

Aus der Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Nephrologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Langzeitverlauf nach Nierentransplantation im
Kindes- und Jugendalter

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Therese-Marie Koch

aus Berlin

Datum der Promotion: 25.06.2017

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

Zusammenfassung/Abstract

1	Einleitung.....	1
1.1	Chronische Niereninsuffizienz (CNI).....	1
1.1.1	Definition und Stadien.....	1
1.1.2	Ätiologie.....	1
1.1.3	Symptome.....	2
1.1.3.1	Metabolische Azidose.....	2
1.1.3.2	Renale Osteopathie/Sekundärer Hyperparathyreoidismus.....	2
1.1.3.3	Renale Anämie.....	2
1.1.3.4	Malnutrition/Metabolische Störungen.....	3
1.1.3.5	Wachstumsverzögerung.....	3
1.1.3.6	Mentale Retardierung/Entwicklungsverzögerungen.....	3
1.1.3.7	Arterielle Hypertonie.....	3
1.2	Nierentransplantation.....	4
1.2.1	Epidemiologie.....	4
1.2.2	Vorteile gegenüber der Dialyse.....	4
1.2.3	Allokation.....	5
1.2.3.1	Allokationskriterien.....	5
1.2.3.2	Begriffserklärungen.....	5
1.2.4	Operation.....	6
1.2.4.1	Indikation und Kontraindikation.....	6
1.2.4.2	Technik.....	6
1.2.4.3	Ischämie.....	7
1.2.4.4	Komplikationen.....	7
1.2.4.5	Abstoßungen.....	7
1.2.5	Immunsuppression.....	9
1.3	Einflussfaktoren Transplantatüberleben.....	11
1.3.1	Wartezeit/Präemptive Transplantation.....	11
1.3.2	Empfängeralter/Spenderalter.....	11
1.3.3	Spender (LD/CD).....	12
1.4	Langzeitprobleme.....	12
1.4.1	Renoparenchymatöse/kardiovaskuläre Störungen.....	12

1.4.2	Wachstum	13
1.4.3	Gewicht.....	13
1.4.4	Harnwegsinfektionen.....	13
1.4.5	Maligne Erkrankungen	13
1.5	Fragestellung	13
2	Methodik.....	15
2.1	Patientencharakteristika.....	15
2.2	Datenerhebung.....	15
2.3	Statistische Datenanalyse	20
3	Ergebnisse.....	22
3.1	Transplantat- und Patientenüberleben	22
3.1.1	Transplantatüberleben	22
3.1.1.1	Transplantatversagen/Funktionsdauer	22
3.1.1.2	Abhängige Faktoren	22
3.1.1.3	Binär logistische Regression	23
3.1.1.4	Ursachen Transplantatversagen.....	24
3.1.2	Patientenüberleben.....	25
3.1.2.1	Patientenversterben/Lebensdauer	25
3.1.2.2	Abhängige Faktoren	26
3.1.2.3	Binär logistische Regression	26
3.1.2.4	Todesursachen (Empfänger).....	27
3.2	Präoperative Faktoren – Empfänger	27
3.2.1	Geschlecht	27
3.2.2	Empfängeralter	28
3.2.3	Migrationshintergrund	28
3.2.4	Grunderkrankung.....	28
3.2.5	Voroperationen	29
3.2.6	Transfusionen	29
3.2.7	Restdiurese.....	30
3.2.8	Dialyse	31
3.2.8.1	Dialysedauer	31
3.2.8.2	Präemptive Transplantation.....	31
3.2.8.3	Dialyseform	31
3.2.9	High Urgency (HU).....	31

3.2.10	Retransplantation	32
3.2.11	Transplantationsjahr/-zeitraum	33
3.3	Präoperative Faktoren – Spender	37
3.3.1	Geschlecht	37
3.3.2	Spenderalter	37
3.3.3	Größe/Gewicht	38
3.3.4	Todesursache	39
3.3.5	Spender (LD/CD)	39
3.3.6	Verwandtschaftsverhältnis (Spender/Empfänger)	40
3.3.7	HLA/Mismatches	41
3.3.8	Blutgruppen/-kompatibilität	42
3.3.9	Transplantat	42
3.3.9.1	Erkrankungen/Noxen	42
3.3.9.2	Besonderheiten Transplantat	42
3.3.9.3	Hypotension	42
3.4	Intraoperative Faktoren	43
3.4.1	Besonderheiten Transplantation	43
3.4.2	En-bloc-Transplantation	44
3.4.3	Seite Niere/Fossa	44
3.4.4	Ischämiezeiten	45
3.5	Postoperative Faktoren	48
3.5.1	Funktionsaufnahme	48
3.5.1.1	Sofortfunktion	48
3.5.1.2	Dialyse nach NTX/im Verlauf	49
3.5.2	Komplikationen (intra- und postoperativ)	49
3.5.2.1	Stenose/Thrombose	49
3.5.2.2	ATN	51
3.5.2.3	Rejektionen	51
3.5.3	Funktionsparameter	56
3.5.4	Immunsuppression	59
3.5.5	Stationäre Aufenthalte	67
3.5.5.1	Intensivstation	67
3.5.5.2	Postoperativ	67
3.5.5.3	Verlauf	68

3.5.5.4	Reha-Behandlungen.....	68
3.5.6	Entwicklung/Verlauf vor und nach NTX	69
3.5.6.1	Renale Begleiterkrankungen.....	69
3.5.6.2	Medikamente	69
3.5.6.3	Renale Osteopathie	70
3.5.6.4	Anämie.....	70
3.5.6.5	Hypertonus.....	71
3.5.6.6	Wachstumsretardierung	74
3.5.6.7	Körpergewichtsentwicklung	76
3.5.6.8	Panel reaktive Antikörper	78
3.5.7	Komplikationen (Langzeitverlauf)	79
3.5.7.1	Noncompliance/Familien- und Sozialanamnese	79
3.5.7.2	PTLD/Maligne Erkrankungen	80
3.5.7.3	Infektionen/HWI/Antibiotikatherapie	82
3.5.7.4	EBV/CMV/BKV/Virustatika.....	83
3.5.8	Fehlende Verläufe/-Werte/Nachbeobachtungszeitraum.....	84
3.5.8.1	Fehlende Verläufe.....	84
3.5.8.2	Fehlende Werte.....	84
3.5.8.3	Nachbeobachtungszeitraum.....	85
4	Diskussion	86
4.1	Kritik der Arbeit	86
4.2	Entwicklung.....	90
4.3	Transplantatüberleben	91
4.4	Patientenüberleben.....	93
4.5	Einzelne Faktoren	94
5	Literaturverzeichnis	100

Eidesstattliche Versicherung

Lebenslauf

Danksagung

Abkürzungsverzeichnis:

ANCA	Anti-Neutrophile cytoplasmatische Antikörper
ATG	Anti-Thymozyten-Globulin
ATN	Akute Tubulusnekrose
AZA	Azathioprin
BKV	BK-Virus (Polyomavirus)
BMI	Englisch: Body-Mass-Index
CAKUT	Angeborene Fehlbildungen der Niere und der ableitenden Harnwege (Englisch: Congenital anomalies of the kidney and urinary tract)
CAN	Chronische Allograftnephropathie (Englisch: Chronic allograft nephropathy)
CD, DD	Verstorbenenspende (Englisch: Cadaveric Donor, Deceased Donor)
CKD	Englisch: Current chronic kidney disease
CMV	Cytomegalie-Virus
CNI	Chronische Niereninsuffizienz
CYA	Cyclosporin A
CYP3A4	Cytochrom-P450-3A4-System
EBT	En-bloc-Transplantation
EBV	Epstein-Barr-Virus
EPO	Erythropoetin
ESRD	Englisch: End-Stage Renal Disease
ETKAS	Eurotransplant Nierenallokationssystem (Englisch: Eurotransplant kidney allocation system)
FA	Familienanamnese
FKBP	FK 506 Bindungsprotein (Englisch: FK 506 binding protein)
FSGS	Fokal segmentale Glomerulosklerose
GC	Glukokortikoide
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GIZ	Gemischte Ischämiezeit
HD	Hämodialyse
HI	Hoch immunisiert (Englisch: Highly Immunized)
HLA	Human Leukozyten Antigen (Englisch: Human Leukocyte Antigen)
HU	Hoch dringlich (Englisch: High Urgency)
HUS	Hämolytisch-Urämisches-Syndrom

HWI	Harnwegsinfektion
ICB	Intracerebrale Blutung
IL	Interleukin
IMPDH	Inosin-Mono-Phosphat-Dehydrogenase
ITS	Intensivstation
JÜL	Jahresüberleben
KDIGO	Englisch: Kidney Disease Improving Global Outcomes
KfH	Kuratorium für Dialyse und Nierentransplantation e.V.
KIZ	Kalte Ischämiezeit
LD	Lebendspende (Englisch: Living Donor)
MHC	Haupthistokompatibilitätskomplex (Englisch: Major Histocompatibility Complex)
MM	Unterschiede (Englisch: Mismatches)
MMF	Mycophenolatmofetil
MPGN	Membranoproliferative Glomerulonephritis
MPT	Methylprednisolonstoßtherapie
MW	Mittelwert
n	Anzahl
NAPRTCS	Englisch: North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies
NAS	Nierenarterienstenose
NAT	Nierenarterienthrombose
NPH	Nephronophthise
NTX	Nierentransplantation
NVT	Nierenvenenthrombose
OKT3	muriner monoklonaler CD-3-Rezeptorantikörper
OPTN	Englisch: Organ Procurement and Transplantation Network
PD	Peritonealdialyse
PRA	Panel Reaktive Antikörper
PSH	Purpura Schönlein-Henoch
PTLD	Lymphoproliferative Erkrankungen nach Transplantation (Englisch: Post-Transplant-Lymphoproliferative-Disorder)
QuaSi-Niere	Qualitätssicherung Nierenersatztherapie in Deutschland
Reha	Rehabilitationsbehandlung

RPGN	Rasch progrediente Glomerulonephritis
RR	Blutdruck
SA	Sozialanamnese
SAB	Subarachnoidale Blutung
SD, SDS	Standardabweichung (Englisch: Standard Deviation Score)
SDB/-H	Subdurale Blutung/-Hämatom
SIOD	Schimke-Immuno-Ossäre-Dysplasie
SRTR	Englisch: Scientific Registry of Transplant Recipients
STH	Somatotropes Hormon (Wachstumshormon)
TAC	Tacrolimus
TIN	Tubulointerstitielle Nephritis
TRAPS	Tumornekrosefaktor-Rezeptor-1-assoziiertes periodisches Syndrom
TX	Transplantation/Transplantat
UCN	Ureterocystoneostomie
VUR	Vesikoureteraler Reflux
WIZ	Warme Ischämiezeit
ZNS	Zentralnervensystem

Zusammenfassung

Einleitung

Die Nierentransplantation ist bei terminaler Niereninsuffizienz im Kindesalter die Behandlungsmethode der Wahl. Dank neuer Immunsuppressiva zeigte sich in den letzten Jahren ein Rückgang der Rejektionen sowie ein verbessertes Transplantat- und Patientenüberleben.

Methodik

Kinder und Jugendliche, die von 01/1997–05/2013 an der Charité nierentransplantiert wurden, sind retrospektiv untersucht worden. Es wurden der Langzeitverlauf und Komplikationen nach Nierentransplantation im Kindes- und Jugendalter erfasst sowie prädiktive Faktoren identifiziert. Signifikanztests wurden durchgeführt, die binäre logistische Regression angewendet sowie definierte Endpunkte als Kaplan-Meier-Überlebenskurven dargestellt.

Ergebnisse

Es wurden 143 Nierentransplantationen bei 132 Patienten durchgeführt. Das mittlere Alter bei Transplantation betrug $11,5 \pm 4,8$ Jahre. Die häufigsten zur terminalen Niereninsuffizienz führenden Erkrankungen waren angeborene Fehlbildungen der Niere und der ableitenden Harnwege mit 34,1% (45/123). Der Lebendspenderanteil betrug 24,5% (35/143). 9,8% (14/143) der Kinder wurden präemptiv transplantiert. Das mittlere Spenderalter lag bei $33,3 \pm 19,6$ Jahren.

Vaskuläre Komplikationen waren mit 29,3% postoperativ die größte Gruppe.

Am häufigsten wurde mit 42% eine Kombinationstherapie aus einem Glukokortikoid, Mycophenolatmofetil und Cyclosporin A angewendet. Bei 44,1% (63/143) der Kinder traten Rejektionsepisoden auf. Die mittlere Anzahl renaler Begleiterkrankungen vor Nierentransplantation lag bei $3,3 \pm 1,4$ gegenüber einem Wert von $2,5 \pm 1,4$ nach NTX ($p < 0,001$). Insgesamt traten bei 67,8% (97/143) der Kinder nach Nierentransplantation stationär therapiebedürftige Infektionen (davon 28,7% (41/143) Harnwegsinfektionen) auf.

Ein Transplantatversagen trat bei 24,5% (35/143) der Kinder ein. Die häufigste Ursache des Transplantatverlustes war das chronische Transplantatversagen (42,9% (15/35)). Die mittlere Funktionsdauer betrug $7,1 \pm 5,1$ Jahre. Das 1-, 5-, 10- und 15-Jahresüberleben des Transplantates lag bei 92,2%, 85,5%, 71,1% und 62,1%. In der weiterführenden Statistik waren die Variablen Transplantationszeitraum ($p = 0,005$), Anzahl bioptisch gesicherte Rejektionen ($p = 0,032$) und Panel reaktive Antikörper nach Transplantation ($p = 0,005$) signifikant für die Variable des Transplantatversagens.

5,6% (8/143) der Kinder verstarben. Die mittlere Lebensdauer betrug $8,8 \pm 5,0$ Jahre. Das 1-, 5-, 10- und 15-Jahresüberleben lag bei 99,3%, 95,2%, 94,2% und 90,7%. Die weiterführende Statistik zeigte für Retransplantation ($p = 0,022$) und lymphoproliferative Erkrankungen nach Transplantation ($p = 0,002$) Signifikanz in Bezug auf das Patientenüberleben. Infektionen stellten mit 42,9% (3/7) die häufigste Todesursache dar.

Schlussfolgerung

Die chronische Transplantatabstoßung ist die häufigste Ursache eines Nierentransplantatverlustes. Maligne Erkrankungen und Infektionen sind die häufigsten Todesursachen. Langzeitprobleme sind Hypertonus und kardiovaskuläre Störungen, Wachstums- und Gewichtsentwicklung, Harnwegsinfektionen sowie maligne Erkrankungen.

376 Wörter

Abstract

Background

Renal Transplantation remains the treatment of choice for children with end stage renal disease. Due to new immunosuppressive medication decreased number of rejections and improvement of transplant- and patient outcome have been seen.

Methods

Children and adolescent transplanted at Charité university hospital from January 1997 to May 2013 were assessed retrospectively. Long-term survival rates and complications after pediatric kidney transplantation and predictive parameters for graft function were analyzed. Significance tests, Binary logistic regression and Kaplan-Meier survival curves were applied.

Results

143 kidney transplantations were performed in 132 patients. The mean age at transplantation was 11.5 ± 4.8 years. The main primary diagnosis causing end stage renal disease was congenital anomalies of the kidney and urinary tract (34.1% (45/123)). The percentage of living kidney donation was 24.5% (35/143). Preemptive transplantation was performed in 9.8% (14/143). The mean donor age was 33.3 ± 19.6 years.

Postoperative vascular complications made the major group with 29.3%.

A combined immunosuppression with Prednisone, Mycophenolatmofetil and Cyclosporine was used most often (42%). Rejections occurred in 44.1% (63/143). The mean number of diseases associated with renal end stage disease decreased from 3.3 ± 1.4 to 2.5 ± 1.4 after

renal transplantation ($p < 0.001$). At large 67.8% (97/143) developed infections treated in hospital (most often urinary tract infection with 28.7% (41/143)).

Graft failure occurred in 25% (35/143). Chronic rejections were the leading cause of graft loss (42.9% (15/35)). The mean duration of graft function was 7.1 ± 5.1 years. Graft survival rates were 92.2% after 1 year, 85.5% after 5 years, 71.1% after 10 years and 62.1% after 15 years. Binary logistic regression confirmed the significance of the following variables concerning graft failure: Transplantation era ($p = 0.005$), rejections proved by biopsy ($p = 0.032$) and panel reactive antibodies after transplantation ($p = 0.005$).

5.6% of the patients died. The mean patient survival was 8.8 ± 5.0 years. Overall patient survival rates were 99.3% after 1 year, 95.2% after 5 years, 94.2% after 10 years and 90.7% after 15 years. Binary logistic regression showed retransplantation ($p = 0.022$) and Post-Transplant-Lymphoproliferative-Disorders ($p = 0.002$) as significant parameters for patient survival. Infections were the main causes of death with an amount of 42.9% (3/7).

Conclusions

The main causes of graft loss are chronic rejections. Malignancy and infections are the main causes of death. Long-term problems are hypertension, cardiovascular diseases, development of growth and weight, urinary tract infections and malignancy.

400 words

1 Einleitung

1.1 Chronische Niereninsuffizienz (CNI)

1.1.1 Definition und Stadien

Im angelsächsischen Raum wird der Begriff „Current chronic kidney disease“ (CKD) verwendet. Diese ist definiert als Abnormität der Nierenstruktur oder -funktion, welche über mehr als 3 Monate besteht und Auswirkungen auf die Gesundheit hat. Die CKD wird basierend auf der Ursache, der GFR-Kategorie (Glomeruläre Filtrationsrate) (Tab. 1) und der Albumin-Kategorie (A1 normal bis leicht erhöht < 30 mg/g, A2 mäßig erhöht 30–300 mg/g, A3 stark erhöht > 300 mg/g) klassifiziert und prognostisch eingeschätzt (1). Das Terminalstadium der CNI (oder: End-Stage Renal Disease, ESRD) bezeichnet einen Zustand, in dem ein Patient wegen medikamentös nicht kontrollierbarer Symptome der Urämie eine Nierenersatztherapie benötigt (2).

Folgende Stadien werden unterschieden (Tab. 1):

Stadium	GFR (ml/min/1,73m ²)	Bezeichnung
1	> 90	Nierenschädigung bei normaler GFR
2	60–89	Nierenschädigung mit milder Niereninsuffizienz
3a	45–59	milde–mittelschwere Niereninsuffizienz
3b	30–44	mittelschwere–schwere Niereninsuffizienz
4	15–29	schwere Niereninsuffizienz
5	< 15	Nierenversagen
5d	< 15	5 plus Dialyse

Tab. 1: Anhand der GFR in ml/min/1,73m² werden 5 Stadien der CNI unterschieden (1) (3).

1.1.2 Ätiologie

Die Fokal segmentale Glomerulosklerose (FSGS) ist mit 9,4% die Hauptdiagnose bei den erworbenen und die Nierenhypoplasie/-dysplasie mit 31,8% die häufigste Diagnose unter den vererbten bzw. angeborenen Nierenerkrankungen (4) (Abb. 1).

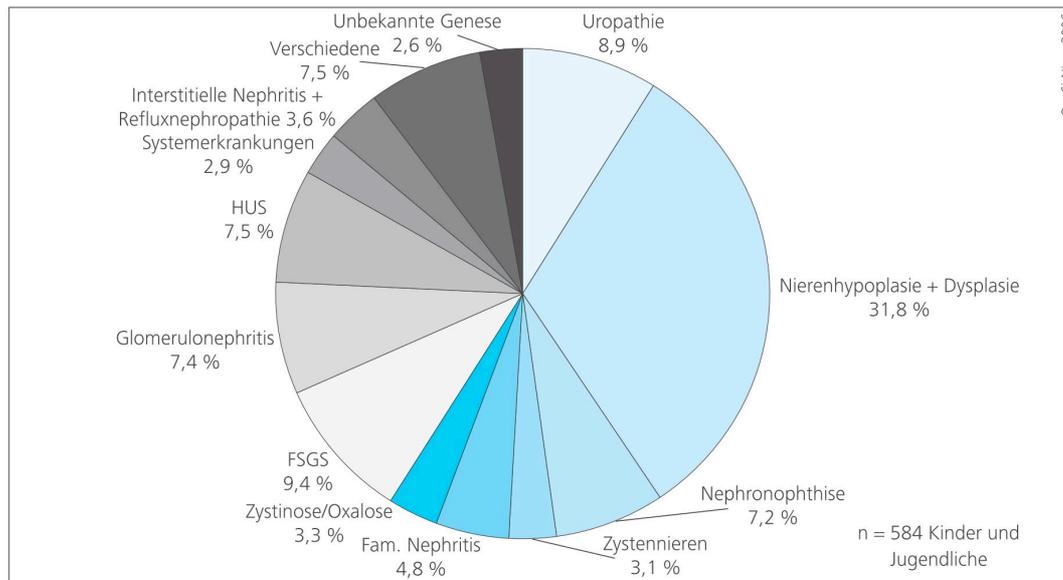


Abb. 1: Häufigkeiten (in Prozent) der unterschiedlichen Diagnosen von Kindern und Jugendlichen unter chronischer Nierenersatztherapie im Jahr 2006 (4).

1.1.3 Symptome

Die im Folgenden beschriebenen Symptome wurden aus (2) zusammengefasst.

1.1.3.1 Metabolische Azidose

Eine metabolische Azidose ist bedingt durch eine ungenügende Ausscheidung von Säureäquivalenten trotz kompensatorischer Steigerung der renalen Ammoniumkonzentration. Gleichzeitig sinkt die Schwelle für die tubuläre Bikarbonatrückresorption, wodurch der Urin trotz metabolischer Azidose alkalischer wird.

