 1995: 3444-5.

Holley JL, Shapiro R, Lopatin WB, et al. Obesity as a risk factor following cadaveric renal transplantation. Am J Transplant. 1990: 387.

Irish WD, McCollum DA, Tesi RJ, et al. Nomogram for predicting the likelihood of delayed graft function in adult cadaveric renal transplant recipients. J Am Soc Nephrol. 2003; (14): 2967-74.

Johnson DW, Isbel NM, Brown AM, et al. The effect of obesity on renal transplant outcomes. Transplantation. 2002; (74): 675.

Kalantar - Zadeh K. Causes and consequences of the reverse epidemiology of body mass index in dialysis patients. J Ren Nutr. 2005; (15): 142-7.

Kasiske BL. Risk factors for accelerated atherosclerosis in renal transplant recipients. Am J Med. 1988; (84): 985-92.

Khwaja A, El - Nahas M. Transplantation in the obese: separating myth from reality. Nephrol Dial Transplant 2012: 3732-5.

Kovesdy CP, Czira ME, Rudas A, et al. Body Mass Index, Waist Circumference and Mortality in Kidney Transplant Recipients. American Journal of Transplantation. 2010: 2644-51.

Kramer HJ, Saranathan A, Luke A, et al. Increasing body mass index and obesity in the incidence ESRD poulation. J Am Soc Nephrol. 2006; (17): 1453.

Legendre C, Canaud G, Martinez F. Factors influencing long - term outcome after kidney transplantation. Transplant Int. 2013; (27): 19-27.

Lin J, Mc Govern ME, Brunelli SM, et al. Longitudinal trends and influence of BMI mismatch in living kidney donors and their recipients. 2011: 891-7.

Lindholm A, Albrechtsen D, Frödin L, et al. Ischemic heart disease - major cause of death and graft loss after renal transplantation in Scandinavia. Transplantation. 1995; (15): 451-7.

Marcen R, Fernandez A, Pascual J, et al. High body mass index and posttransplant weight gain are not risk factors for kidney graft and patient outcome. Transplant Proc. 2007; (39): 2205-7.

Meier - Kriesche HU, Arndorfer JA, Kaplan B. The impact of body mass index on renal transplant outcomes: a significant independent risk factor for graft failure and patient death. Transplantation. 2002: 70.

Meier - Kriesche HU, Schold JD, Kaplan B. Long-Term Renal Allograft Survival: Have we Made Significant Progress or is it Time to Rethink our Analytic and Therapeutic Strategies? American Journal of Transplantation. 2004; (1289-1295).

Molnar M, Kovesdy C, Mucsi I, et al. Higher recipient body mass index is associated with post - transplant delayed kidney graft function. Kidney Int. 2011; (80): 218-24.

Oje AO, Hanson JA, Meier- Kriesche HU, et al. Survival in recipients of marginal cadaveric donor kidneys compares with other recipients ans wait - listed transplant candidates. J Am Soc Nephrol. 2001; (12): 589-97.

Ojo AO, Wolfe R, Held PJ, Port FK, Schmouder RL. Delayed graft function: risk factors and implications for renal allograft survival. Transplantation. 1997; (63): 968-74.

Orofino L, Pascual J, Quereda C, et al. Influence of overweight on survival of kidney transplant. Nephrol Dial Transplant. 1997; (12): 855.

Papalia T, Greco R, Lofaro D, et al. Impact of body mass index on graf loss in normal and overweight patients: retrospective analysis of 206 renal transplants. Clin Transplant. 2010: 615.

Pascual M, Theruvath T, Kawai T, Tolkoff - Rubin N, Cosimi AB. Strategie to improve long - term outcomes after renal transplantation. New England Journal of Medicine. 2003: 580-90.

Perico N, Cattaneo D, Sayegh MH, Remuzzi G. Delayed graft function in kidney transplantation. Lancet. 2004; (364): 1814-27.

Pfeiffer T, Albrechts KH, Wagner K, Herget S, Eigler FW. The effect of obesity on outcomes of kidney transplantation. Med Klin. 1994; (89): 635-9.

Pondrom S. The AJT Report: news and issues that affect organ and tissue transplantation. Am J Transplant. 2012; (12): 1663.

Ruesten A, Steffen A, Floegel A, et al. Trend in Obesity Prevalence in European Adult Cohort Populations during Follow- up since 1996 and Their Prediction to 2015. PLos ONE. 2011; 6 (11): e27455.

Sautner T, Gotzinger P, Wamser P, et al. Impact of donor age on graft function 1180 consecutive kidney recipients. Transplant Proc. 1991; (23): 2598-601.

Schold JD, Srinivas TR, Guerra G, et al. A 'Weight - Listing' Paradox for Candidates of Renal Transplantation? American Journal of Transplantation. 2007; (7): 550-9.

Schröter K, Lindemann - von Trzebiatowski G, Fritsche L. TBase 2 - a Web - Based Electronic Patient Record. Fundamenta Informaticae 2000: 343-53.

Seiler CA, Bischoff P, Nett P, Candinas D. Abnehmende Organbereitschaft als nationales Problem: Im Engagement liegt der Lösungsansatz. Schweizerische Ärztezeitung. 2006: 143-50.

Stoumpos S, Jardine AG, Mark PB. Cardiovascular morbidity and mortality after kidney transplantation. Transplant Int. 2015; (28): 10-21.

Thiel H. Excuses of Nephrologists Not to Transplant. Springer - Verlag. 1991: 353-63.