1.1.3.2 Renale Osteopathie/Sekundärer Hyperparathyreoidismus

Symptome der urämischen Osteopathie können insbesondere bei präpubertären Kindern innerhalb weniger Monate auftreten. Die urämische Osteopathie wird durch Störungen des Vitamin-D-Stoffwechsels und des konsekutiven sekundären Hyperparathyreoidismus hervorgerufen.

1.1.3.3 Renale Anämie

Die drei wichtigsten Ursachen der renalen Anämie sind die verminderte Blutbildung infolge des Erythropoetinmangels (EPO), ein erhöhter Blutverlust (intestinal und iatrogen durch Blutentnahmen) sowie eine verkürzte Lebensdauer der Erythrozyten. EPO stellt bei der Entwicklung später erythroider Vorläuferzellen physiologischerweise einen wichtigen

antiapoptotischen Faktor dar. Häufig besteht gleichzeitig ein Eisenmangel, der den wichtigsten Grund für die Resistenz einiger Patienten mit CNI gegenüber EPO darstellt.

1.1.3.4 Malnutrition/Metabolische Störungen

Einen Mangelernährungszustand beobachtet man vor allem in den Phasen des raschen Wachstums. Dieser zeigt sich als schlechtes Gedeihen, Erbrechen, Dystrophie und Wachstumsverzögerung. Gewöhnlich ist die spontane Aufnahme von Kalorien reduziert. Umgekehrt ist die Zufuhr von Eiweiß, Natrium, Kalium und Phosphat in Anbetracht der eingeschränkten Nierenfunktion oft zu hoch.

1.1.3.5 Wachstumsverzögerung

Das Körperwachstum ist oft schon im Frühstadium der CNI gestört. Im Allgemeinen ist die Wachstumsgeschwindigkeit ab einer GFR von $< 40 \text{ ml/min/1,73m}^2$ deutlich eingeschränkt. Dementsprechend nimmt die relative Körpergröße, ausgedrückt als Standardabweichung (Standard Deviation Score, SDS) vom Mittelwert gesunder gleichaltriger Kinder zunehmend ab. Bei Erreichen des Terminalstadiums liegt die Körpergröße bei 40% der Kinder unter der 3. Perzentile. Als Ursachen der Wachstumsverzögerung gelten vor allem Malnutrition und Dysregulation der somatotropen Hormonachse. Daneben sind weitere Faktoren beteiligt (Azidose, Salzverlust, Insulinresistenz, renale Osteopathie, Anämie, Infektionen und urämische Toxine).

1.1.3.6 Mentale Retardierung/Entwicklungsverzögerungen

Störungen des Zentralnervensystems (ZNS) können durch metabolische, toxische (medikamentöse), vaskuläre oder infektiöse Ursachen entstehen. Häufig werden solche Störungen der Urämie per se zugeschrieben. Ätiologisch müssen auch assoziierte Anomalien des ZNS und Malnutrition in Betracht gezogen werden. Klinisch findet man eine Mikrozephalie, Hirnatrophie und psychomotorische Entwicklungsverzögerungen. Betroffen sind vor allem die kognitiven Funktionen und die Sprachentwicklung. Bedingt durch häufige Arztbesuche kommt es zu Fehlzeiten in Kita bzw. Schule wodurch die Kinder nicht ausreichend gefördert werden können.

1.1.3.7 Arterielle Hypertonie

Die arterielle Hypertonie ist definiert als dauerhafte Erhöhung des Blutdruckes (RR) über die im Kindes- und Jugendalter verwendeten geschlechts-, alters- und größenabhängigen Referenzwerte, wobei ein Wert ab der 95. Perzentile in mindestens drei Einzelmessungen

bzw. in einer Langzeitmessung über 24 Stunden diastolisch oder systolisch, als Hypertonie Grad 1 definiert wird (5).

1.2 Nierentransplantation

Die Nierentransplantation (NTX) gehört neben der Hämodialyse (HD) und der Peritonealdialyse (PD) zur Nierenersatztherapie.

1.2.1 Epidemiologie

In Deutschland werden jährlich etwa 100 Kinder und Jugendliche nierentransplantiert (4).

1.2.2 Vorteile gegenüber der Dialyse

Bei der terminalen Niereninsuffizienz im Kindesalter ist die NTX die Behandlungsmethode der Wahl (6) – (9). Tabelle 2 stellt die Vor- und Nachteile der NTX gegenüber der Dialysetherapie dar.

Pro	Contra
Gesamtüberleben (10) (11)	Operationsrisiko
Entwicklung (körperlich, geistig) (10) (11)	Nebenwirkungen Immunsuppression
Soziale Rehabilitation (10) (11)	Interfamiliäres Konfliktpotential bei Transplantatversagen nach Lebendspende → psychische Belastung
Lebensqualität (8) (10) (11) → Trinkmengenrestriktion und diätische Einschränkungen der Dialyse entfallen (6)	
Weniger Kosten für das Gesundheitswesen (8) (12) (13)	

Tab. 2: Vor- und Nachteile der NTX gegenüber der Dialysetherapie.

Das nordamerikanische pädiatrische Studienregister (North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies, NAPRTCS) zeigt für alle Altersgruppen nach NTX höhere 3-Jahres-Überlebensraten als nach Dialysetherapie (14) (15) (Tab. 3).

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

Tab. 3: 3-Jahres-Überlebensraten der unterschiedlichen Altersgruppen nach Dialysetherapie und NTX (Lebend- und Verstorbenenspende gemittelt) im Vergleich (14) (15).

1.2.3 Allokation

1.2.3.1 Allokationskriterien

Die Allokation, also die Zuteilung der Organe, erfolgt für die Verstorbenenenspende über eine zentrale Warteliste der Stiftung „Eurotransplant“ nach folgenden Kriterien (zusammengefasst aus (16) und (17)):

- HLA-Match (A, B, DR): bei Kindern < 16 Jahren werden die HLA-Mismatchpunkte verdoppelt
- Wartezeit
- Alter: - Kinder < 6 Jahre erhalten bevorzugt die Niere von Spendern < 10 Jahre mit 0 HLA-DR-Mismatch
- Kinderbonus entfällt, wenn bei präemptiver Meldung mit 17 Jahren noch keine Dialyse erfolgt ist
- „Bonus“ für Patienten < 16 Jahre bzw. wenn die Patienten noch im Wachstum sind
- Alloimmunisierung: > 85% Panel Reaktive Antikörper = Highly Immunized (HI)
- Dialysierbarkeit: High Urgency (HU) = besondere Berücksichtigung von lebensbedrohlichem Zustand bei fehlender Dialysierbarkeit

1.2.3.2 Begriffserklärungen

Die MHC-Proteine (Major Histocompatibility Complex) des Menschen heißen HLA-Proteine (Human Leukocyte Antigens). Sie dienen der Präsentation antigenen Peptidfragmente. Man unterscheidet MHC-Klasse-1-Proteine (HLA-A, -B, -C) und MHC-Klasse-2-Proteine (HLA-DR, -DP, -DQ). Die Heterogenität der MHC-Gene ist ein wesentlicher Grund der Transplantatabstoßung (18). Das HLA-Match Programm von Eurotransplant berücksichtigt die HLA-Bereiche -A, -B und -DR. Die HLA-C und -DQ Antigene werden nicht berücksichtigt (18). Es werden supertypische (broad) von subtypischen (split) Merkmalen unterschieden (19). Mismatches (MM) sind definiert als HLA-Antigene des Spenders, welche sich von denen des Empfängers unterscheiden (18). Das Programm berechnet die HLA-Antigen Mismatches für HLA-A und -B ausschließlich basierend auf den broad Antigenen, wohingegen die Mismatches für HLA-DR auf Basis der split Antigene bemessen werden (18). Weiterhin werden der „Full Match“ und der „Reduced Match Phenotype“ differenziert (16). Das Bestreben eines Matching ist es, eine möglichst hohe Übereinstimmung zwischen Spender und Empfänger zu erzielen (20).

Ein weiterer wichtiger Punkt, der in engem Zusammenhang mit dem HLA-System steht, ist

die Panelreaktivität bzw. sind panelreaktive Antikörper (PRA), die sich gegen bestimmte HLA-Merkmale richten können. Dabei wird die Summe der positiven lymphozytotoxischen Reaktionen als prozentualer Anteil des Panelumfangs angegeben. Es lassen sich über die Prozentangabe hinaus in vielen Fällen die Anti-HLA-Spezifität(en) der lymphozytotoxischen Antikörper ermitteln (20) und so Rückschlüsse ziehen, ob es sich um donorspezifische HLA-Antikörper handelt.

1.2.4 Operation

1.2.4.1 Indikation und Kontraindikation

Die Indikation zur NTX besteht prinzipiell bei jedem Kind mit CNI unter Dialysetherapie (2).

Bei Kleinkindern wird von den meisten Transplantationszentren ein Körpergewicht von ca. 10 kg gefordert, da sich bei kleineren Kindern chirurgische Komplikationen häufen (8).

Kontraindikationen auf Seiten des Empfängers sind floride Infektionskrankheiten, nicht kurativ behandelte maligne Erkrankungen sowie schwerwiegende zusätzliche Erkrankungen, die entweder ein vitales Risiko bei der Transplantation darstellen, oder den langfristigen Transplantationserfolg infrage stellen (2).

Eine relative Kontraindikation besteht bei Patienten mit noch aktiven Nephropathien (2).

1.2.4.2 Technik

Die operative Technik der NTX ist gut etabliert. Das Organ wird meist extraperitoneal in die rechte oder linke Fossa iliaca transplantiert, wobei die A. renalis End-zu-Seit mit der A. iliaca communis (bei Kleinkindern mit der Aorta) oder End-zu-End mit der A. iliaca interna anastomosiert und die V. renalis End-zu-Seit mit der V. iliaca (bei Kleinkindern mit der V. cava inferior) verbunden wird (2). Der Ureter wird mittels extravasikaler Ureterocystostomie (UCN) in antirefluxiver Implantationstechnik mit der Harnblase anastomosiert.

Eine weitere Besonderheit stellt die sogenannte En-bloc-Transplantation (EBT) dar. Hier werden beide Spendernieren zusammen mit Aorta und unterer Vena cava explantiert und die Gefäßanastomosen zwischen der großen Transplantat Vena cava und der Aorta sowie den Empfängergefäßen vollzogen (21).

1.2.4.3 Ischämie

Ischämie ist definiert als Verminderung oder Unterbrechung der Durchblutung eines Organs, infolge mangelnder arterieller Blutzufuhr (22). In Bezug auf die NTX werden die warme (WIZ), die gemischte (GIZ) und die kalte Ischämiezeit (KIZ) unterschieden.

Die warme Ischämiezeit (Anastomosenzzeit) ist vom Spender abhängig und bei Spende nach Hirntod als Zeitpunkt der Klemmung bis zur Durchblutung beim Spender definiert. Für die Spende nach Herzkreislaufstillstand ist sie definiert als Zeitspanne vom Herzstillstand bis zur Perfusion des Spenders (23).

1.2.4.4 Komplikationen

Zu den Komplikationen nach NTX zählen (24) (2):

- Ischämieschäden: Akute Tubulusnekrose (ATN), meist reversibel
- Operativ-technische Komplikationen (3–10%)
 - Lymphogene Komplikationen: Lymphorrhö, Lymphozelenbildung
 - Vaskuläre Komplikationen: arterielle Stenosen (NAS), arterielle und venöse Thrombosen (NAT, NVT), Blutungen
 - Urologische Komplikationen: Fisteln, Leckagen, Harnleiterstenosen, vesikoureteraler Reflux (VUR), Epididymitis, Hydrozelenbildung
- Infektiologische Komplikationen:
 - Virale Infektionen: Herpes-Simplex-Virus (HSV), Epstein-Barr-Virus (EBV), Cytomegalie-Virus (CMV)
 - Bakterielle Infektionen

1.2.4.5 Abstoßungen

Akute Abstoßungsreaktion

Der Schweregrad wird mittels BANFF-Klassifikation, bei der interstitielle, glomeruläre, tubuläre und vaskuläre Läsionen getrennt voneinander standardisiert beurteilt werden, eingeschätzt (2) (Tab. 4).

1. Normal	
2. Antikörpervermittelte Abstoßung (Antibody mediated rejection, ABMR) (+ 3, 4, 5, 6 möglich): zirkulierende donorspezifische Antikörper, C4d-Nachweis, pathologische Veränderungen des Transplantats	
- Akute antikörpervermittelte Abstoßung: C4d+, zirkulierende donorspezifische Antikörper, morphologischer Nachweis akuter Gewebeläsionen wie	
	I. ATN-artig-minimale Entzündung
	II. Kapilläre und/oder glomeruläre Inflammation und/oder Thrombose
	III. Arteriell
- Chronisch, aktive antikörpervermittelte Abstoßung: C4d+, zirkulierende donorspezifische Antikörper, morphologischer Nachweis chronischer Gewebeläsionen	
3. Borderline-Veränderungen (+ 2, 5, 6 möglich): „verdächtig“ auf akute T-Zell-vermittelte Abstoßung“	
4. T-Zell-vermittelte Abstoßung (+ 2, 5, 6 möglich)	
- Akute T-Zell-vermittelte Abstoßung	
	Typ IA und B
	Typ IIA und B
	Typ III
- Chronisch, aktive T-Zell-vermittelte Abstoßung	
5. Interstitielle Fibrose (IF) und tubuläre Atrophie (TA): kein Nachweis einer spezifischen Ätiologie	
	Grad I: leichtgradige IF und TA (< 25% des Rindenbereichs)
	Grad II: mittelgradige IF und TA (26–50% des Rindenbereichs)
	Grad III: schwere IF und TA (> 50% des Rindenbereichs)
6. Sonstige Veränderungen: nicht auf Abstoßungen zurückzuführen (akut und/oder chronisch)	

Tab. 4: BANFF-Klassifikation (aus (25) adaptiert nach (26)).

Chronische Transplantatdysfunktion

Der folgende Abschnitt wurde aus (27) zusammengefasst.

Die chronische Allograftnephropathie (Chronic allograft nephropathy, CAN) ist die häufigste Ursache des Transplantatverlustes. 50% aller Transplantatverluste entfallen auf Abstoßungen, wobei chronische mit 35% den größten Anteil ausmachen (10). Trotz neuer Immunsuppressiva ist der Anteil bei verbessertem 1-Jahrestransplantatüberleben relativ konstant geblieben. Der CAN liegen sowohl Spender als auch Empfänger bedingte Ursachen zugrunde. Es ist wahrscheinlich, dass der CAN immunologische und nicht immunologische Schäden, welche sich über die Zeit kumulieren, zu Grunde liegen. Ursachen der CAN sind: akute Rejektionsepisoden, Hypoperfusion, ischämische Reperfusion, Calcineurininhibitortoxizität, Infektionen und Rezidive der Grunderkrankung. Die Klassifikation und differentialdiagnostische Abklärung erfolgt histologisch mit Hilfe der BANFF-Klassifikation (s.o.). Neuere immunsuppressive Regime, engmaschiges Monitoring der

Transplantatfunktion und das Management von subklinischen Rejektionen könnten zu einer Schadensbegrenzung unter pädiatrischen Nierentransplantatempfängern führen.

1.2.5 Immunsuppression

Als primäre Immunsuppression wird in der Regel ein Calcineurininhibitor (Cyclosporin A, Tacrolimus), in Kombination mit Mycophenolatmofetil (MMF) und Prednison (Glukokortikoid) eingesetzt (17). MMF stellt dabei einen wirksamen Ersatz für das früher gebräuchliche Azathioprin dar (2).

Die folgende Beschreibung der einzelnen Immunsuppressiva wurde zusammengefasst aus (28) und (2).

Glukokortikoide (GC)

Glukokortikoide bilden die Basis der immunsuppressiven Therapie.

Bei stabiler Transplantatfunktion wird versucht die Steroide auszuschleichen und im Verlauf ganz auf deren Einsatz zu verzichten. Außerdem sind Glukokortikoide bei der Behandlung von akuten Abstoßungsreaktionen von Bedeutung.

Calcineurininhibitoren

○ Cyclosporin (CYA, z.B. Sandimmun A®)

Cyclosporin A inhibiert die Aktivität von Calcineurin und verhindert so die Aktivierung des „nuclear factor of activated T-cells“, was die Genexpression verschiedener Zytokine supprimiert. Dies führt zu einer Reduktion der T-Zell-Proliferation, des Auftretens von antigenspezifischen zytotoxischen T-Zellen, der Aktivierung von Makrophagen und B-Zellen durch T-Zellen sowie zu einer Reduktion der Induktion von HLA-Molekülen und kostimulatorischen Molekülen durch Zytokine. Die therapeutische Breite ist gering, sodass die Wirkspiegel engmaschig kontrolliert werden müssen.

Nebenwirkungen umfassen: Nephrotoxizität, Hepatotoxizität sowie Parästhesien (Neurotoxizität), metabolische Störungen (Hyperglykämien, Hyperlipidämien) und Blutdruckerhöhung, Hypertrichose und Gingivahyperplasie. Es sind zahlreiche Interaktionen mit anderen Medikamenten zu beachten, da CYA über das Cytochrom-P450-3A4-System (CYP3A4) metabolisiert wird.

○ Tacrolimus (TAC, FK 506, z.B. Prograf®)

Tacrolimus ist potenter als CYA. Es hemmt nach Bindung an das FK 506 Bindungsprotein (FK 506 binding protein, FKBP) die Wirkung von Calcineurin und damit die Produktion von verschiedenen Zytokinen und Interferon gamma.

Die Neurotoxizität ist im Vergleich zu CYA stärker und die Nephrotoxizität sowie metabolische Störungen geringer ausgeprägt.

Eine regelmäßige Dosisreduktion ist erforderlich (abnehmende Clearance).

- **Sirolimus (z.B. Rapamune®) und Everolimus (z.B. Certican®)**

Sirolimus bindet an das FK-Bindungsprotein. Der Sirolimus-FKBP-Komplex hemmt die Kinase mTOR, welche Zellzyklus und Zellproliferation reguliert.

Bei den Nebenwirkungen dominieren Blutbildstörungen und Hyperlipidämie. Sirolimus ist auch Substrat von CYP3A4. Vorteile sind die geringere Nephro- und Neurotoxizität.

Everolimus weist gegenüber Sirolimus eine bessere und konstantere Bioverfügbarkeit auf.

Hemmung Proliferation von Immunzellen

- **Mycophenolatmofetil (MMF, z.B. CellCept®)**

MMF hemmt selektiv die Inosin-Mono-Phosphat-Dehydrogenase (IMPDH), ein Schlüsselenzym der Purinbasen-Synthese. Besonders T- und B-Lymphozyten sind abhängig von der IMPDH. Aufgrund dieses Angriffspunktes wirkt MMF synergistisch mit Calcineurininhibitoren.

Als Nebenwirkungen werden gastrointestinale Symptome und Leukopenien beobachtet.

- **Azathioprin (AZA, z.B. Imurek®)**

Azathioprin ist das Prodrug für seinen in der Leber aktivierten Metaboliten 6-Mercaptopurin, der als falscher Baustein in DNA/RNA-Stränge eingebaut wird. AZA hemmt vor allem in T- und B-Lymphozyten die Purinsynthese und verhindert sowohl zell- als auch antikörpervermittelte Immunreaktionen. Nebenwirkungen reichen von Magen-Darm-Ulzera, Pankreatitis und Hautreaktionen bis zur Knochenmarksdepression.

Bis zum Wirkungseintritt kann es Monate dauern.

Antilymphozyten-Antikörper

Dazu zählen Anti-Thymozyten-Globulin (ATG) und Anti-CD3-Antikörper (OKT3).

Durch die Freisetzung von Zytokinen aus den lysierten Lymphozyten zeigen sich folgende akute Nebenwirkungen: Fieber, Schüttelfrost, Hautausschlag und Pruritus.

OKT3 bindet an den CD3-Komplex, der sowohl auf CD 4⁺- als auch auf CD 8⁺-T-Zellen exprimiert wird.

Die Nebenwirkungen sind stärker als unter ATG-Therapie. Diese sind: Fieber, Schüttelfrost, Tremor und „capillary leak syndrome“ bis hin zum Lungenödem. Mittelfristig besteht eine erhöhte Gefahr für virale Infektionen und langfristig ist das Risiko für lympho-

proliferative Erkrankungen nach Transplantation (Post-Transplant-Lymphoproliferative-Disorder, PTLD) erhöht. Infolge dieser Komplikationen wird OKT3 kaum noch verwendet.

Anti-Interleukin(IL)-2-Rezeptorantikörper

- **Basiliximab (z.B. Simulect®) und Daclizumab (z.B. Zenapax®)**

Anti-IL2-Rezeptorantikörper sind murin-humane Fusionsantikörper gegen den IL-2-Rezeptor. Im Gegensatz zu OKT 3 tritt kein Zytokinfreisetzungssyndrom auf. Es kommt jedoch zur raschen Bildung von Autoantikörpern. Von Vorteil ist das nahezu vollständige Fehlen von Nebenwirkungen.

1.3 Einflussfaktoren Transplantatüberleben

1.3.1 Wartezeit/Präemptive Transplantation

Der Jahresbericht der OPTN (Organ Procurement and Transplantation Network)/SRTR (Scientific Registry of Transplant Recipients) von 2013 zeigt für den Großteil der Kinder (ca. 60%) Wartezeiten von unter einem Jahr. Ca. 20% der Kinder haben Wartezeiten von 1 bis weniger als 2 Jahren, 10% der Kinder warten 2 bis weniger als 4 Jahre und weitere 10% der Kinder warten mehr als 4 Jahre auf das Transplantat (29).

Eine präemptive (ohne vorherige Dialysetherapie durchgeführte) NTX führt zu einem besseren Transplantatüberleben, wobei derzeit ca. 20% der Transplantationen bei Kindern und Jugendlichen präemptiv vorgenommen werden (6). Der Anteil präemptiver Transplantationen ist mit 34% bei Lebendspende signifikant höher als bei Verstorbenspende mit 13% (30). Präemptive Transplantationen sind mit einem verbessertem Wachstum, besserer psychosozialer Entwicklung und einem besseren Langzeitoutcome assoziiert (8) und werden vor allem auch im Hinblick auf das Argument der Lebensqualität empfohlen (31).

1.3.2 Empfängeralter/Spenderalter

Die Gruppe der 0–1-jährigen Empfänger von Lebendspendernieren verzeichnet 7 Jahre nach NTX eine andauernd bessere Transplantatfunktion (30). Die altersbezogenen Abstoßungsraten sind sowohl für Lebend- als auch für Verstorbenspende in der Gruppe der 0–1-Jährigen am geringsten und in der Gruppe über 12-jährigen Kinder am höchsten (10) (33).

In den USA werden Nieren von Spendern, die jünger als 35 Jahre sind, bevorzugt für pädiatrische Empfänger verwendet und es wird empfohlen, Nieren von über 35-jährigen Spendern zu vermeiden, weil man sich davon ein besseres Überleben der jungen Patienten verspricht (33).

Dementgegen stehen Daten, die zeigen, dass die Überlebensraten innerhalb der Spenderaltersgruppen der 11–17, 18–34 sowie 35–49-Jährigen ähnlich waren. Statistisch gesehen unterschieden sich die Überlebensraten von Transplantaten der Altersgruppe der 35–49-Jährigen nicht von denen der 11–17 oder der 18–34-Jährigen, wohingegen Transplantate von Spendern die jünger oder genau 10 Jahre alt waren, sowie die der über 49-Jährigen schlechtere Ergebnisse zeigen (33).

1.3.3 Spender (LD/CD)

Zu unterscheiden sind die Lebendspende (Living Donor, LD) und die Verstorbenenspende (Cadaveric Donor, CD/Deceased Donor, DD). Je nach Region und Zentrum liegt der Anteil der LD in Deutschland zwischen 25% und 50% (17). Innerhalb aller pädiatrischer Altersgruppen ist sowohl das kurzzeitige als auch das langfristige Transplantat- und Patientenüberleben unter LD besser (8).

Die Vorteile der LD liegen in der zeitlichen Planung, der optimalen Qualität der Spenderniere, der kurzen Wartezeit, der Möglichkeit einer blutgruppeninkompatiblen Transplantation, bis zu 20% besseren Überlebensraten und der Vermeidung von Langzeitschäden (17). Weiterhin führen eine kurze KIZ, bessere HLA-Kompatibilität, weniger akute Abstoßungsepisoden und eine bessere präoperative Organ- und Patientenvorbereitung zu einem besseren Outcome nach LD (8). Eltern stellen mit 40,2% die größte Gruppe der Lebendspender dar (30).

1.4 Langzeitprobleme

1.4.1 Renoparenchymatöse/kardiovaskuläre Störungen

Der Hypertonus ist eine häufige und schwerwiegende Komplikation nach NTX, da dieser mit einer Prävalenz von 50–80% (34) einen wichtigen Risikofaktor für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität sowie den Transplantatverlust der Patienten darstellt (35).

Die Ätiologie ist multifaktoriell, wobei ein Hypertonus vor NTX, die verbliebene erkrankte Eigenniere, immunsuppressive Therapie, Nierenarterienstenosen und chronische Transplantatnephropathien die häufigsten Ursachen darstellen (35). Als Risikofaktoren für die

Entwicklung eines Hypertonus im Zeitraum von 3 Jahren nach Transplantation gelten ein Hypertonus vor NTX und die GFR 6 Monate nach NTX (36).

1.4.2 Wachstum

Da eine verminderte Körpergröße Auswirkungen auf die Lebensqualität und das Selbstbewusstsein hat, ist das Erreichen einer „normalen“ Körpergröße ein entscheidendes Ziel nach NTX (37).

Fortschritte zur Vermeidung von Körpergrößendefiziten vor NTX sind die Wachstumshormontherapie (STH-Therapie) (38), eine frühe präemptive NTX sowie die Steroidelimination (39). Ein Aufholwachstum nach NTX ist selten und betrifft Kinder, die vor Eintreten der Pubertät transplantiert wurden (39) (40).

1.4.3 Gewicht

Die Körpergewichtszunahme nach NTX wird häufig beobachtet und kann zur Fettleibigkeit führen (41). Ein schneller Anstieg der standardisierten Werte für das Körpergewicht wird in den ersten 6 Monaten nach NTX in allen Altersgruppen beobachtet (30).

Für die Körpergewichtszunahme nach NTX werden als Hauptgründe die Steroidexposition sowie der Wegfall diätischer Restriktion unter Dialyse verantwortlich gemacht (41). Übergewicht stellt einen unabhängigen Risikofaktor für eine Transplantatfunktionsverschlechterung dar und kann zu Hypertonusentwicklung und kardiovaskulärer Morbidität beitragen (41).

1.4.4 Harnwegsinfektionen

Harnwegsinfektionen nach NTX treten in 15–33% der Fälle auf und stellen ein Risiko für eine Einschränkung der langzeitigen Transplantatfunktion dar (42).

Risikofaktoren sind anatomische oder funktionelle Fehlbildungen, demografische Faktoren, die Grundimmunsuppression und Fremdmaterial wie Katheter und Stents (42).

1.4.5 Maligne Erkrankungen

Eine weitere Komplikation nach NTX im Kindesalter sind die lymphoproliferativen Erkrankungen (PTLD), welche mit einer Prävalenz von 6,9% auftreten (43). Die PTLD ist eine der signifikanten Mortalitäts- und Morbiditätsursachen (9) (44).

1.5 Fragestellung

Hier wurde untersucht welche prä-, intra- und postoperativen Faktoren das Transplant- und Patientenüberleben nierentransplantierte Kinder beeinflussen.

Ziele der Arbeit:

1. Erfassung von Langzeitverlauf und Komplikationen nach NTX im Kindes- und Jugendalter
2. Identifikation beeinflussender Faktoren (prä-, intra- und postoperativ)

2 Methodik

2.1 Patientencharakteristika

Eingeschlossen wurden Kinder und Jugendliche, die im Zeitraum vom 05.01.1997 bis zum 07.05.2013 an der Charité–Universitätsmedizin Berlin nierentransplantiert wurden.

2.2 Datenerhebung

Die Daten wurden im Zeitraum vom 26.7.2012 bis zum 25.07.2013 im Archiv der Charité und in der kindernephrologischen Ambulanz (Kuratorium für Dialyse und Nierentransplantation e.V., KfH) erfasst und mittels der verfügbaren Daten von Eurotransplant (Empfänger: Geburtsdatum, HLA-Typisierung, Blutgruppe, Datum der Registrierung auf Warteliste, Datum und Ursache Transplantatversagen, Todesursache und Sterbedatum, Antikörperstatus, CMV-Status, vorherige Transplantationen und Transplantatversagen mit Ursache und Datum/Spender (CD): Alter, Blutgruppe, HLA-Typisierung, Vorerkrankungen, Noxen, Hypotension, CMV-Status) erneut geprüft, vervollständigt und in Bezug auf die Parameter Transplantatversagen und erneute NTX über das 18. Lebensjahr hinaus ergänzt. Des Weiteren wurden die Daten mit Hilfe des seit 2005 bestehenden SAP Systems der Charité geprüft und vervollständigt.

Folgende Parameter wurden erfasst (Tab. 5–7):

Empfänger	Spender
Alter bei NTX	Alter
Geschlecht, Herkunft, Familien- und Sozialanamnese (FA, SA)	Geschlecht
Größe, Gewicht, height SDS/-age, Body-Mass-Index (BMI), SDS BMI	Größe, Gewicht
Blutgruppe, HLA, PRA, Transfusionen vor NTX	Blutgruppe, HLA
EBV-/CMV-Status	EBV-/CMV-Status
Grunderkrankung Nebendiagnosen und medikamentöse Therapie	LD (Verwandtschaftsverhältnis) DD (Todesursache)
Restdiurese, Dialyseverfahren und Dauer vor NTX	
Retransplantation, Voroperationen	

Tab. 5: Präoperative Parameter

Hypoxie	Hypotension, Ischämiezeiten (WIZ, KIZ, GIZ)
Technik	Seite Niere/Seite Fossa, En-bloc, Gefäßversorgung, Anastomose
Komplikationen	Blutung, verzögerte Funktionsaufnahme
NTX-Zeitraum/-Jahr	

Tab. 6: Intraoperative Parameter

postoperativer Verlauf	Langzeitverlauf
Dialyse nach NTX	Abstoßungen, Methylprednisolonstoßtherapie (MPT)
Primäre Immunsuppression	Nebenwirkungen Immunsuppression, Therapieumstellungen
Komplikationen	Nebendiagnosen und medikamentöse Therapie
Tage Intensivstation (ITS) nach NTX	Entwicklung Größe/Gewicht
Tage stationär nach NTX	Tage stationär im Verlauf
	Rehabilitationsbehandlungen (Reha)
	Infektionen: Harnwegsinfektionen (HWI), Pneumonie, EBV, CMV, BK-Virus (BKV) Antibiotika- und Virustatikatherapie
	Maligne Erkrankungen (PTLD)
	Transplantat(TX)-Funktion (Kreatinin/GFR im Verlauf)
	TX-Funktionsdauer, TX-Versagen und Ursache TX-Ektomie, erneute NTX
	Lebensdauer nach NTX, verstorben, Todesursache

Tab. 7: Postoperative Parameter

Zur Kalkulation des SDS für die Parameter der Körpergröße (Height age, Height SDS) und des Gewichts (BMI, BMI SDS for Height age) wurde der Rechner der 4C-Studienseite verwendet (45). Zur Umrechnung der Einheiten des Kreatininwertes (mg/d und $\mu\text{mol/l}$) wurde der Rechner des Labors Limbach verwendet (46). Die GFR wurde mit der Formel nach Schwartz mittels alters- und geschlechtsadaptierter Konstanten abgeschätzt (47) (48).

Definition Variablen

Innerhalb der Variable „Vorerkrankungen und Noxen“ wurden Grund- bzw. Vorerkrankungen des Spenders (Diabetes mellitus, Hypertonus) sowie der Einfluss verschiedener Noxen (Alkohol, Drogen, Nikotinabusus) zusammengefasst.

In der Variable „Besonderheiten des Transplantats“ wurden Faktoren wie Arteriosklerose und besondere Gefäßversorgungen beim Spender eingeschlossen.

Unter „intraoperativen Besonderheiten bzw. Besonderheiten bei NTX“ wurden Faktoren wie eine Blutungsneigung, schlechte Perfusion nach Anastomose, Ileumconduit, zusätzliche Lebertransplantation sowie ein nicht antirefluxiv anatomisierter Harnleiter einbezogen.

Zur besseren Auswertbarkeit der Daten wurden für die verschiedenen „Ischämiezeiten“ folgende Gruppen gebildet: WIZ ($= / > 0$ Minuten), KIZ ($< / > 660$ Minuten = 11 Stunden), GIZ ($< / > 50$ Minuten)

Die Faktoren NAS, NAT und NVT wurden unter der Variable „Stenose/Thrombose“ zusammengefasst.

Die „Nebenwirkungen der Immunsuppression“ wurden den Arztbriefen entnommen. Hier ließ sich entweder die Formulierung finden, dass bei einer bestimmten Nebenwirkung auf eine andere Immunsuppression umgestellt wurde oder die Nebenwirkung konnte den kodierten Nebendiagnosen entnommen werden.

Aufgrund der kleinen Fallzahl für Dritttransplantationen wurden Zweit- und Dritttransplantationen unter der Variable „Retransplantation“ zusammengefasst.

Innerhalb der Variable „Familienanamnese (FA), Sozialanamnese (SA), Compliance“ wurde im Einzelnen folgendes zusammengefasst: Noncompliance, Soziale Probleme, Behinderung/Retardierung, Psychische Probleme/Kinder- und Jugendpsychiatrie/Suizid, Einzelfallhilfe/Betreuung, familiäre Probleme und Suchtproblematik.

Zur besseren Auswertbarkeit wurden die Gruppen 0, 1–5 und mehr als 5 „Transfusionen“ gebildet, wobei mehrfache Transfusionen innerhalb der Gruppe von mehr als 5 Transfusionen eingeschlossen wurden.

Es wurden folgende Gruppen der „Grunderkrankungen“ gebildet:

1. Angeborene Fehlbildungen der Niere und der ableitenden Harnwege

(Congenital anomalies of the kidney and urinary tract, CAKUT):

- Agenesie, Hypoplasie, Dysplasie, Zystisch/multizystisch/polyzystisch Potter 1/Autosomal-Rezessive-Polyzystische Nierenerkrankungen (Autosomal recessive polycystic kidney disease, ARPKD), Caroli-Syndrom, Refluxnephropathie/obstruktive Nephropathie/Urethralklappen/VUR

- Fehlbildungssyndrome mit Nierenbeteiligung (Zysten, Dysplasie, Hypoplasie, Urethralklappen, Hydronephrose/Megaureteren): Tuberoöse Hirnsklerose, Oro-Facio-Digitales-Syndrom, Prune-Belly-Syndrom, Townes-Brocks-Syndrom, Tripel X-Syndrom, kongenitales Fehlbildungssyndrom, komplexe Fehlbildungen der ableitenden Harnwege bei kaudalem Regressionssyndrom, VACTERL-Assoziation (von Fehlbildungen betroffenen Organsysteme: V-vertebral, A-anal, C-cardial, T-tracheal, E-esophageal, Renal, L-limbs/Extremitäten), Mikrodeletionssyndrom, Brachio-Oto-Renales-Syndrom, Laurence-Moon-Bardet-Biedl-Syndrom

2. Hämolytisch-Urämisches-Syndrom (HUS):

typisch, atypisch

3. Glomerulopathien:

FSGS, Membranoproliferative Glomerulonephritis (MPGN), infantiles nephrotisches Syndrom bei FSGS/bei diffuser mesangialer Sklerose/familiäres infantiles nephrotisches Syndrom/kongenitales nephrotisches Syndrom/Finnischer Typ mit diffuser glomerulomesangialer Sklerose, hereditäres Fiebersyndrom mit sekundärer Amyloidose bei Tumornekrosefaktor-Rezeptor-1-assoziiertem periodischem Syndrom (TRAPS), Alport-Syndrom, IgA-Nephritis mit FSGS bei M. Schimke (Schimke-Immuno-Ossäre-Dysplasie, SIOD)

4. Tubulopathien und interstitielle Nierenerkrankungen:

hereditäre Salzverlusttubulopathie bei Bartter-Syndrom Typ 4, infantile Cystinose/infantile nephropathische Cystinose mit sekundärem Fanconi-Syndrom, Juvenile Nephronophthuse Typ1 (NPH1)/Joubertsyndrom mit NPH, Senior-Lokensyndrom mit NPH (Die NPH wird zu den zystischen Nierenerkrankungen gezählt.)

Tubulointerstitielle Nephritis (TIN)

5. Hypoxie:

postnatale Hypoxie/Placenta praevia mit postnataler Hypoxie, Angiotensin-1-Blocker Therapie in Schwangerschaft, Multiorganversagen (MOV) nach fetofetalem Transfusionssyndrom/Multiorganversagen bei nekrotisierender Pankreatitis unklarer Ursache

6. Nierentumor:

Wilmstumor/Nephroblastom

7. Andere/Verschiedene:

- Rasch progrediente Glomerulonephritis (RPGN): RPGN bei p-ANCA (Anti-Neutrophile cytoplasmatische Antikörper) positiver Polyarteriitis (m-ANCA und Thyreoperoxidase-Antikörper positiv) und hypoplastischen Nieren beidseits, Immunkomplextyp, RPGN unklarer Genese, RPGN mit histologischer MPGN vom IgA-Typ

- IgA-Nephropathie/Nephritis: mit nephrotischem Syndrom, mit histologischer MPGN

- Multisystemerkrankungen/Vaskulitiden: granulomatöse Polyangiitis, Purpura Schönlein-Henoch (PSH) Nephritis, PSH mit histologischer MPGN

- neurogene Blasenentleerungsstörung

8. Unklar/Unbekannt

Es wurden folgende Gruppen von „intra- und postoperativen Komplikationen“ gebildet:

- **vaskulär:** NAS, NAT, NVT, Besonderheiten Anastomose, Kinking der Gefäße, besondere Antikoagulation
- **urologisch:** Harnleiterstenose, Urinom, Reflux/Erweiterung Nierenbeckenkelchsystem/Harnstauung/Harnabflussstörung, Ureternekrose mit Perforation, Kinking Harnleiter, Harnleiterfistel/Abszess, Harnblasentamponade bei Koagel, Ureterocele, Harnröhrendivertikel, Ureterostoma, Ileumconduit
- **lymphogen:** Lymphocele
- **Blutung/hämatogen:** Hämatom, Nachblutung, Blutung aus Transplantatoureterstumpf, intraoperative Verletzung der V. iliaca
- **immunologisch:** positives Crossmatch, ABO-Inkompatibilität
- **infektiologisch:** Infektion/Wundheilungsstörung/Wundverhalt, CMV-/EBV-Reaktivierung
- **abdominal:** Ileus, Subileus bei großer Spenderniere

Folgende Gruppen von „Hypertoniefolgen“ wurden zusammengefasst:

- **Linksventrikulär:** linksventrikuläre Hypertrophie, linksventrikuläre Ejektionsfraktion von 50%, dekompenzierte Linksherzinsuffizienz
- **Klappen linkes Herz:** Mitralinsuffizienz, Aorteninsuffizienz
- **Auge:** Fundus hypertonicus, Retinopathia hypertonica, Makulaödem
- **Klappen rechtes Herz:** Trikuspidalinsuffizienz, Pulmonalklappeninsuffizienz
- **Zerebral:** Hypertensive Enzephalopathie, Transitorische ischämische Attacken
- **Herzrhythmusstörungen:** paroxysmale supraventrikuläre Tachykardie, monomorphe ventrikuläre Extrasystolen, inkompletter Rechtsschenkelblock, Atrioventrikulärer Block
- **Renal:** hypertonieassoziierte Nephropathie
- **Pulmonal:** pulmonale Hypertonie

Folgende Kategorien von „Infektionen nach NTX“ wurden zusammengefasst:

- **Urogenital:** HWI, Zystitis, Pyelonephritis, BK-Virusnephropathie/Nephritis, Epididymitis, Skrotal Abszess, Balanitis
- **Pulmonal:** Infekt der oberen Atemwege, Bronchitis, Pneumonie

- **HNO:** Angina follicularis, Tonsillitis, Peritonsillarabszess, Scharlach, Infektiöse Mononukleose, Lymphadenitis colli, Mastoiditis, Oberkieferabszess/Abszess Fossa canina, Sinusitis, Otitis, Pharyngitis, Epipharyngitis, Siladenitis, Herpes labialis, Stomatitis aphtosa, Soorösophagitis, Mundsoor
- **Abdominal:** Gastroenteritis, Gastritis, Colitis, Lymphadenitis mesenterialis, Enterohämorrhagische Colitis, Enterohämorrhagischer Escheria coli (EHEC), Pancolitis mit Perforation, CMV-Enterocolitis, Appendizitis, Peritonitis, Polyserositis, Pankreatitis
- **Sepsis/SIRS**
- **Kutan** (Haut-/Hautanhangsgebilde): Schweißdrüseninfektion, Pityriasis vesicolor, Follikuläre Dermatitis, Ostiofollikulitis, Phlegmone, Furunkel, Panaritium, Gürtelrose (Herpes zoster), Windpocken (Varizellen)
- **Fremdmaterial:** arteriovenöse-Fistel, Entzündung Shunt, PD-Katheter, Zentraler Venenkatheter (ZVK), Phlebitis, Perkutane Endoskopische Gastrostomie (PEG)-Button
- **Auge/ZNS:** Konjunktivitis, Orbitaphlegmone, Hirnabszess, Meningitis, Progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML)
- **Muskuloskeletal:** Sakroileitis, Abszess nach TX-Entfernung, Wundinfektion, Glutealabszess
- **Kardial:** Myokarditis, Perikarditis
- **Unklarer Fokus**

2.3 Statistische Datenanalyse

Die erhobenen Daten wurden in das Programm SPSS (IBM SPSS Statistics Version 21 und 22 für das Betriebssystem OS X Yosemite Version 10.10.5 und Windows Vista) überführt und untersucht.

Die Variablen wurden optisch mit Hilfe von Histogrammen mit Normalverteilungskurven auf Normalverteilung geprüft.

Bei kategorialen (qualitativen) Variablen unverbundener Stichproben wurde der Pearson-Chi-Quadrat-Test verwendet und die Ergebnisse wurden mittels Kreuztabellen bzw. Vierfeldertafeln im Falle von zwei Alternativmerkmalen visualisiert.

Bei ordinalen oder quantitativen nicht normalverteilten Variablen unverbundener Stichproben wurde bei zwei Stichproben (ja/nein) der Mann-Whitney-U-Test bzw. bei mehr als zwei Stichproben/Untergruppen der Kruskal-Wallis-Test verwandt. Für quantitativ skalierte Variablen wurden Boxplotdiagramme erstellt.