Tullius SG, Tran H, Guleria I, et al. The combination of donor and recipient age is critical in determining host immunoresponsiveness and renal transplant outcome. Ann Surg. 2010; (252): 662-74.

Veroux M, Grosso G, Corona D, et al. Age is an important predictor of kidney transplantation outcome. Nephrol Dial Transplant. 2012; (27): 1663-71.

Wirth A. Adipositas - Epidemiologie, Ätiologie, Folgekrankheiten, Therapie: Springer-Verlag; 2000.

Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. New England Journal Of Medicine. 1999: 1725-30.

World Helath Organisation. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. Report on a WHO Consultation. WHO Technical Report Sereies, No 894: i-xii, 1-253

Yamamoto S, Hanley E, Hahn AB, et al. The impact of obesity in renal transplantation: an analysis of paired cadaver kidneys. Clin Transplant. 2002; (16): 252-6.

8 Abkürzungsverzeichnis

ANOVA	engl. Analysis of variance
BMI	Body Mass Index
BQS	Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung
Ca.	Circa
CAN	Chronische Transplantatnephropathie
CI	Konfidenzintervall
CTS	eng. Collaborative Transplant Study
DGF	eng. Delayed graft function
DSO	Deutsche Stiftung Organtransplantation
Engl.	Englisch
ET	Eurotransplant
Et al.	Et alii
ESRD	engl. End Stage Renal Disease
HLA	engl. Human Leucocyte Antigen
HR	Hazard Ratio
ICQ	Quartilsabstand
KA	keine Angaben
KI	Konfidenzintervall
KIZ	kalte Ischämiezeit
n	Anzahl
NTX	Nierentransplantation
SD	Standardabweichung
Tx	Transplantat
UNOS	engl. United Network for Organ Sharing
Vs.	Versus
WHO	engl. World Health Organisation
Z.B.	Zum Beispiel

9 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Die häufigsten Indikationen für eine Nierentransplantation in Deutschland 2011 (DSO, 2012) 6
Abbildung 2: Medizinische Daten in T - Base 2 11
Abbildung 3: Verlauf in T - Base 2 12
Abbildung 4: Spenderdaten in T - Base 2 13
Abbildung 5: Transplantatüberleben nach Kaplan - Meier der BMI - Kategorien 21
Abbildung 6: Empfängerüberleben nach Kaplan - Meier der BMI - Kategorien 22
Abbildung 7: Parameter, die mit einem Transplantatverlust assoziiert sind (univariate Analyse) 24
Abbildung 8: Transplantatüberleben nach Kaplan - Meier der BMI - Mismatch - Kategorien 29
Abbildung 9: Empfängerüberleben nach Kaplan - Meier der BMI - Mismatch - Kategorien 30

10 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: WHO - Klassifikation von Übergewicht und Adipositas 2008 (Report of a WHO consultation. Obesity: preventing and managing the global epidemic 2008). 8
Tabelle 2: BMI der Empfänger in Kategorien 16
Tabelle 3: Demographische Daten der BMI- Kategorien....18
Tabelle 4: Outcomeparameter der BMI - Kategorien 19
Tabelle 5: Patients at risk nach BMI - Kategorien 20
Tabelle 6: Transplantatüberleben nach 1, 3, 5 und 7 Jahren nach BMI- Kategorien ...20
Tabelle 7: Empfängerüberleben nach 1, 3, 5 und 7 Jahren der BMI - Kategorien 22
Tabelle 8: Univariate Cox - Regressionsanalyse 23
Tabelle 9: Multivariate Cox- Regressionsanalyse 25
Tabelle 10: Demographische Daten der BMI - Mismatch - Kategorien 26
Tabelle 11: Outcomeparameter der BMI - Mismatch - Kategorien 27
Tabelle 12: Patients at risk der BMI - Mismatch - Kategorien 28
Tabelle 13: Transplantatüberleben nach 1, 3, 5 und 7 Jahren der BMI - Mismatch - Kategorien 28
Tabelle 14: Empfängerüberleben nach 1, 3, 5 und 7 Jahren der BMI - Mismatch - Kategorien 30

11 Eidesstattliche Erklärung

„Ich, Mandy Hubatsch, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Einfluss von BMI - Mismatch - Kategorien auf das Outcome nach postmortaler Nierentransplantation selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

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

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

Berlin, den 03.04.2016

12 Lebenslauf

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

13 Danksagung

Bei folgenden Personen, die entscheidend zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben, möchte Ich mich herzlich bedanken.

Herrn PD Dr. med. Ahmed Magheli für die Überlassung des Promotionsthemas und die intensive Betreuung.

Herrn PD Dr. med. Tom Florian Fuller für die geduldige Unterstützung während der Erstellung des Dissertationsschrift.

Herrn Dr. med. Oliver Steack für die freundliche Beratung bei der statistischen Auswertung meiner Arbeit.

Meinen Eltern für die bedingungslose Unterstützung und Hilfe während meines Studiums und der Durchführung dieser Dissertation.

Ich danke meiner Freundin Henriette Lehmann für die gemeinsame Zeit während des Studiums der Humanmedizin und der tatkräftigen Unterstützung zur Fertigstellung dieser Arbeit.

Meinem Ehemann, Herrn Moritz Hubatsch, danke Ich für den stetigen Rückhalt und dem vielen Verständnis, welches er mir während der Anfertigung dieser Arbeit entgegen gebracht hat.