Für normalverteilte unverbundene Stichproben wurde der T-Test für unverbundene Stichproben bzw. bei verbundenen Stichproben der T-Test für verbundene Stichproben angewandt und die Ergebnisse mit Boxplotdiagrammen visualisiert.

Um die Abhängigkeit einer kategorialen/dichotomen Variable wie dem Transplantatversagen (ja/nein) von mehreren unabhängigen Variablen, die ein beliebiges Skalenniveau aufweisen zu untersuchen, wurde für die Faktoren, bei denen sich unter Anwendung der zuvor beschriebenen Tests signifikante Werte zeigten, eine binäre logistische Regressionsanalyse durchgeführt.

Die folgenden statistischen Erklärungen wurden aus (49) – (51) zusammengefasst.

Aus den Regressionskoeffizienten (entspricht B) wurden adjustierte Odds Ratios (entspricht $\text{Exp}(B)$) als Maß für die Stärke des Zusammenhangs berechnet. Wenn der Modell-Chi-Quadrat (Differenz zwischen dem Null-Modell und dem Prädiktorenmodell) signifikant war, wurde die Nullhypothese abgelehnt. Bezüglich der -2 Log-Likelihood (Vergleich Devianz der Nullhypothese mit der des vollständigen Modells) sprach ein hoher Wert für eine hohe Erklärungskraft der unabhängigen Variablen. Der R^2 nach Cox & Snell und der R^2 nach Nagelkerke wurden verwendet, um die Güte der Anpassung des Gesamtmodells zu prüfen. Der Wald-Test (T-Test äquivalent) dient der statistischen Absicherung. Über den Standardfehler prüft der Wald-Test, ob die einzelnen Prädiktoren einen signifikanten Einfluss haben und erlaubt es die Prädiktoren des Modells untereinander zu vergleichen. Um die Teststärke zu erhöhen wurden in die weiterführende Statistik nur die Faktoren einbezogen, die in den zuvor durchgeführten Tests eine hohe Signifikanz zeigten. Zur Interpretation der weiterführenden Statistik wurden die Quellen (51) und (52) verwendet.

Die definierten Endpunkte des 1-, 5-, 10- und 15-Jahresüberleben des Transplantats sowie der Patienten wurden in Form von Kaplan-Meier-Überlebenskurven dargestellt und die Überlebensrate aus den Überlebenstabellen abgelesen. Mit Hilfe des Log-Rank-Tests wurde anschließend statistisch geprüft, ob das Mortalitätsrisiko in zwei oder mehr Gruppen verschieden war (53). Die Teststatistiken nach Breslow und Tarone-Ware wurden vergleichend hinzugezogen.

Das Signifikanzniveau wurde bei einem p-Wert von $< 0,05$ festgelegt.

3 Ergebnisse

3.1 Transplantat- und Patientenüberleben

3.1.1 Transplantatüberleben

3.1.1.1 Transplantatversagen/Funktionsdauer

Insgesamt erlitten 24,5% (35/143) der Kinder ein Transplantatversagen. Innerhalb der ersten 4 Wochen nach NTX trat in 2,8% (4/143) der Fälle ein Transplantatversagen ein. In 2 Fällen war eine NVT und in 2 Fällen eine NAT die Ursache.

Die mittlere Funktionsdauer betrug $7,10 \pm 4,95$ (Spannweite 0–16) Jahre. Das 1-, 5-, 10- und 15-Jahresüberleben des Transplantats lag bei 92,2%, 85,5%, 71,1% und 62,1% (Abb. 2).

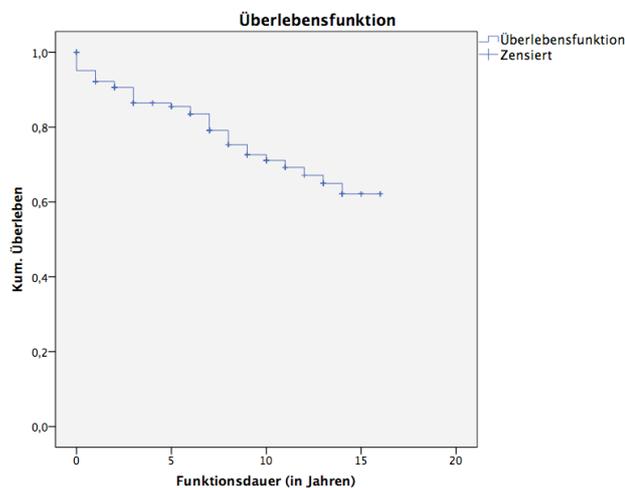


Abb. 2: Kaplan-Meier-Überlebenskurve. Kumulatives Transplantatüberleben in Prozent aufgetragen über der Funktionsdauer des Transplantats in Jahren.

3.1.1.2 Abhängige Faktoren

Im Folgenden wurden die signifikanten Parameter für die Variable des Transplantatversagens dargestellt (Tab. 8):

Variable	p-Wert
Anzahl Transplantationen (1./2./3.)	0,014
Retransplantation	0,004
Transplantationsjahr	0,001
Transplantationszeitraum	< 0,001
Hypotension (Spender)	0,027
Spender (LD/DD)	0,039
Verwandschaftsverhältnis (LD)	0,005
KIZ	0,023
KIZ (> 11 Stunden)	0,017
GIZ	0,050
GIZ (> 50 Minuten)	0,008
Stenose/Thrombose	0,004
Kombination Immunsuppression	0,006
Immunsuppression (CYA)	0,022
Immunsuppression (AZA)	0,024
Immunsuppression (MMF)	0,024
Immunsuppression (TAC)	0,017
Rejektionsepisoden (Anzahl/Anteil in %)	< 0,001/0,002
Rejektionen bioptisch (Anzahl/Anteil in %)	< 0,001/0,011
Fehlende Sofortfunktion	0,003
Stationär im Verlauf (in Tagen)	< 0,001
Anzahl Reha-Behandlungen	0,032
PRA nach NTX (Anteil/Höhe in %)	< 0,001/< 0,001
Noncompliance	0,013
FA/SA/Compliance	0,027
Epo-Therapie nach NTX	0,001

Tab. 8: Signifikante Einflussgrößen und dazugehörige p-Werte für die Variable des Transplantatversagens.

3.1.1.3 Binär logistische Regression

Die Faktoren Transplantationszeitraum (1997–2005 und 2006–2013), bioptisch gesicherte Rejektionen (Anzahl), PRA nach Transplantation (Anteil in %) und Sofortfunktion wurden in Bezug auf das Transplantatversagens weiterführend untersucht, wobei 88,8% (127/143) der Fälle in die Analyse mit einbezogen wurden. Der Modell-Chi-Quadrat war mit $p < 0,001$ signifikant.

Außer der Variable der Sofortfunktion zeigten alle geprüften Variablen statistische Signifikanz, wobei PRA nach NTX und das Transplantationsjahr die stärksten Faktoren darstellten. Die Wahrscheinlichkeit, ein Transplantatversagen zu erleiden, steigt mit jeder Skalen-

einheit (1) der Anzahl der bioptisch gesicherten Rejektionen um das 1,68-fache. Das Risiko steigt demnach mit jeder bioptisch gesicherten Rejektion um 68,1%. Die Wahrscheinlichkeit ein Transplantatversagen zu erleiden, steigt mit dem Auftreten von PRA nach NTX um das 4,92-fache. Die Wahrscheinlichkeit ein Transplantatversagen zu erleiden, sinkt mit jeder Skaleneinheit des Transplantationszeitraums (von 2006–2013 gegenüber 1997–2005) um das 0,05-fache. Das Risiko sinkt bei Transplantation im Zeitraum von 2006–2013 somit gegenüber dem Zeitraum von 1997–2005 um 95% (Tab. 9).

	B	Standardfehler	Wald	Signifikanz	Exp (B)
Transplantationsjahr	-3,03	1,08	7,90	0,005	0,05
Rejektionen (bioptisch)	0,52	0,24	4,61	0,032	1,68
PRA nach NTX	1,59	0,56	8,00	0,005	4,92
Sofortfunktion	-1,13	0,63	3,28	0,070	0,32
Konstante	-0,76	0,60	1,62	0,203	0,47

Tab. 9: Einflussgrößen für die Variable des Transplantatversagens in der weiterführenden Statistik.

3.1.1.4 Ursachen Transplantatversagen

Die häufigste Ursache des Transplantatversagens stellte mit 42,9% (15/35) das chronische Transplantatversagen dar, gefolgt von venösen und arteriellen Thrombosen bzw. Stenosen mit 14,3% (5/35). Die Ursachen des Transplantatversagens wurden in Abbildung 3 zusammengestellt.

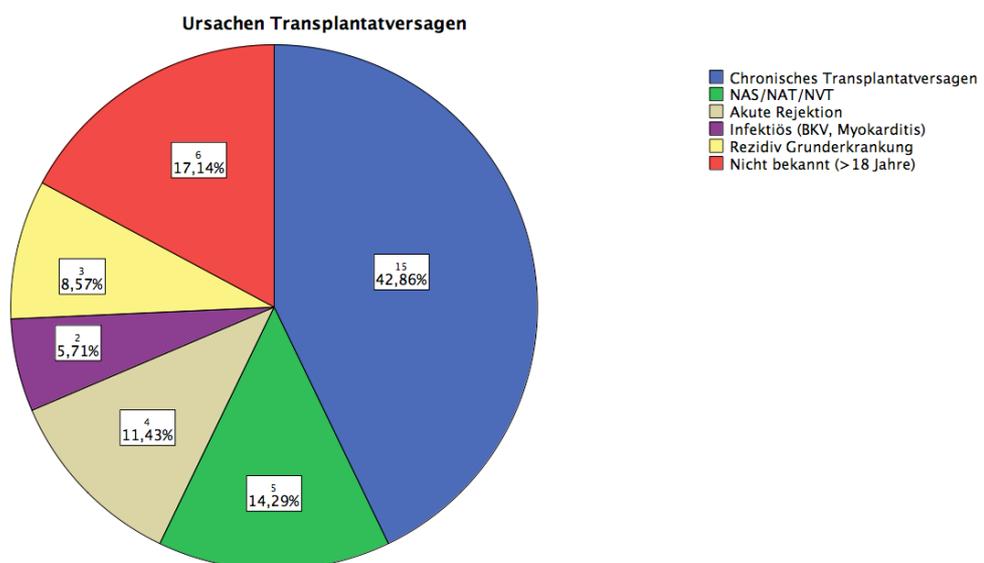


Abb. 3: Kreisdiagramm. Ursachen des Transplantatversagens mit prozentualen Angaben (unterer Wert) sowie der absoluten Anzahl (oberer Wert).

Innerhalb der Gruppe von NAS/NAT/NVT kam es zu folgenden Manifestationen: NVT (n = 2), NAS, NAT und NAS bei arterieller Thrombose. Folgende Rezidive traten auf: FSGS, TRAPS mit sekundärer Amyloidose, MPGN und HUS/FK-induziertes HUS. Die infektiösen Ursachen des Transplantatversagens waren zum einen eine BK-Virus-Nephropathie und zum anderen ein Fall einer akuten Myokarditis.

Das mittlere Alter bei Versagen des Transplantats betrug $16,11 \pm 6,69$ (Spannweite 1–31) Jahre.

Die mittlere Funktionsdauer in Jahren unterschied sich innerhalb der unterschiedlichen Ursachen des Transplantatversagens wie folgt ($p = 0,028$) (Tab. 10).

Ursache Transplantatversagen	Mittelwert (MW)	Standardabweichung (SD)	Anzahl (n)
Infektiös	0,5	0,7	2
NAS/NAT/NVT	1,4	3,1	5
Akute Rejektion	2,5	2,1	4
Chronisches Transplantatversagen	5,9	4,1	15
Rezidiv	6,0	6,1	3
nicht bekannt (> 18)	7,5	3,6	6

Tab. 10: Funktionsdauer des Transplantats in Jahren unter Angabe des Mittelwertes, der Standardabweichung und der Fallzahl in Abhängigkeit von den Ursachen des Transplantatversagens.

3.1.2 Patientenüberleben

3.1.2.1 Patientenversterben/Lebensdauer

Insgesamt verstarben 5,6% (8/143) der Patienten. Drei Kinder verstarben mit funktionierendem Transplantat und fünf nach bereits eingetretenem Transplantatversagen.

Die mittlere Lebensdauer nach NTX betrug $8,76 \pm 5,03$ (Spannweite 0–16) Jahre.

Das 1-, 5-, 10- und 15-Jahresüberleben der Patienten lag bei 99,3%, 95,2%, 94,2% und 90,7% (Abb. 4).

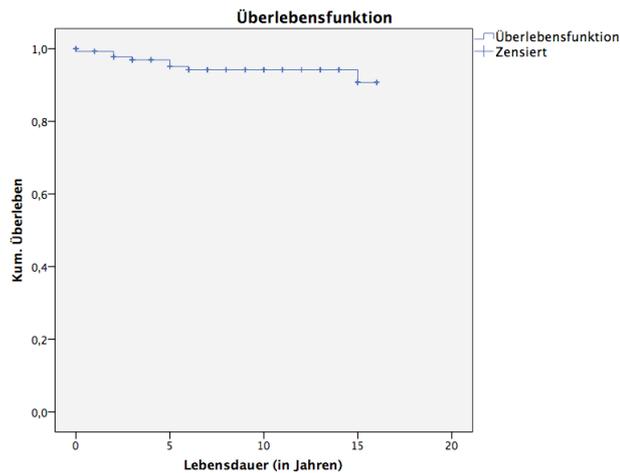


Abb. 4: Kaplan-Meier-Überlebenskurve. Kumulatives Patientenüberleben in Prozent aufgetragen über der Lebensdauer der Patienten in Jahren.

3.1.2.2 Abhängige Faktoren

Im Folgenden wurden die signifikanten Parameter für die Variable des Patientenversterbens dargestellt (Tab. 11):

Variable	p-Wert
Anzahl Transplantationen (1./2./3.)	0,034
Retransplantation	0,048
Todesursache (Spender bei CD)	0,008
PTLD	0,003
CMV-Infektion	0,027
Epo-Therapie nach NTX	0,031

Tab. 11: Signifikante Einflussgrößen und dazugehörige p-Werte für die Variable des Patientenversterbens.

3.1.2.3 Binär logistische Regression

Die Faktoren Retransplantation, PTLD und CMV-Infektionen wurden in Bezug auf das Patientenversterben weiterführend untersucht und 100% (143/143) der Fälle in die Analyse mit einbezogen. Der Modell-Chi-Quadrat war mit $p = 0,002$ signifikant.

Alle geprüften Variablen zeigten statistische Signifikanz, wobei die PTLD den einflussreichsten Faktor bezüglich des Patientenversterbens darstellte. Die Wahrscheinlichkeit des Patientenversterbens steigt bei Retransplantation um das 8,99-fache und beim Auftreten einer PTLD um das 32,28-fache. Für die Variable der CMV-Infektionen ergab sich ein Exp (B) von 1, sodass das Risiko des Patientenversterbens innerhalb dieser Variable gleichbleibend war (Tab. 12).

	B	Standardfehler	Wald	Signifikanz	Exp (B)
Retransplantation	2,20	0,96	5,28	0,022	8,99
PTLD	3,47	1,14	9,29	0,002	32,28
CMV	0,003	0,001	6,23	0,013	1,00
Konstante	-4,17	0,74	31,59	0,000	0,02

Tab. 12: Einflussgrößen für die Variable des Patientenversterbens in der weiterführenden Statistik.

3.1.2.4 Todesursachen (Empfänger)

Infektionen (Myokarditis mit 28,57% und Sepsis/MOV mit 14,29%) stellten mit insgesamt 42,86% (3/7) die häufigste Todesursache dar, gefolgt von der PTLD mit 28,57% (2/7).

In Abbildung 5 wurden die Häufigkeitsverteilungen der Todesursachen der Transplantatempfänger nach NTX dargestellt.

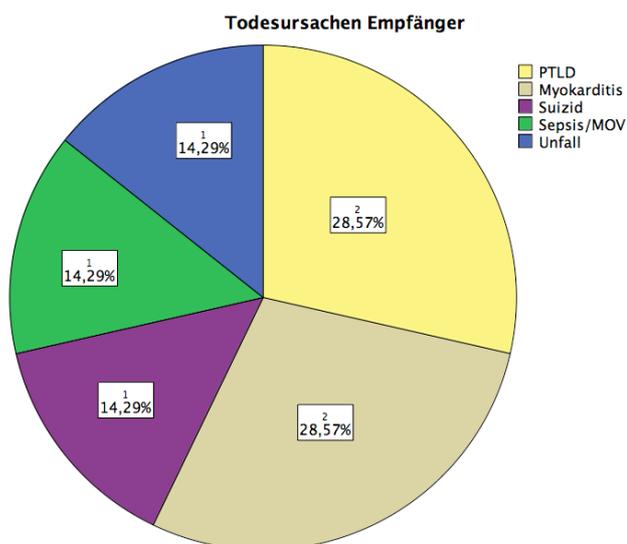


Abb. 5: Kreisdiagramm. Todesursachen der Empfänger mit prozentualen Angaben (unterer Wert) sowie der absoluten Anzahl (oberer Wert).

Fünf der Todesfälle waren transplantationsassoziiert.

3.2 Präoperative Faktoren – Empfänger

3.2.1 Geschlecht

Im untersuchten Patientenkollektiv lag die Geschlechterverteilung bei 47% (62/132) Mädchen und 53% (70/132) Jungen. Innerhalb der Variable des Transplantatversagens ($p = 0,551$) und des Patientenversterbens ($p = 0,364$) zeigte sich kein Unterschied zwischen den Geschlechtern.

3.2.2 Empfängeralter

Das mittlere Alter bei NTX betrug $11,57 \pm 4,8$ (Spannweite 1,57–21,41) Jahre.

Das mittlere Empfängeralter lag für LD mit $13,42 \pm 4,74$ (Spannweite 2,50–20,55) Jahren über dem für CD mit $10,97 \pm 4,68$ (Spannweite 1,57–21,41) Jahren ($p = 0,004$).

Das Empfängeralter bei NTX beeinflusst die Variable des Transplantatversagens nicht signifikant ($p = 0,929$). Die Funktionsdauer des Transplantats in Jahren unterschied sich innerhalb der verschiedenen Empfängeraltersgruppen nicht signifikant ($p = 0,159$).

Die Variable des Patientenversterbens blieb vom Empfängeralter bei NTX ($p = 0,745$) unbeeinflusst. Die Lebensdauer unterschied sich innerhalb der unterschiedlichen Empfängeraltersgruppen nicht signifikant ($p = 0,300$).

3.2.3 Migrationshintergrund

Insgesamt kamen 77,3% (102/132) der transplantierten Kinder aus Deutschland (Berlin und andere Bundesländer). 14,4% (19/132) hatten einen Migrationshintergrund aus der Türkei bzw. dem arabischen Raum. Innerhalb dieser Gruppe zeigte sich in 50% (9/18) der Fälle Konsanguinität (Cousine/Cousin) der Eltern und das damit einhergehende Auftreten von syndromalen und hereditären Erkrankungen, die zum Nierenversagen der nativen Nieren führten.

Es zeigte sich in Bezug auf die Variablen des Transplantatversagens ($p = 0,787$) und des Patientenversterbens ($p = 0,714$) kein signifikanter Unterschied.

3.2.4 Grunderkrankung

Die am häufigsten zur terminalen Niereninsuffizienz führenden primären Erkrankungen waren mit 34,1% (45/123) die angeborenen Fehlbildungen der Niere und der ableitenden Harnwege (CAKUT) sowie Fehlbildungssyndrome mit Nierenbeteiligung. Als zweithäufigste Ursache der terminalen Niereninsuffizienz stellte sich die Gruppe der Glomerulopathien mit 22,7% (30/132) heraus, wobei das infantile nephrotische Syndrom als hereditäre Glomerulopathie mit 33,3% (10/30) und die FSGS als chronische Glomerulopathie mit 26,6% (8/30) die größten Gruppen darstellten. Unter den erworbenen Nierenerkrankungen war das HUS mit 13,6% (18/132) die größte Entität, wobei das typische HUS mit 77,8% (14/18) deutlich häufiger als das atypische HUS auftrat.

In Abbildung 6 wurden die Häufigkeiten der Grunderkrankungen in Gruppen dargestellt.

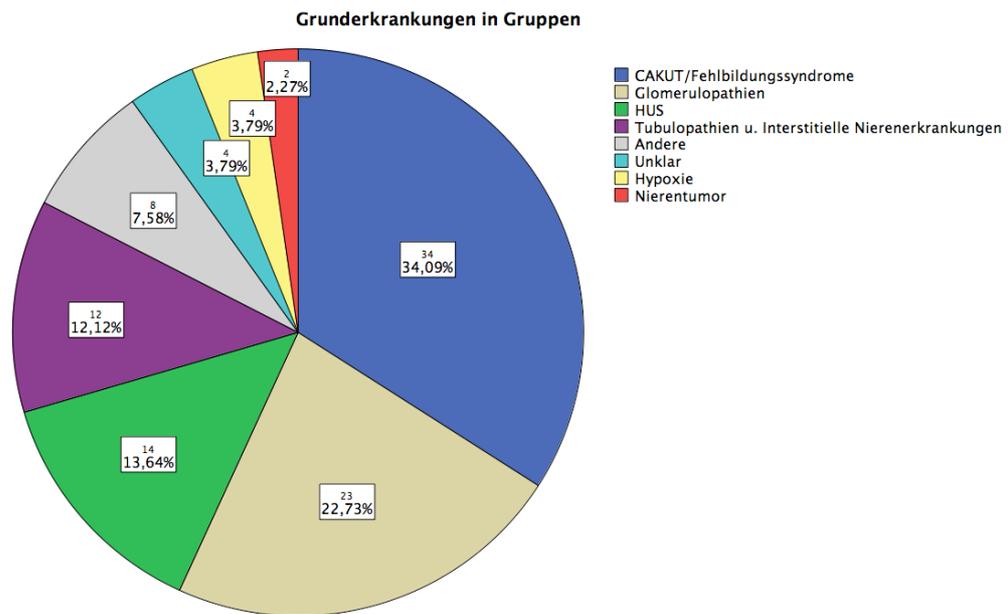


Abb. 6: Kreisdiagramm. Grunderkrankungen in Gruppen mit prozentualen Angaben (unterer Wert) sowie der absoluten Anzahl (oberer Wert).

Innerhalb der gebildeten Gruppen der Grunderkrankungen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Transplantatversagens ($p = 0,736$) und des Patientenversterbens ($p = 0,949$).

3.2.5 Voroperationen

45,5% (65/143) der Kinder hatten vor NTX nephrologische und/oder urologische Voroperationen. Innerhalb der Gruppe der voroperierten Kinder kam es signifikant häufiger zu intra- und postoperativen Komplikationen ($p = 0,040$). Diese hatten keinen signifikanten Einfluss auf das Transplantatversagen ($p = 0,227$) und Patientenversterben ($p = 0,790$).

3.2.6 Transfusionen

Bezogen auf die Anzahl aller Kinder bei denen sich Angaben fanden, betrug der Anteil der Kinder, die vor NTX Transfusionen erhielten 60% (66/110). Darunter erhielten 40% (44/110) 1–5 und 20% (22/110) mehr als 5 Transfusionen.

Die Variable der Transfusionen vor NTX beeinflusste das Transplantatversagen nicht signifikant ($p = 0,153$). Die mittlere Funktionsdauer des Transplantats lag in der Gruppe der Kinder, die Transfusionen erhielten mit $6,44 \pm 4,98$ (Spannweite 0–15) Jahren unter der derer, die vor NTX keine Transfusionen erhielten mit $8,30 \pm 4,93$ (Spannweite 0–15) Jahren ($p = 0,055$).

In Abbildung 7 wurde das Transplantatüberleben in Abhängigkeit von der Variable Transfusionen vor NTX dargestellt.

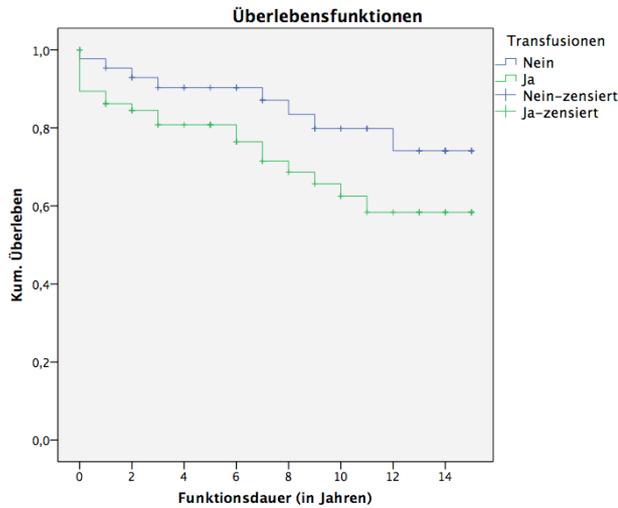


Abb. 7: Kaplan-Meier-Überlebenskurve. Kumulatives Transplantatüberleben in Prozent über der Funktionsdauer des Transplantats in Jahren in Abhängigkeit von der Variable Transfusionen vor NTX (Log-Rank: $p = 0,082$).

Innerhalb der Gruppe von Kindern, die vor NTX Transfusionen erhielten, war der Anteil PRA vor NTX signifikant erhöht ($p = 0,010$).

Das Patientenversterben ($p = 0,350$) sowie die Lebensdauer ($p = 0,976$) wurden durch die Variable der Transfusionen vor NTX nicht signifikant beeinflusst.

3.2.7 Restdiurese

Die mittlere Restdiurese vor NTX betrug $846,74 \pm 792,26$ (Spannweite 0–3450) ml/d. 14% (20/143) der Kinder hatten keine Restdiurese (Anurie) und bei 34,3% (49/143) der Kinder war eine Oligurie (< 500 ml/d) zu verzeichnen. Eine Polyurie (> 2000 ml/d) lag bei 4,2% (6/143) der Kinder vor.

Die mittleren Restdiuresewerte lagen in der Gruppe der Kinder, die ein Transplantatversagen erlitten unter denen der Gruppe, bei der kein Transplantatversagen eintrat ($p = 0,100$).

Das Patientenversterben wurde durch die Restdiuresemenge vor Transplantation nicht signifikant beeinflusst ($p = 0,257$).

Für Ersttransplantation lag der Mittelwert der Restdiurese bei $892,99 \pm 802,12$ (Spannweite 0–3450) ml/d, für Zweittransplantation bei $468,75 \pm 520,26$ (Spannweite 0–1500) ml/d und unter den Dritttransplantierten hatte keines der Kinder eine Restdiurese ($p = 0,037$).

3.2.8 Dialyse

3.2.8.1 Dialysedauer

Die mittlere Dialysedauer vor NTX (Wartezeit) betrug $16,41 \pm 15,97$ (Spannweite 0–71) Monate und unterschied sich innerhalb der Variable des Transplantatversagens ($p = 0,425$) sowie des Patientenversterbens ($p = 0,423$) nicht signifikant.

Die mittlere Dialysedauer in Monaten lag im Zeitraum von 2006–2013 höher als im Zeitraum von 1997–2005 ($p = 0,058$).

3.2.8.2 Präemptive Transplantation

Insgesamt wurden 9,8% (14/143) der Kinder präemptiv transplantiert. Der Anteil präemptiv durchgeführter Transplantationen betrug unter Ersttransplantation 11,4% (14/123). Unter LD lag der Anteil präemptiver Transplantationen mit 17,1% (6/35) über dem für CD mit 7,4% (8/108) ($p = 0,092$).

Das Transplantatversagen wurde durch die Variable präemptive Transplantation nicht signifikant beeinflusst ($p = 0,350$). Die mittlere Funktionsdauer des Transplantats unterschied sich nicht signifikant ($p = 0,199$).

Das Patientenversterben ($p = 0,338$) sowie das mittlere Patientenüberleben in Jahren ($p = 0,352$) wurden durch die Variable der präemptiven Transplantation nicht signifikant beeinflusst.

3.2.8.3 Dialyseform

37,8% (54/143) der Kinder erhielten vor NTX eine PD, 25,2% (36/143) der Kinder eine HD und 25,9% (37/143) sowohl HD als auch PD. Das mittlere Alter bei Dialysebeginn lag für Kinder, die sowohl HD als auch PD erhielten mit $8,03 \pm 5,01$ Jahren am niedrigsten gefolgt von denen, die eine PD erhielten mit $8,87 \pm 5,11$ Jahren und denen unter HD-Therapie mit $12,08 \pm 3,77$ Jahren ($p = 0,001$).

Die Dialyseform vor NTX beeinflusste weder das Transplantatversagen ($p = 0,538$) noch das Patientenversterben ($p = 0,542$) signifikant.

3.2.9 High Urgency (HU)

Insgesamt wurden 11,9% (17/143) der Kinder bei HU-Status transplantiert.

Ein HU-Status vor NTX beeinflusste weder das Transplantatversagen ($p = 0,573$) noch das Patientenversterben ($p = 0,238$) signifikant. Die mittlere Funktionsdauer des Transplantats lag für unter HU-Status transplantierte Kinder mit $4,29 \pm 3,46$ Jahren niedriger als ohne

HU-Status mit $7,49 \pm 5,03$ Jahren ($p = 0,014$). Das mittlere Patientenüberleben in Jahren unterschied sich nicht signifikant ($p = 0,163$).

Bei unter HU-Status transplantierten Kindern lagen die mittleren Gesamtmismatchwerte mit $4,00 \pm 1,41$ für den reduzierten ($p < 0,001$) bzw. $6,53 \pm 2,24$ für den vollständigen Phänotyp ($p < 0,001$) gegenüber Werten von $2,41 \pm 1,26$ bzw. $3,82 \pm 2,05$ für nicht unter HU-Bedingungen transplantierte Kinder signifikant höher.

3.2.10 Retransplantation

Es wurden 143 Nierentransplantationen bei 132 Patienten durchgeführt. Darunter 86% (123/143) Nierenersttransplantationen und 14% (20/143) Retransplantationen (10,5% (15/143) Zweit- und 3,5% (5/143) Dritttransplantationen).

Unter den Kindern, die im Rahmen eines Transplantatversagens eine Dialysetherapie erhielten und die erneut transplantiert wurden, lag die mittlere Dauer bis zur erneuten NTX bei $24,24 \pm 23,88$ (Spannweite 2–81) Monaten.

Unter Ersttransplantation trat ein Transplantatversagen mit 20,3% signifikant seltener auf als unter Retransplantation mit 50% ($p = 0,004$). Die mittlere Funktionsdauer in Jahren unterschied sich zwischen Erst-, Zweit- und Dritttransplantation ($p = 0,552$) bzw. Erst- und Retransplantation ($p = 0,314$) nicht signifikant.

In der folgenden Abbildung 8 wurde das Transplantatüberleben in Abhängigkeit von der Variable Erst- bzw. Retransplantation dargestellt.

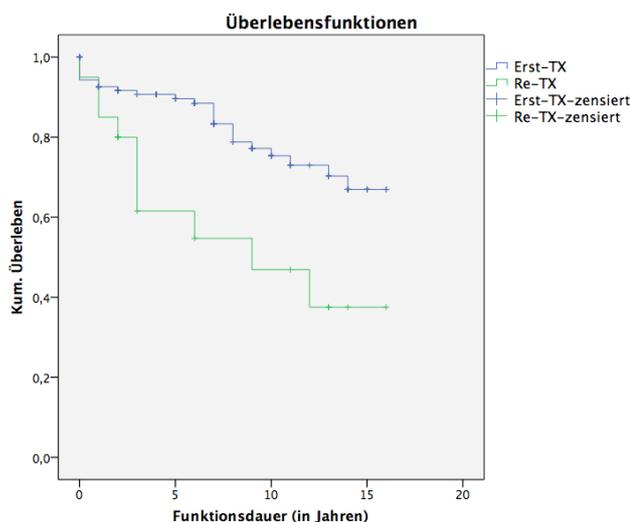


Abb. 8: Kaplan-Meier-Überlebenskurve. Kumulatives Transplantatüberleben in Prozent über der Funktionsdauer des Transplantats in Jahren in Abhängigkeit von Erst- bzw. Retransplantation (Log-Rank: $p = 0,003$).

Der Anteil der Kinder, die verstarben, betrug unter Ersttransplantierten 4,1% (5/123), unter Zweittransplantierten 20% (3/15) und unter Dritttransplantierten 0% (0/5) ($p = 0,034$).

Tabelle 13 zeigt signifikante Unterschiede zwischen Erst- und Retransplantation innerhalb der unterschiedlichen Variablen.

Variable	Ersttransplantation (n = 123) MW ± SD	Retransplantation (n = 20) MW ± SD	p-Wert
PRA vor NTX (Anteil in %) (Höhe in %)	5,7 1,47	70 28,95	< 0,001 < 0,001
PRA nach NTX (Anteil in %) (Höhe in %)	22,8 9,90	60 31,95	0,001 < 0,001
Transfusionen vor NTX (Anteil in %) (Anzahl)	55,3 11,40 ± 28,94	87,5 16,13 ± 32,46	0,015 0,002
Restdiurese (in ml/Tag)	892,99 ± 802,12	375,00 ± 499,58	0,022
ATN (Anteil in %)	6,5	20	0,043
Noncompliance (Anteil in %)	17,1 (NTX 1)	0 (NTX 2) 20 (NTX 3)	0,006
stationär nach NTX (in Tagen)	32,61 ± 14,21	37,80 ± 11,90	0,018
Rehabilitationsbehandlungen (Anteil in %) (Anzahl)	22,8 0,41 ± 1,07	60 1,65 ± 1,87	0,001 < 0,001
linke Niere in linke Fossa/rechte Niere in rechte Fossa (Anteil in %)	4,9/7,3	10/40	< 0,001
Biopsisch gesicherte Rejektionen (Anzahl)	0,62 ± 0,99	1,35 ± 1,66	0,051
Immunsuppression: Antikörper (Anteil in %)	11,4	35	0,006
Spender: LD (Anteil in %)	26,8 (NTX 1)	0 (NTX 2) 40 (NTX 3)	0,053

Tab. 13: Signifikante Unterschiede zwischen Erst- und Retransplantation in Bezug auf die unterschiedlichen Variablen unter Angabe des Mittelwertes, der Standardabweichung und des p-Wertes.

3.2.11 Transplantationsjahr/-zeitraum

In der Abbildung 9 wurde dargestellt wie viele Transplantationen in den unterschiedlichen Transplantationszeiträumen durchgeführt wurden.

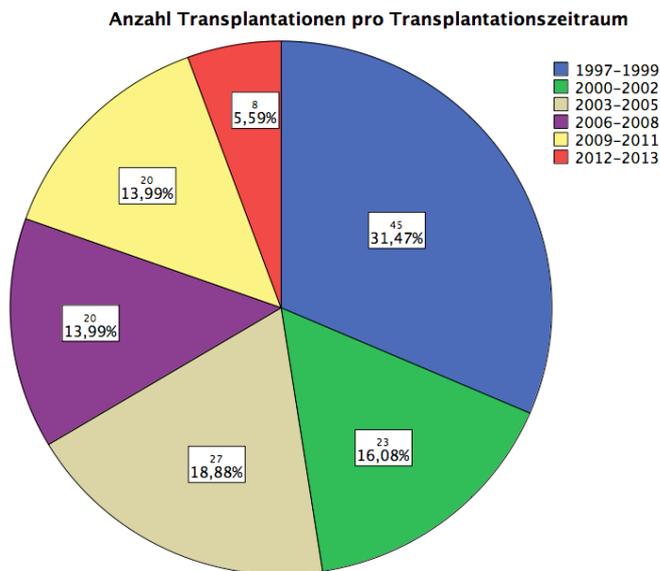


Abb. 9: Anzahl der Transplantationen innerhalb der unterschiedlichen Transplantationszeiträume mit prozentualen Angaben (unterer Wert) sowie der absoluten Anzahl (oberer Wert).

Der Anteil an Kindern mit Transplantatversagen unterschied sich innerhalb der unterschiedlichen Transplantationszeiträume signifikant, wobei sich die höchsten Anteile mit 51,4% im Zeitraum von 1997–1999 und die niedrigsten mit 0% im Zeitraum von 2009–2013 zeigten ($p = 0,001$). Innerhalb des Transplantationszeitraumes von 1997–2005 lag der Anteil an Transplantatversagen mit 35,8% signifikant höher als im Zeitraum von 2006–2013 mit 2,1% ($p < 0,001$). Ein Transplantatversagen im ersten Jahr nach NTX trat innerhalb der Transplantationsjahre von 1997–2005 gegenüber 2006–2013 häufiger auf ($p = 0,054$). Die Funktionsdauer des Transplantats in Jahren unterschied sich innerhalb der unterschiedlichen Transplantationszeiträume von 1997–2005 gegenüber 2006–2013 signifikant ($p < 0,001$).

In Abbildung 10 wurde das Transplantatüberleben in Abhängigkeit vom Transplantationszeitraum dargestellt.

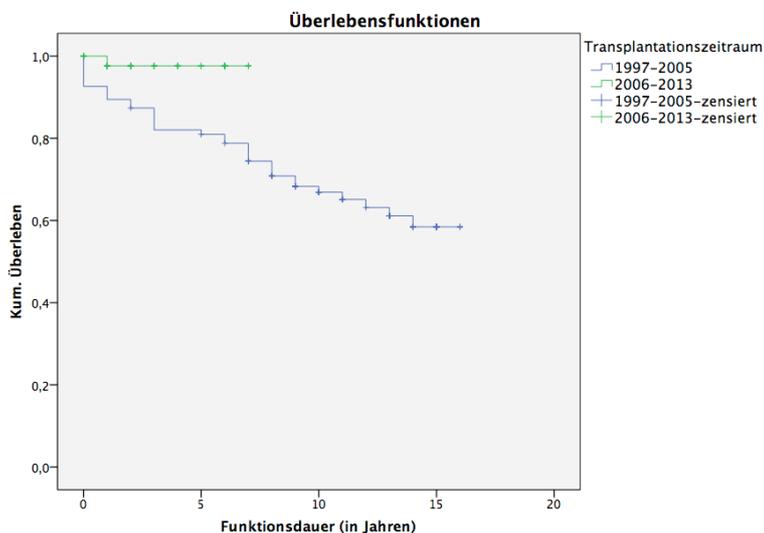


Abb. 10: Kaplan-Meier-Überlebenskurve. Kumulatives Transplantatüberleben in Prozent über der Funktionsdauer des Transplantats in Jahren in Abhängigkeit vom Transplantationszeitraum (1997–2003 gegenüber 2006–2013) (Log-Rank: $p = 0,013$).

Das Patientenüberleben in Jahren unterschied sich innerhalb der unterschiedlichen Transplantationszeiträume signifikant mit höheren mittleren Werten von 1997–2005 gegenüber 2006–2013 ($p < 0,001$). Innerhalb des untersuchten Patientenkollektivs zeigten sich für das 3-Jahresüberleben der Patienten im Zeitraum von 1997–2005 mit 96,8% niedrigere Werte als von 2005–2013 mit 97,9%. Der Anteil an Kindern, die verstarben, unterschied sich nicht signifikant ($p = 0,113$).

In Tabelle 14 wurden die Transplantationszeiträume vergleichend dargestellt.

Variable	1997–2005 (n = 95) MW ± SD	2006–2013 (n = 48) MW ± SD	p-Wert
Hypertonus nach NTX: nach Medikamenten (Anteil in %)	92,6	81,3	0,041
Medikamente vor NTX (Anzahl)	7,77 ± 2,29	9,49 ± 3,39	0,015
Renale Begleiterkrankungen vor NTX (Anzahl)	3,01 ± 1,44	3,69 ± 1,24	0,010
nach NTX (Anzahl)	2,68 ± 1,51	2,11 ± 1,11	0,035
Rejektionsepisoden (Anteil in %)	61,1	17	< 0,001
(Anzahl)	1,28 ± 1,49	0,23 ± 0,56	< 0,001
Rejektionen bioptisch (Anteil in %)	50,5	16,7	< 0,001
(Anzahl)	0,98 ± 1,27	0,23 ± 0,56	< 0,001
Kreatinin (zuletzt gemessen) (in mg/dl)	1,32 ± 0,41	1,07 ± 0,47	0,007
Rehabilitationsbehandlungen (Anteil in %)	34,7	14,6	0,011
CMV-Infektionen (Anteil in %)	27,4	0	< 0,001
CMV-Infektionen trotz Prophylaxe (Anteil in %)	15,8	0	0,011
Stationär nach NTX (in Tagen)	37,27 ± 15,15	26,60 ± 7,94	< 0,001
im Verlauf (in Tagen)	58,64 ± 61,17	26,37 ± 29,07	< 0,001
Spender: LD (Anteil in %)	16,8	39,6	0,003
MM Bereich B vollständiger Phänotyp	1,38 ± 1,11	1,73 ± 0,92	0,042
reduzierter Phänotyp	0,90 ± 0,62	1,17 ± 0,61	0,016
Immunsuppression: TAC (Anteil in %)	32,6	81,3	< 0,001
Immunsuppression: MMF (Anteil in %)	57,9	100	< 0,001
Immunsuppression: CYA (Anteil in %)	64,2	18,8	< 0,001
Immunsuppression: AZA (Anteil in %)	42,1	0	< 0,001

Tab. 14: Signifikante Unterschiede innerhalb der Transplantationszeiträume, wobei die Jahre 1997–2005 den Jahren 2006–2013 gegenübergestellt wurden. Angegeben wurden die Mittelwerte, die Standardabweichungen sowie die p-Werte.

3.3 Präoperative Faktoren – Spender

3.3.1 Geschlecht

54,5% (78/143) der Spender waren männlich und 45,5% (65/143) weiblich. Auf die Variablen des Patientenversterbens ($p = 0,319$) sowie des Transplantatversagens ($p = 0,110$) hatte das Geschlecht des Spenders keinen signifikanten Einfluss.

3.3.2 Spenderalter

Das mittlere Spenderalter betrug $33,3 \pm 19,6$ (Spannweite 1–72) Jahre und unterschied sich innerhalb der Variable des Transplantatversagens ($p = 0,494$) und des Patientenversterbens ($p = 0,145$) nicht signifikant.

Die Verteilung der verschiedenen Spenderaltersgruppen unterschied sich zwischen LD und CD signifikant ($p < 0,001$). Die Gruppe der 0–19-Jährigen existierte unter LD nicht, wohingegen sich unter CD keine Gruppe von 70–79-jährigen Spendern fand. Das mittlere Spenderalter lag unter LD mit $41,2 \pm 10,6$ (Spannweite 25–72) Jahren über dem für CD mit $30,7 \pm 21,2$ (Spannweite 1–66) Jahren ($p = 0,069$).

In Bezug auf das Transplantatversagen ergab sich innerhalb der verschiedenen Spenderaltersgruppen kein signifikanter Unterschied ($p = 0,071$). Es zeigten sich jedoch höhere Anteile in der Gruppe der 0–9 sowie der 60–79-Jährigen (Abb. 11).

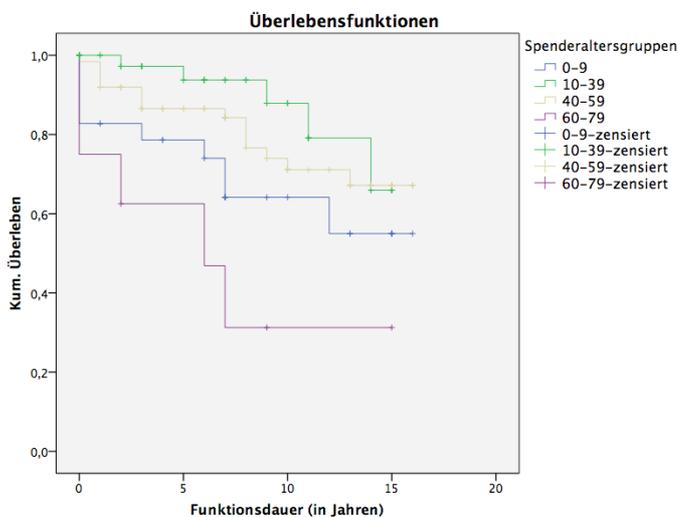


Abb. 11: Kaplan-Meier-Überlebenskurve. Kumulatives Transplantatüberleben in Prozent über der Funktionsdauer des Transplantats in Jahren in Abhängigkeit von den unterschiedlichen Spenderaltersgruppen in Jahren (Log-Rank: $p = 0,004$).

Innerhalb der Spenderaltersgruppen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf das Patientenversterben ($p = 0,062$). Es zeigten sich erhöhte Werte unter den 10–29- und den 60–69-jährigen Spendern.

In Tabelle 15 wurden die Spenderaltersgruppen vergleichend dargestellt.

Variable	< 30 (n = 54)	> 30 (n = 89)	p-Wert
	MW ± SD	MW ± SD	
ATN (Anteil in %)	1,9	12,4	0,028
Medikamente vor NTX (Anzahl)	9,36 ± 2,96	8,06 ± 2,91	0,029
Erkrankungen/Noxen (Anteil in %)	11,5	35,4	0,002
GIZ (in Minuten)	55,48 ± 14,89	50,30 ± 14,24	0,013
Rejektionsepisoden (Anteil in %)	34	52,9	0,033
(Anzahl)	0,76 ± 1,53	1,01 ± 1,23	0,045
Kreatinin nach NTX	0,72 ± 0,42	1,04 ± 0,47	< 0,001
Kreatinin 1 Jahr nach NTX	0,73 ± 0,44	1,15 ± 0,50	< 0,001
GFR 1 Jahr nach NTX	86,32 ± 39,36	75,97 ± 26,31	0,016
Kreatinin bei Entlassung in Erwachsenenmedizin	0,70 ± 0,52	1,08 ± 0,67	< 0,001
GFR bei Entlassung in Erwachsenenmedizin	85,55 ± 54,46	62,04 ± 38,55	0,001
Nebenwirkungen Immunsuppression (Anteil in %)	48,1	66,3	0,032
(Anzahl)	0,87 ± 1,17	1,27 ± 1,36	0,045
Spender (Anteil LD in %)	11,1	32,6	0,004
	< 50 (n = 112)	> 50 (n = 31)	
	MW ± SD	MW ± SD	
Stationär nach NTX (in Tagen)	32,12 ± 14,19	38,11 ± 8,39	0,001
Stationär im Verlauf (in Tagen)	43,63 ± 53,68	59,67 ± 55,51	0,019

Tab. 15: Signifikante Unterschiede innerhalb der Spenderaltersgruppen (< 30 Jahre und > 30 Jahre sowie < 50 Jahre und > 50 Jahre) unter Angabe des Mittelwertes, der Standardabweichung und des p-Wertes.

3.3.3 Größe/Gewicht

Die mittlere Spendergröße betrug $157,7 \pm 28,4$ (Spannweite 80–196) cm. Das mittlere Spendergewicht lag bei $60,8 \pm 27,7$ (Spannweite 8–140) kg. Die Spendergröße ($p = 0,271/p = 0,166$) und das Spendergewicht ($p = 0,482/0,384$) beeinflussten das Transplantatversagen/Patientenversterben nicht signifikant.

3.3.4 Todesursache

Die häufigsten Todesursachen unter den Spendern stellten Hirnblutungen (subarachnoidal= SAB, subdural = SDB/SDH, intracerebral = ICB) mit 39,3% (42/107) und Schädelhirntraumata (SHT) mit 29% (31/107) dar.

Die Spendertodesursache beeinflussten die Variable des Transplantatversagens nicht signifikant ($p = 0,278$). In Bezug auf das Versterben der Patienten gab es signifikante Unterschiede innerhalb der verschiedenen Spendertodesursachen ($p = 0,008$). Der Anteil war unter folgenden Spendertodesursachen erhöht: SHT, Hirnblutung und Hirntumor.

3.3.5 Spender (LD/CD)

Innerhalb des untersuchten Patientenkollektivs betrug der LD-Anteil 24,5% (35/143) und der CD-Anteil 75,5% (108/143).

Das 1-, 5-, 10- und 15-Jahresüberleben des Transplantats lag unter CD bei 90,6%, 80,6%, 68,7% und 59,4%. Für LD lag das 1-, 5- und 8-Jahresüberleben des Transplantats bei 97,1%, 93,1% und 79%.

Ein Transplantatversagen trat unter CD mit 28,7% (31/108) signifikant häufiger auf als unter LD mit 11,4% (4/35) ($p = 0,039$). Die mittlere Funktionsdauer unterschied sich nicht signifikant ($p = 0,152$).

In Abbildung 12 wurde das Transplantatüberleben in Abhängigkeit vom Spender (LD/CD) dargestellt.

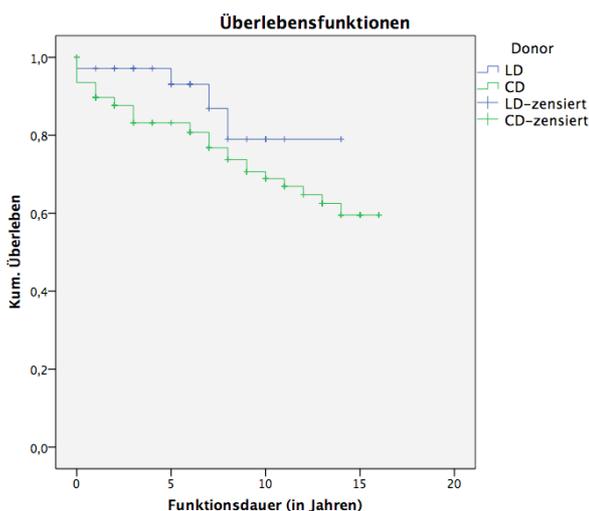


Abb. 12: Kaplan-Meier-Überlebenskurve. Kumulatives Transplantatüberleben in Prozent über der Funktionsdauer des Transplantats in Jahren in Abhängigkeit vom Spender (LD gegenüber CD) (Log-Rank: $p = 0,163$).

Der Spendertyp (LD oder CD) beeinflusste das Patientenversterben nicht signifikant ($p = 0,972$).

Das 1-, 5-, 10- und 15-Jahresüberleben der Patienten lag unter CD bei 98%, 95,7%, 94,5% und 90,9%. Unter LD lag das 1- und 5-Jahresüberleben der Patienten lag bei 97,3% und 93,3%.

In der Tabelle 16 wurden signifikante Unterschiede zwischen LD und CD dargestellt.

Variable	LD (n = 35) MW ± SD	CD (n = 108) MW ± SD	p-Wert
Stationär nach NTX (in Tagen)	27,55 ± 9,15	35,24 ± 14,72	0,002
Stationär im Verlauf (in Tagen)	30,52 ± 46,61	52,51 ± 55,67	0,003
Empfängeralter (in Jahren)	13,41 ± 4,74	10,97 ± 4,68	0,004
Dialysedauer/Wartezeit (in Monaten)	9,57 ± 9,30	18,63 ± 17,05	0,005
STH-Therapie vor NTX (Anteil in %)	32,4	59,8	0,005
(Dauer in Monaten)	5,55 ± 13,56	19,74 ± 28,69	0,001
Größe Empfänger (in cm)	145,54 ± 24,81	134,6 ± 25,27	0,010
Höhenalter Empfänger (in Jahren)	12,19 ± 5,37	9,62 ± 4,63	0,007
Gewicht Empfänger (in kg)	43,95 ± 18,88	33,39 ± 15,20	0,003
Größe Spender (in cm)	173,50 ± 8,56	153,54 ± 30,34	0,002
Gewicht Spender (in kg)	76,93 ± 16,59	56,49 ± 28,56	< 0,001
Erkrankungen/Noxen (Anteil in %)	0	32,7	0,001
Sofortfunktion (Anteil in %)	96,9	73,2	0,004
linke Niere/rechte Fossa (Anteil in %)	57,1	31,5	0,019
Hypotension: Spender (Anteil in %)	0	29,6	< 0,001
Mismatch gesamt (vollständiger Phänotyp)	3,41 ± 1,92	4,38 ± 2,29	0,013
WIZ (in Minuten)	2,09 ± 2,10	0,22 ± 1,96	< 0,001
KIZ (in Minuten)	153,47 ± 51,86	869,28 ± 316,51	< 0,001

Tab. 16: Signifikante Unterschiede zwischen Lebend- und Verstorbemenspende in Bezug auf die untersuchten Variablen unter Angabe des Mittelwertes, der Standardabweichung und des p-Wertes.

3.3.6 Verwandtschaftsverhältnis (Spender/Empfänger)

Eltern bildeten mit 85,7% (30/35) den größten Anteil der Lebendspender, gefolgt von den Großeltern und sonstigen entfernten Verwandten mit jeweils 5,7% (2/35).

Das Verwandtschaftsverhältnis beeinflusste die Variable des Transplantatversagens signifikant ($p = 0,005$). Hierbei zeigte sich innerhalb der Spendergruppe der Großeltern im Vergleich zu allen anderen Gruppen ein signifikant höherer Anteil an Empfängern mit Transplantatversagen. Das Patientenversterben wurde durch das Verwandtschaftsverhältnis bei LD nicht signifikant beeinflusst ($p = 0,131$).

Das mittlere Spenderalter lag für die Gruppe der Väter bei $42,8 \pm 6,9$ (Spannweite 28–56) Jahren und für die Gruppe der Mütter bei $37,1 \pm 6,9$ (Spannweite 25–48) Jahren und war signifikant niedriger als für den Großvater mit 72 Jahren und die Großmutter mit 67 Jahren ($p < 0,001$).

Die mittleren Gesamtmismatchwerte für den vollständigen Phänotyp unterschieden sich innerhalb der unterschiedlichen Gruppen signifikant ($p = 0,015$) mit dem niedrigsten Wert für die Schwester mit 0 Mismatches, gefolgt von den Eltern mit einem mittleren Wert von 3,15 und den Großeltern mit einem mittleren Wert von 5 Mismatches. Die meisten Mismatches lagen in der Gruppe der sonstigen Verwandten mit einem mittleren Wert von 7 vor.

3.3.7 HLA/Mismatches

Innerhalb der Variablen des Transplantatversagens und des Patientenversterbens bestand kein signifikanter Unterschied in der Mismachanzahl des reduzierten sowie des vollständigen Phänotyps (insgesamt und Teilbereiche A, B, DR) (Tab. 17).

Vollständiger Phänotyp	p-Wert	Reduzierter Phänotyp	p-Wert
A	0,298/0,682	A	0,834/0,240
B	0,716/0,514	B	0,812/0,971
DR	0,637/0,904	DR	0,448/0,871
Insgesamt	0,683/0,845	insgesamt	0,666/0,780

Tab. 17: P-Werte für die Mismatchanzahl (insgesamt und Teilbereiche A, B, DR) in Bezug auf das Transplantatversagen/Patientenversterben.

In Abbildung 13 wurde das Transplantatüberleben in Abhängigkeit von den Gruppen der Gesamtmismatches für den vollständigen Phänotyp dargestellt.

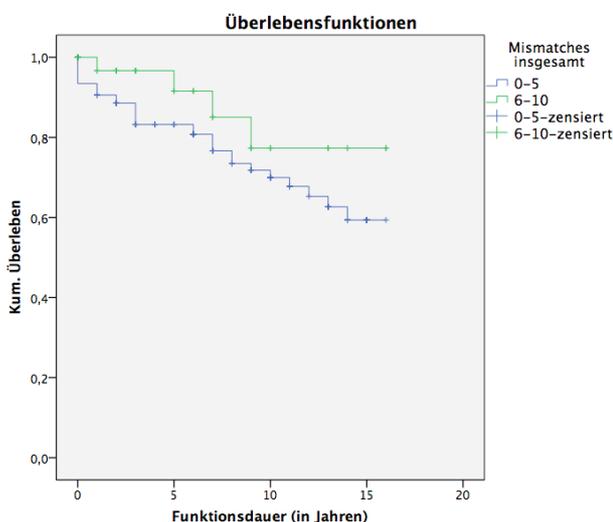


Abb. 13: Kaplan-Meier-Überlebenskurve. Kumulatives Transplantatüberleben in Prozent über der Funktionsdauer des Transplantats in Jahren in Abhängigkeit von der Gesamtmismatchanzahl für den vollständigen Phänotyp in Gruppen (0–5 gegenüber 6–10) (Log-Rank: $p = 0,186$).

Weder für die mittlere Gesamtmismatchanzahl des reduzierten/vollständigen Phänotyps ($p = 0,357/p = 0,739$), noch für die einzelnen Untergruppen A reduziert/vollständig ($p = 0,321/p = 1,000$), B reduziert/vollständig ($p = 0,979/p = 0,248$) und DR reduziert/vollständig ($p = 0,657/p = 0,505$), zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede innerhalb der Gruppe von an einer PTLD erkrankten Kindern gegenüber nicht erkrankten Kindern.

3.3.8 Blutgruppen/-kompatibilität

Weder die Blutgruppe der Transplantatempfänger ($p = 0,928/p = 0,112$) noch die der Spender ($p = 0,695/p = 0,385$) wirkten sich signifikant auf das Transplantatversagen/Patientenversterben aus.

In Bezug auf das Transplantatversagen ($p = 0,490$) und Patientenversterben ($p = 0,950$) fanden sich innerhalb der unterschiedlichen Kompatibilitätskonstellationen keine signifikanten Unterschiede.

3.3.9 Transplantat

3.3.9.1 Erkrankungen/Noxen

Vorerkrankungen und der Einfluss verschiedener Noxen fanden sich bei 24,5% (35/143) der Spender, wobei alle Fälle unter CD auftraten ($p = 0,001$).

Das Transplantatversagen ($p = 0,253$) und das Patientenversterben ($p = 0,332$) wurden nicht signifikant beeinflusst.

In Bezug auf die Variable Vorerkrankungen und Noxen gab es signifikante Unterschiede innerhalb der verschiedenen Spenderaltersgruppen, wobei sich in der Gruppe der 50–59-Jährigen ein höherer und in der Gruppe der 0–19-Jährigen ein niedrigerer Anteil gegenüber den anderen Gruppen fand ($p = 0,004$).

3.3.9.2 Besonderheiten Transplantat

Besonderheiten in Bezug auf das Transplantat traten bei 43,4% (62/143) der Spender auf.

Die Variable Besonderheiten des Transplantats beeinflusste weder das Transplantatversagen ($p = 0,898$) noch das Patientenüberleben ($p = 0,850$) signifikant. Das Transplantatversagen ($p = 0,504$) und das Patientenversterben ($p = 0,470$) werden nicht signifikant beeinflusst.

3.3.9.3 Hypotension

Hypotensive Perioden traten bei 22,4% (32/143) der Spender auf. Unter LD fand sich kein Fall von Hypotension beim Spender. Die mittlere Dauer der hypotensiven Perioden des

Spenders betrug $57,27 \pm 86,03$ (Spannweite 15–420) Minuten. Die verschiedenen Spenderaltersgruppen beeinflussten das Auftreten nicht signifikant ($p = 0,083$).

Die Variable des Transplantatversagens wurde durch das Auftreten hypotensiver Perioden beim Spender signifikant beeinflusst ($p = 0,027$).

In Abbildung 14 wurde das Transplantatüberleben in Abhängigkeit von hypotensiven Perioden beim Spender dargestellt.

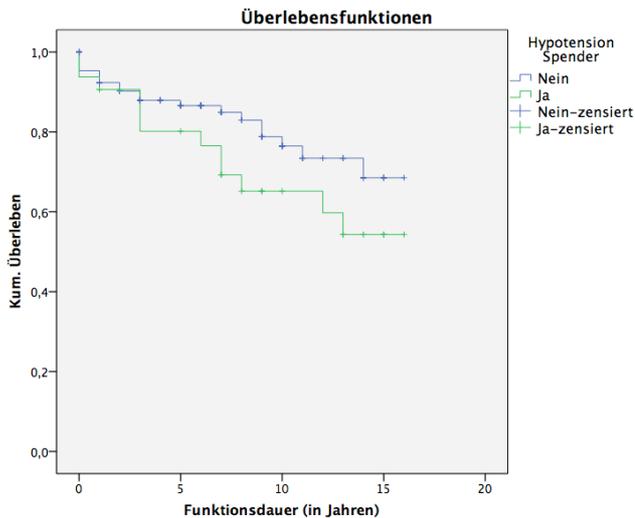


Abb. 14: Kaplan-Meier-Überlebenskurve. Kumulatives Transplantatüberleben in Prozent über der Funktionsdauer des Transplantats in Jahren in Abhängigkeit von Hypotension beim Spender (Log-Rank: $p = 0,148$).

Hypotensive Perioden des Spenders beeinflussten das Patientenversterben nicht signifikant ($p = 0,530$).

3.4 Intraoperative Faktoren

3.4.1 Besonderheiten Transplantation

Intraoperative Besonderheiten bzw. Besonderheiten bei der NTX traten in 22,4% (32/143) der Fälle auf. Der Anteil war unter En-bloc-Transplantationen erhöht ($p = 0,101$). Das Transplantatversagen wurde durch die Variable Besonderheiten bei der Transplantation nicht signifikant beeinflusst ($p = 0,586$). Die mittlere Funktionsdauer des Transplantats lag in der Gruppe der Kinder, bei denen es Besonderheiten während der NTX gab, mit $5,41 \pm 5,11$ (Spannweite 0–15) Jahren signifikant niedriger als in der Gruppe ohne Besonderheiten mit $7,57 \pm 4,85$ (Spannweite 0–16) Jahren ($p = 0,017$).

In Abbildung 15 wurde das Transplantatüberleben in Abhängigkeit vom Auftreten intraoperativer Besonderheiten dargestellt.

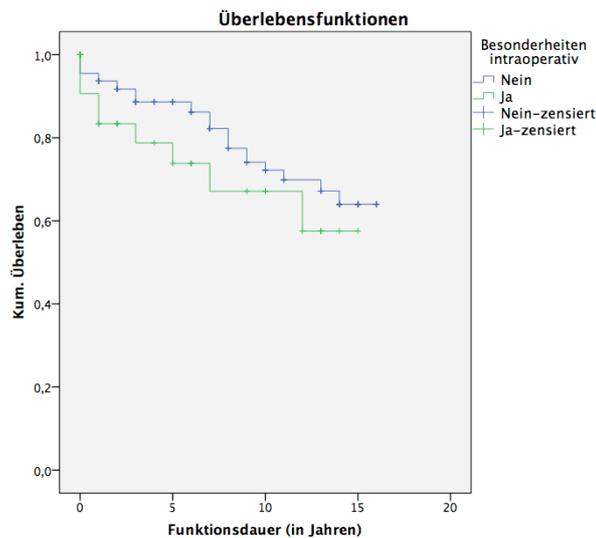


Abb. 15: Kaplan-Meier-Überlebenskurve. Kumulatives Transplantatüberleben in Prozent über der Funktionsdauer des Transplantats in Jahren in Abhängigkeit von intraoperativen Besonderheiten (Log-Rank: $p = 0,221$).

Das Patientenversterben wurde durch die Variable der Besonderheiten während der Transplantation nicht signifikant beeinflusst ($p = 0,291$). Das mittlere Patientenüberleben in Jahren wurde nicht signifikant beeinflusst ($p = 0,060$).

3.4.2 En-bloc-Transplantation

6,3% (9/143) der Transplantationen wurden En-bloc durchgeführt. Eine Patientin erhielt eine orthotope Lebertransplantation in Kombination mit einer En-bloc-NTX.

Die Variable EBT beeinflusste weder das Transplantatversagen/die Funktionsdauer ($p = 0,335/p = 0,600$), noch das Patientenversterben/die Lebensdauer ($p = 0,451/p = 0,774$) signifikant.

3.4.3 Seite Niere/Fossa

Ob die rechte oder die linke Niere transplantiert wurde ($p = 0,583/p = 0,648$), ob die Transplantation in die rechte oder linke Fossa iliaca erfolgte ($p = 0,383/p = 0,857$) sowie die Konstellation welche Niere in welche Fossa transplantiert wurde ($p = 0,853/p = 0,403$), beeinflusste das Transplantatversagen/Patientenversterben nicht signifikant.

3.4.4 Ischämiezeiten

WIZ

Die mittlere WIZ betrug $0,66 \pm 2,14$ (Spannweite 0–20) Minuten und unterschied sich innerhalb der Variable des Transplantatversagens ($p = 0,589$) sowie des Patientenversterbens ($p = 0,795$) nicht signifikant. Innerhalb der Gruppen der WIZ ($\neq /> 0$ Minuten) gab es hinsichtlich des Transplantatversagens keine signifikanten Unterschiede ($p = 0,658$).

Das mittlere Empfängeralter bei NTX lag innerhalb der Gruppe der WIZ von 0 Minuten mit $11,35 \pm 4,68$ (Spannweite 1,57–21,41) Jahren signifikant unter dem der Gruppe mit WIZ über 0 Minuten mit $13,37 \pm 4,91$ (Spannweite 4,67–20,55) Jahren ($p = 0,028$).

Das mittlere Spenderalter war innerhalb der Gruppe der WIZ von 0 Minuten mit $31,40 \pm 20,41$ (Spannweite 1–66) Jahren niedriger als in der Gruppe der WIZ von mehr als 0 Minuten mit $43,89 \pm 12,07$ (Spannweite 25–72) Jahren ($p = 0,028$).

KIZ

Die mittlere KIZ betrug $702,08 \pm 411,84/11,70 \pm 6,86$ (Spannweite 41–1565/0–26,08) Minuten/Stunden. Innerhalb der Gruppe von Kindern mit Transplantatversagen war die mittlere KIZ mit $837,43 \pm 401,11$ (Spannweite 80–1510) Minuten gegenüber $655,64 \pm 407,07$ (Spannweite 41–1565) Minuten in der Gruppe der Kinder, die kein Transplantatversagen erlitten, signifikant erhöht ($p = 0,023$) (Abb. 16).

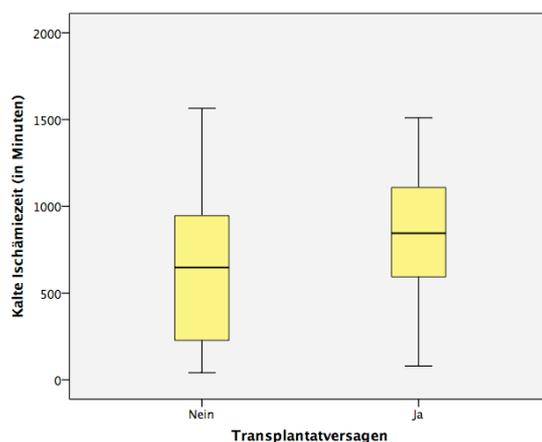


Abb. 16: Boxplotdiagramm. KIZ in Minuten in Abhängigkeit vom Transplantatversagen ja/nein.

Innerhalb der Gruppe der KIZ von über 11 Stunden lag der Anteil an Transplantatversagen mit 33,8% signifikant höher als in der Gruppe mit KIZ von unter 11 Stunden mit 15,9% ($p = 0,017$).

In Abbildung 17 wurde das Transplantatüberleben in Abhängigkeit von den Gruppen der KIZ dargestellt.

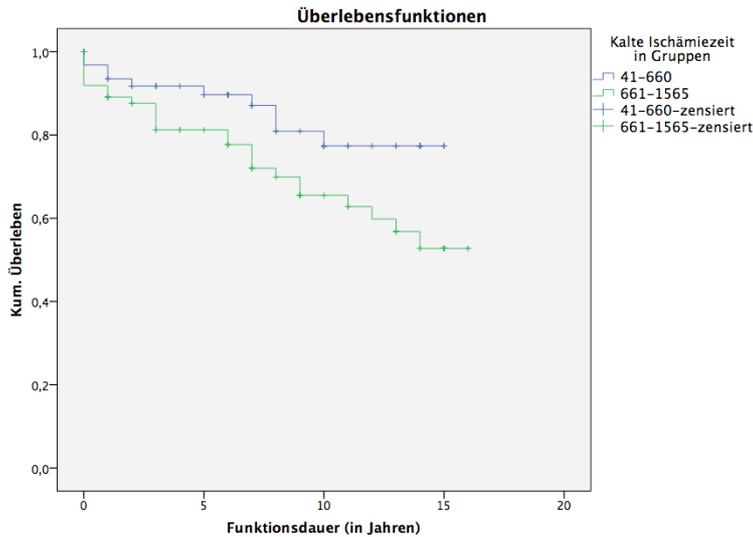


Abb. 17: Kaplan-Meier-Überlebenskurve. Kumulatives Transplantatüberleben in Prozent über der Funktionsdauer des Transplantats in Jahren in Abhängigkeit von den Gruppen der KIZ in Minuten (</> 11 Stunden) (Log-Rank: $p = 0,047$).

Die mittlere KIZ unterschied sich innerhalb der Variable des Patientenversterbens nicht signifikant ($p = 0,899$).

Die mittlere KIZ lag mit $877,12 \pm 472,28$ (Spannweite 195–1520) Minuten in der Gruppe mit Stenosen/Thrombosen höher als in der Gruppe ohne diese mit $678,94 \pm 399,65$ (Spannweite 41–1565) Minuten ($p = 0,062$). Innerhalb der Gruppe mit KIZ von über 24 Stunden lag der Anteil von Stenosen/Thrombosen mit 33,3% höher als in der Gruppe der KIZ von unter 24 Stunden mit 10,9% ($p = 0,097$).

Innerhalb der Gruppe der KIZ von über 11 Stunden (660 Minuten) fanden sich ausschließlich Verstorbenenspender ($p < 0,001$).

Das mittlere Empfängeralter bei NTX lag mit $13,52 \pm 4,37$ (Spannweite 3,48–21,41) Jahren innerhalb der Gruppe der KIZ von unter 11 Stunden über dem der Gruppe mit KIZ von über 11 Stunden mit $10,24 \pm 4,62$ (Spannweite 1,57–18,97) Jahren ($p < 0,001$).

GIZ

Die mittlere GIZ betrug $52,25 \pm 14,65$ (Spannweite 28–109) Minuten und lag innerhalb der Gruppe mit Transplantatversagen mit $54,77 \pm 13,25$ (Spannweite 35–100) Minuten signifikant höher als in der Gruppe ohne Transplantatversagen mit $51,40 \pm 15,07$ (Spannweite 28–109) Minuten ($p = 0,050$) (Abb. 18).

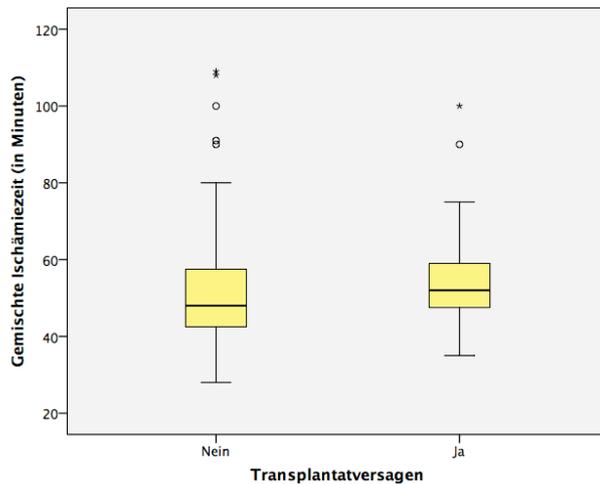


Abb. 18: Boxplotdiagramm. GIZ in Minuten in Abhängigkeit vom Transplantatversagen ja/nein.

Innerhalb der Gruppe der GIZ von über 50 Minuten trat ein Transplantatversagen mit 35,9% gegenüber 16,2% innerhalb der Gruppe der GIZ von unter 50 Minuten signifikant häufiger auf ($p = 0,008$).

In Abbildung 19 wurde das Transplantatüberleben in Abhängigkeit von den Gruppen der GIZ in Minuten dargestellt.

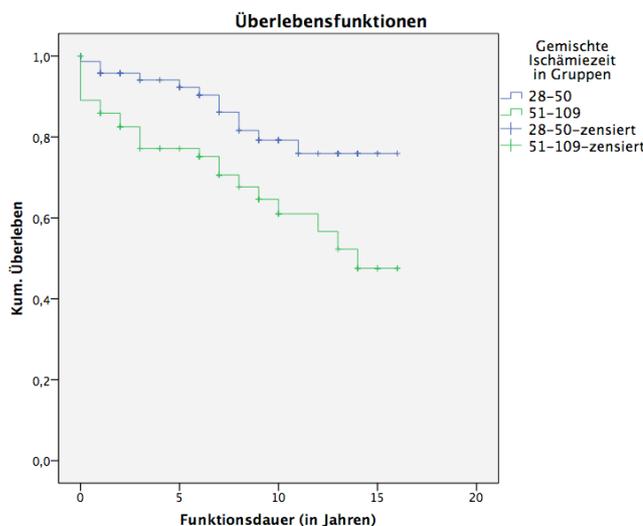


Abb. 19: Kaplan-Meier-Überlebenskurve. Kumulatives Transplantatüberleben in Prozent über der Funktionsdauer des Transplantats in Jahren in Abhängigkeit von den Gruppen der GIZ in Minuten (< 50 Minuten gegenüber > 50 Minuten) (Log-Rank: $p = 0,008$).

Die mittlere GIZ unterschied sich innerhalb der Variable des Patientenversterbens nicht signifikant ($p = 0,391$).

Die mittlere GIZ lag für CD mit $53,55 \pm 15,64$ (Spannweite 31–109) Minuten über der für LD mit $48,12 \pm 10,07$ (Spannweite 28–73) Minuten ($p = 0,080$).

Das mittlere Spenderalter lag innerhalb der Gruppe der GIZ von unter 50 Minuten mit $37,62 \pm 17,37$ (Spannweite 2–72) Jahren über dem der Gruppe der GIZ von über 50 Minuten mit $29,07 \pm 21,17$ (Spannweite 1–66) Jahren ($p = 0,030$).

Die Ischämiezeiten unterschieden sich innerhalb der Variable ATN nicht signifikant: WIZ ($p = 0,252$), KIZ ($p = 0,228$) und GIZ ($p = 0,431$).

Der Anteil von Stenosen/Thrombosen war innerhalb der gebildeten Gruppen der WIZ ($p = 0,441$) sowie der GIZ ($p = 0,272$) nicht signifikant unterschiedlich.

3.5 Postoperative Faktoren

3.5.1 Funktionsaufnahme

3.5.1.1 Sofortfunktion

Bei 71,3% (102/143) der Kinder zeigte das Transplantat eine Sofortfunktion. In 18,9% (27/143) der Fälle zeigte sich keine Sofortfunktion und in 9,8% (14/143) konnte diesbezüglich keine Angabe gemacht werden. Auf die gültigen Angaben bezogen, betrug der Anteil der Transplantate ohne Sofortfunktion 20,9%.

Ein Transplantatversagen trat in der Gruppe ohne sofortigen Funktionsbeginn mit 44,4% gegenüber 17,6% innerhalb der Gruppe mit Sofortfunktion signifikant häufiger auf ($p = 0,003$).

In Abbildung 20 wurde das Transplantatüberleben in Abhängigkeit von der Variable Sofortfunktion des Transplantats dargestellt.

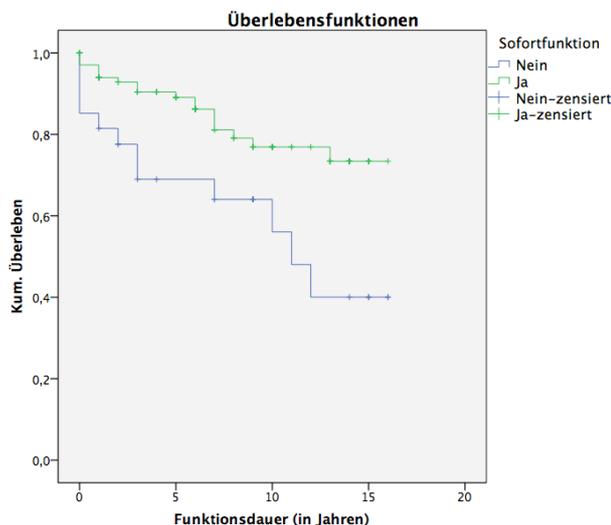


Abb. 20: Kaplan-Meier-Überlebenskurve. Kumulatives Transplantatüberleben in Prozent über der Funktionsdauer des Transplantats in Jahren in Abhängigkeit von der Variable Sofortfunktion (Log-Rank: $p = 0,006$).

Das Patientenversterben ($p = 0,793$) sowie die Lebensdauer ($p = 0,141$) wurden nicht signifikant beeinflusst.

Innerhalb der Gruppe der KIZ von mehr als 11 Stunden lag der Anteil fehlender Sofortfunktion signifikant höher als in der Gruppe mit KIZ von unter 11 Stunden ($p = 0,001$).

3.5.1.2 Dialyse nach NTX/im Verlauf

Insgesamt benötigten 34,3% (49/143) der Kinder nach NTX eine weitere Dialysebehandlung.

Dialyse (postoperativ)

In 14% (20/143) der Fälle war eine postoperative Dialyse notwendig. Die mittlere Dialyседauer nach NTX betrug $0,65 \pm 2,69$ (Spannweite 0–20) Tage. 35% (7/20) der Kinder mit postoperativer Dialyse erlitten im Verlauf ein Transplantatversagen. Die Variablen des Transplantatversagens ($p = 0,238$) und des Patientenüberlebens ($p = 0,901$) wurden nicht signifikant beeinflusst.

Dialyse (im Verlauf)

24,5% (35/143) der Kinder benötigten eine Dialyse im Rahmen eines Transplantatversagens. 48,6% (17/35) der Kinder, die im Rahmen eines Transplantatversagens eine Dialysetherapie erhielten, wurden im Verlauf erneut transplantiert.

3.5.2 Komplikationen (intra- und postoperativ)

Intra- und postoperative Komplikationen traten bei 55,2% (79/143) der Kinder auf. Im Mittel kam es zu $0,94 \pm 1,11$ (Spannweite 0–4) Komplikationen.

Vaskuläre Komplikationen machten mit 29,3% die größte Gruppe aus, gefolgt von urologischen Komplikationen mit 20,3% und lymphogenen Komplikationen mit 19,6%.

Innerhalb der Gruppe der Kinder mit intra- und postoperativen Komplikationen trat ein Transplantatversagen mit 30,4% (24/35) häufiger auf als in der Gruppe ohne intra- und postoperative Komplikationen mit 17,2% (11/35) ($p = 0,068$).

Die Variable des Patientenversterbens blieb vom Auftreten intra- und postoperativer Komplikationen unbeeinflusst ($p = 0,759$).

Die Gesamtanzahl an intra- und postoperativen Komplikationen unterschied sich innerhalb der Variable des Transplantatversagens ($p = 0,371$) sowie des Patientenversterbens ($p = 0,527$) nicht signifikant.

3.5.2.1 Stenose/Thrombose

Insgesamt traten Stenosen/Thrombosen in 11,9% (17/143) der Fälle auf. Darunter waren 76,5% (13/143) NAS sowie 11,8% (2/17) NAT und 11,8% (2/17) NVT.

Der Anteil an Kindern, die ein Transplantatversagen erlitten, lag in der Gruppe mit Stenose/Thrombose mit 52,9% (9/17) signifikant höher als in der Gruppe ohne Steno-

se/Thrombose mit 20,6% (26/126) ($p = 0,004$). Unter den Kindern, die eine arterielle oder venöse Thrombose erlitten, trat in 100% der Fälle (4/4) ein Transplantatversagen auf, wobei es sich immer um ein Frühversagen handelte. Innerhalb der Gruppe der Kinder mit NAS trat in 38,5% (5/13) der Fälle ein Transplantatversagen ein.

In der Abbildung 21 wurde das Transplantatüberleben in Abhängigkeit von der Variable Stenose/Thrombose dargestellt.

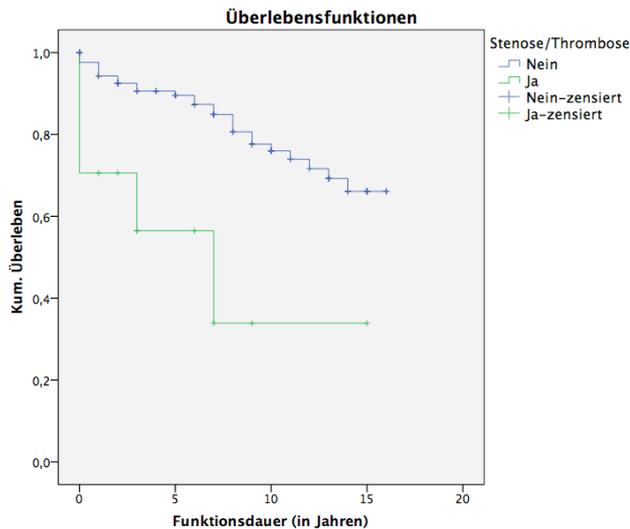


Abb. 21: Kaplan-Meier-Überlebenskurve. Kumulatives Transplantatüberleben in Prozent über der Funktionsdauer des Transplantats in Jahren in Abhängigkeit von der Variable Stenose/Thrombose (NAS, NAT, NVT) (Log-Rank: $p = 0,000$).

Die mittlere Funktionsdauer des Transplantats lag innerhalb der Gruppe mit Stenose/Thrombose mit $3,88 \pm 4,1$ Jahren signifikant unter der ohne Stenose/Thrombose mit $7,52 \pm 4,94$ Jahren ($p = 0,004$) (Abb. 22).

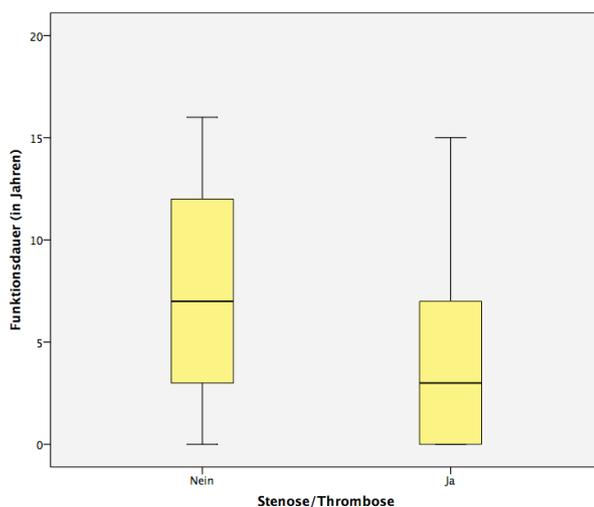


Abb. 22: Boxplotdiagramm. Funktionsdauer in Jahren in Abhängigkeit von der Variable Stenose/Thrombose ja/nein.

In Bezug auf das Patientenversterben ($p = 0,285$) sowie die Lebensdauer der Patienten ($p = 0,434$) gab es keine signifikanten Unterschiede.

3.5.2.2 ATN

Insgesamt trat bei 8,4% (12/143) der Transplantate eine ATN auf, wobei die Variable ATN das Transplantatversagen nicht signifikant beeinflusste ($p = 0,456$). In 33,3% (4/12) der Fälle trat im Verlauf ein Transplantatversagen auf.

Der Anteil an Kindern, die verstarben, lag in der Gruppe mit ATN mit 75% höher als in der Gruppe ohne ATN mit 25% ($p = 0,081$). 16,6% (2/12) der Kinder mit ATN des Transplantats verstarben im Verlauf.

Die Funktionsdauer des Transplantats ($p = 0,333$) sowie die Lebensdauer der Patienten ($p = 0,293$) blieben von der Variable der ATN unbeeinflusst.

Der Anteil der ATN lag unter den 11–21-jährigen Kindern mit 13,3% signifikant höher als unter den 0–10-Jährigen mit 1,7% ($p = 0,014$).

3.5.2.3 Rejektionen

Rejektionsepisoden und bioptisch gesicherte Rejektionen

Insgesamt zeigten sich bei 44,1% (63/143) der Kinder im Verlauf nach NTX eine oder mehrere Rejektionsepisoden. Bioptisch gesicherte Rejektionen traten bei 38,5% (55/143) der Kinder auf.

Im Mittel traten $0,92 \pm 1,35$ (Spannweite 0–8) Rejektionsepisoden und $0,72 \pm 1,14$ (Spannweite 0–5) bioptisch gesicherte Rejektionen auf.

Innerhalb der Gruppe von Kindern, die ein Transplantatversagen erlitten, war der Anteil an Rejektionsepisoden mit 38,1% gegenüber einem Wert von 14,9% unter den Kindern ohne Rejektionsepisoden signifikant erhöht ($p = 0,002$). Der Unterschied konnte für bioptisch gesicherte Rejektionen mit 36,4% gegenüber 17,4% bestätigt werden ($p = 0,011$). Dabei lag die mittlere Anzahl an Rejektionsepisoden innerhalb der Gruppe mit Transplantatversagen mit $1,89 \pm 1,91$ (Spannweite 0–8) Rejektionsepisoden signifikant höher als in der Gruppe ohne Transplantatversagen mit $0,59 \pm 0,883$ (Spannweite 0–3) Rejektionsepisoden ($p < 0,001$). Dieser Unterschied konnte für die bioptisch gesicherten Rejektionen mit Werten von $1,54 \pm 1,63$ (Spannweite 0–5) gegenüber $0,45 \pm 0,75$ (Spannweite 0–3) bestätigt werden ($p < 0,001$). Die mittlere Funktionsdauer des Transplantats unterschied sich innerhalb der Gruppe mit Rejektionsepisode signifikant ($p = 0,008$). Für bioptisch gesicherte Rejektionen bestätigte sich dies nicht ($p = 0,151$).

In den Abbildungen 23 und 24 wurde das Transplantatüberleben in Abhängigkeit vom Auftreten von Rejektionsepisoden sowie deren Anzahl dargestellt.

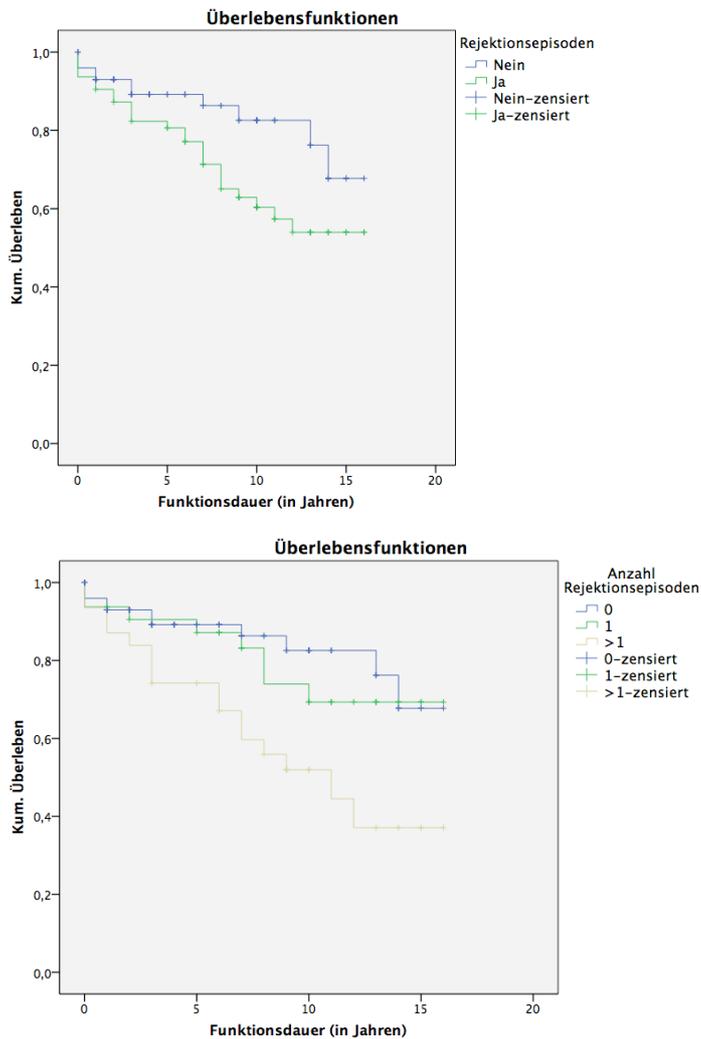


Abb. 23 und 24: Kaplan-Meier-Überlebenskurven. Kumulatives Transplantatüberleben in Prozent über der Funktionsdauer des Transplantats in Jahren in Abhängigkeit vom Auftreten von Rejektionsepisoden (Log-Rank: $p = 0,050$) sowie deren Anzahl (Log-Rank: $p = 0,008$).

In den Abbildungen 25 und 26 wurde das Transplantatüberleben in Abhängigkeit vom Auftreten bioptisch gesicherter Rejektionen sowie deren Anzahl dargestellt.

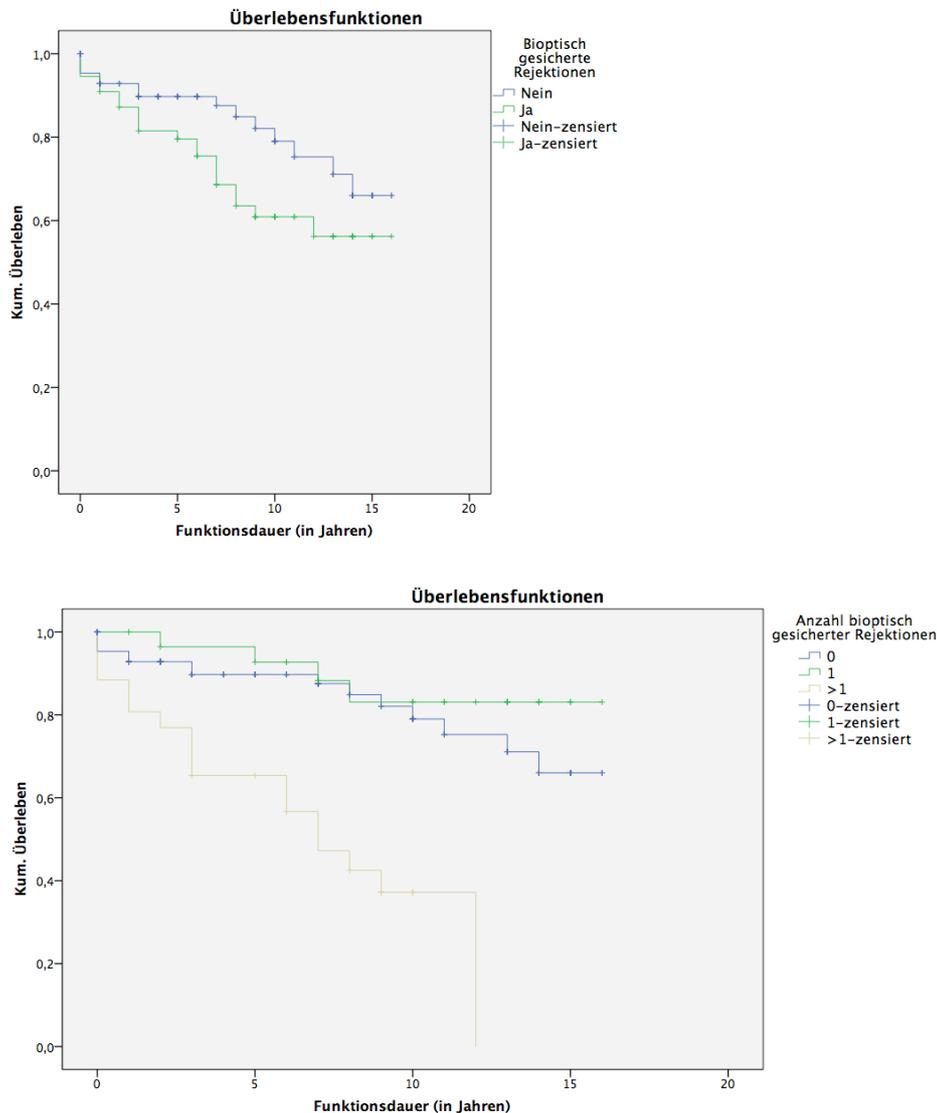


Abb. 25 und 26: Kaplan-Meier-Überlebenskurven. Kumulatives Transplantatüberleben in Prozent über der Funktionsdauer des Transplantats in Jahren in Abhängigkeit vom Auftreten von bioptisch gesicherten Rejektionen (Log-Rank: $p = 0,067$) sowie deren Anzahl (Log-Rank: $p = 0,000$).

Weder das Auftreten noch die Anzahl von Rejektionsepisoden ($p=0,620/p=0,548$) sowie bioptisch gesicherten Rejektionen ($p = 0,928/p = 0,861$) beeinflussten das Patientenversterben signifikant.

Der Anteil von Kindern mit Rejektionsepisoden lag unter Ersttransplantation bei 43,6%, unter Zweittransplantation bei 73,3% und unter Dritttransplantation bei 20% ($p = 0,046$).

Der Unterschied konnte für die bioptisch gesicherten Rejektionen bestätigt werden ($p = 0,051$).

Die mittlere Anzahl von Rejektionsepisoden lag bei $0,82 \pm 1,26$ (Spannweite 0–8) unter Erst-, $1,93 \pm 1,71$ (Spannweite 0–5) unter Zweit- und $0,20 \pm 0,45$ (Spannweite 0–1) unter Dritttransplantation ($p = 0,009$). Der Unterschied war auch für bioptisch gesicherte Rejektionen signifikant ($p = 0,013$).

Innerhalb der Gruppe mit Rejektionsepisoden lag das mittlere Spenderalter mit $38,62 \pm 19,39$ (Spannweite 1–72) Jahren signifikant höher als in der Gruppe ohne Rejektionsepisoden mit $30,25 \pm 18,53$ (Spannweite 2–66) Jahren ($p = 0,013$). Dieser Unterschied konnte für die bioptisch gesicherten Rejektionen bestätigt werden ($p = 0,003$).

Bioptisch gesicherte Rejektionen traten unter den 0–15-jährigen Empfängern mit 43,4% signifikant häufiger auf als unter den 16–21-jährigen Empfängern mit 21,4% ($p = 0,033$).

Die Anzahl der Rejektionsepisoden lag unter den 0–15-jährigen Empfängern mit $0,79 \pm 1,15$ (Spannweite 0–5) höher als in der Gruppe der 16–21-jährigen Empfänger mit $0,46 \pm 1,04$ (Spannweite 0–4) ($p = 0,061$). Innerhalb der unterschiedlichen Empfängeraltersgruppen unterschied sich die Häufigkeit des Auftretens von Rejektionsepisoden signifikant ($p = 0,009$). Es zeigten sich die höchsten Anteile unter den 6–10-Jährigen.

Die mittlere GFR 1 Jahr nach NTX lag innerhalb der Gruppe mit Rejektionsepisoden mit $71,10 \pm 30,25$ ml/min/1,73m² signifikant unter der, der Gruppe ohne Rejektionsepisoden mit $86,83 \pm 31,48$ ml/min/1,73m² ($p = 0,001$). Der Unterschied konnte für bioptisch gesicherte Rejektionen bestätigt werden ($p = 0,020$).

Die mittlere GFR für den zuletzt erhobenen Kreatininwert lag innerhalb der Gruppe mit Rejektionsepisoden mit $48,50 \pm 38,61$ ml/min/1,73m² signifikant unter der, der Gruppe ohne Rejektionsepisoden mit $89,39 \pm 45,05$ ml/min/1,73m² ($p < 0,001$). Der Unterschied bestand auch für bioptisch gesicherte Rejektionen ($p < 0,001$).

Biopsien/BANFF-Klassifikation

58% (83/132) der Kinder wurden im Verlauf nach NTX einer Transplantatbiopsie unterzogen. Insgesamt wurden 177 Biopsien durchgeführt. Im Mittel waren es pro Patient $1,24 \pm 1,46$ (Spannweite 0–6) Biopsien.

In Tabelle 18 wurde dargestellt in welchem zeitlichen Abstand zur NTX die Biopsien erfolgten.

Dauer NTX-Biopsie	MW	SD	Spannweite	n
1.Biopsie	13,96	24,41	0–108	83
2.Biopsie	19,89	24,52	0–111	46
3.Biopsie	33,26	27,70	1–111	27
4.Biopsie	46,31	38,51	1–133	13
5.Biopsie	56,43	51,41	5–150	7
6.Biopsie	20,00	–	–	1

Tab. 18: Zeitlicher Abstand von der NTX bis zur Biopsie in Monaten unter Angabe des Mittelwertes, der Standardabweichung, der Spannweite und der Fallzahl.

Bei 42,4% (75/177) der durchgeführten Biopsien zeigte sich keine Rejektion. Unter den Rejektionen waren akute mit 37,3% (66/177) am Häufigsten vertreten, gefolgt von Borderline-Rejektionen mit 15,3% (27/177) und chronischen Rejektionen mit 5,1% (9/177).

Im Einzelnen zeigten die Biopsien nach BANFF-Klassifikation folgende Ergebnisse (Abb. 27):

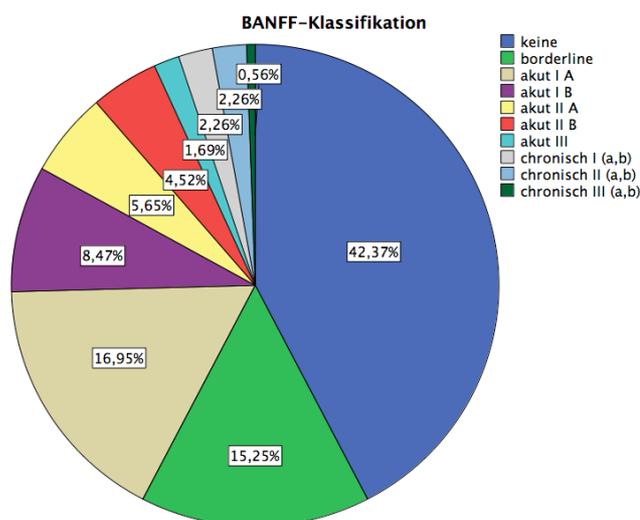


Abb. 27: Kreisdiagramm. BANFF-Klassifikation der Biopsien mit Angabe der Häufigkeiten in Prozent.

Insgesamt erhielten 46,9% (67/143) der Kinder im Verlauf nach NTX im Rahmen von Rejektionsepisoden eine Methylprednisolontherapie. Die mittlere Therapiedauer lag bei $6,19 \pm 3,53$ (Spannweite 1–17) Tagen.

3.5.3 Funktionsparameter

Kreatinin und GFR im Verlauf

In Tabelle 19 wurden die Kreatininwerte zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach NTX dargestellt.

Zeitpunkt	Kreatinin in mg/dl MW ± SD
Aufnahme zur NTX	7,45 ± 3,11
1. postoperativer Tag	4,65 ± 3,18
3. postoperativer Tag	3,17 ± 2,99
7. postoperativer Tag	1,53 ± 1,62
Bei Entlassung nach NTX	0,94 ± 4,59
1 Monat nach NTX	1,07 ± 0,66
1 Jahr nach NTX	1,07 ± 0,47
Zuletzt gemessener Wert	1,21 ± 0,45

Tab. 19: Kreatininwerte in mg/dl zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach NTX unter Angabe des Mittelwertes und der Standardabweichung.

Die mittlere GFR betrug bei Entlassung nach NTX $102,81 \pm 46,83$ ml/min/1,73m², 1 Jahr nach NTX $84,42 \pm 25,25$ ml/min/1,73m² und bei Entlassung in die Erwachsenenmedizin bzw. für den zuletzt gemessenen Wert in der Ambulanz (< 18-Jährige) $90,42 \pm 30,94$ ml/min/1,73m².

In Tabelle 20 wurden die Kreatininwerte in Abhängigkeit von verschiedenen Variablen zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach NTX dargestellt.

Zeitpunkt (Einheit)	Bei E nach NTX Kreatinin (mg/dl) (p-Wert) MW ± SD	1 Jahr nach NTX Kreatinin (mg/dl) (p-Wert) MW ± SD	Letzter Wert Krea- tinin (mg/dl) (p-Wert) MW ± SD
Abhängige Faktoren			
ATN	(p = 0,003)	(p = 0,005)	
ja	1,38 ± 0,5	1,51 ± 0,53	
nein	0,89 ± 0,43	1,03 ± 0,44	
Stenose/Thrombose	(p = 0,017)		
ja	1,26 ± 0,5		
nein	0,90 ± 0,44		
Hypertonus nach Medikamenten	(p = 0,007)	(p = 0,009)	(p = 0,001)
ja	0,98 ± 0,4/	1,11 ± 0,47	1,26 ± 0,44
nein	0,66 ± 0,33	0,78 ± 0,35	0,79 ± 0,36
GIZ	(p = 0,008)		
< 50 Minuten	0,86 ± 0,4		
> 50 Minuten	1,05 ± 0,47		
Transplantationsjahre	(p = 0,018)		(p = 0,003)
niedrigster Wert	2012–2013: 0,49 ± 0,2		2012–2013: 0,64 ± 0,31
höchster Wert	2006–2008: 1,09 ± 0,63		2003–2005: 1,41 ± 0,35
Empfängeraltersgruppen in Jahren	(p < 0,001)	(p < 0,001)	(p < 0,001)
niedrigster Wert	0–5: 0,48 ± 0,18	0–5: 0,62 ± 0,24	0–5: 0,77 ± 0,33
höchster Wert	16–21: 1,30 ± 0,47	16–21: 1,29 ± 0,27	11–15: 1,33 ± 0,50
Spenderaltersgruppen in Jahren	(p = 0,017)	(p < 0,001)	(p < 0,001)
niedrigster Wert	20–29: 0,74 ± 0,42	0–9: 0,63 ± 0,24	0–9: 0,82 ± 0,38
höchster Wert	70–79: 1,65	60–69: 1,53 ± 0,51	60–69: 1,68 ± 0,87

Tab. 20: Signifikante Unterschiede der Kreatininwerte in mg/dl zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach NTX unter Angabe des Mittelwertes, der Standardabweichung und des p-Wertes.

In Tabelle 21 wurde die GFR in Abhängigkeit von verschiedenen Variablen zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach NTX dargestellt.

Zeitpunkt (Einheit)	Bei E nach NTX GFR (ml/min/1,73m²) (p-Wert) MW ± SD	1 Jahr nach NTX GFR (ml/min/1,73m²) (p-Wert) MW ± SD
Abhängige Faktoren		
ATN	(p = 0,013)	(p = 0,026)
ja	77,07 ± 33,28	70,19 ± 27,41
nein	105,49	85,84 ± 24,73
Stenose/Thrombose	(p = 0,032)	
ja	78,7 ± 20,07	
nein	105,3 ± 48,1	
Hypotension	(p = 0,054)	
ja	89,01 ± 34,01	
nein	107,45 ± 49,20	
GIZ	(p = 0,002)	
< 50 Minuten	111,26 ± 48	
> 50 Minuten	91,83 ± 45,55	
Empfängeraltersgruppen in Jahren	(p = 0,003)	(p = 0,017)
höchster Wert	0–5: 131,20 ± 55	0–5: 98,13 ± 26,21
niedrigster Wert	16–21: 85,72 ± 28,63	6–10: 73,91 ± 2 1,68
Spenderaltersgruppen in Jahren	(p = 0,045)	(p = 0,001)
höchster Wert	20–29: 124,58 ± 61,38	0–9: 105,35 ± 32,60
niedrigster Wert	70–79: 52	60–69: 55,57 ± 12,44

Tab. 21: Signifikante Unterschiede der GFR in ml/min/1,73m² zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach NTX unter Angabe des Mittelwertes, der Standardabweichung und des p-Wertes.

Der Vergleich der mittleren GFR für den zuletzt gemessenen Kreatininwert unter den verschiedenen Spenderaltersgruppen erbrachte die höchsten Werte unter den 0–9-Jährigen mit 115,03 ± 40,19 ml/min/1,73m² und die niedrigsten Werte unter den 50–59-Jährigen mit 68,65 ± 15,35 ml/min/1,73m² (p < 0,001).

3.5.4 Immunsuppression

Primäre Immunsuppression

Prednisolon

Alle Kinder (143/143) erhielten Prednisolon zur Immunsuppression.

MMF

72% (103/143) der Kinder erhielten MMF, wobei sich die Häufigkeit der Immunsuppression mit MMF innerhalb der unterschiedlichen Transplantationszeiträume signifikant unterschied ($p < 0,001$) (Abb. 28).

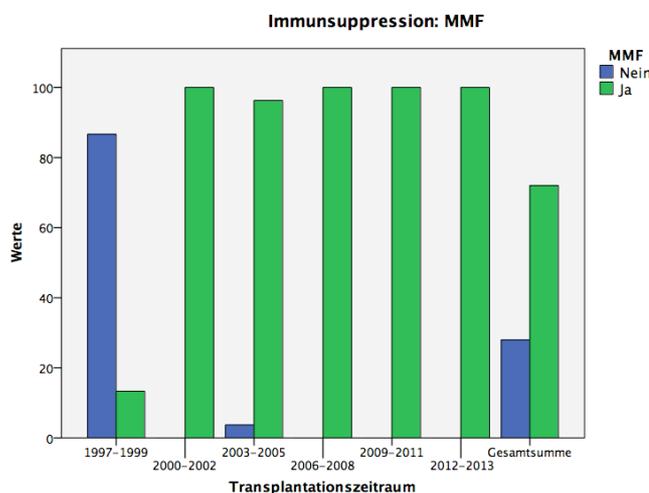


Abb. 28: Balkendiagramm. Häufigkeit der Immunsuppression mit MMF in Prozent in Abhängigkeit vom Transplantationszeitraum sowie insgesamt.

Innerhalb der Gruppe von Kindern, die eine Immunsuppression mit MMF erhielten, lag der Anteil an Transplantatversagen mit 19,4% signifikant niedriger als in der Gruppe ohne Immunsuppression mit MMF mit 37,5% ($p = 0,024$). Innerhalb der Variable Immunsuppression mit MMF gab es keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Häufigkeit des Versterbens der Patienten ($p = 0,847$).

Weder das Auftreten von Nebenwirkungen ($p = 0,768$) noch deren Anzahl ($p = 0,874$) unterschieden sich innerhalb der Variablen der Immunsuppression mit MMF signifikant. Die Häufigkeit des Auftretens von Rejektionsepisoden/bioptisch gesicherten Rejektionen ($p = 0,124/p = 0,945$) sowie deren Anzahl ($p = 0,229/p = 0,915$) unterschieden sich nicht signifikant.

Cyclosporin A

49% (70/143) der Kinder erhielten eine Immunsuppression mit Cyclosporin A, wobei sich innerhalb der unterschiedlichen Transplantationszeiträume die Häufigkeit der Immunsuppression mit Cyclosporin A signifikant unterschied ($p < 0,001$) (Abb. 29).

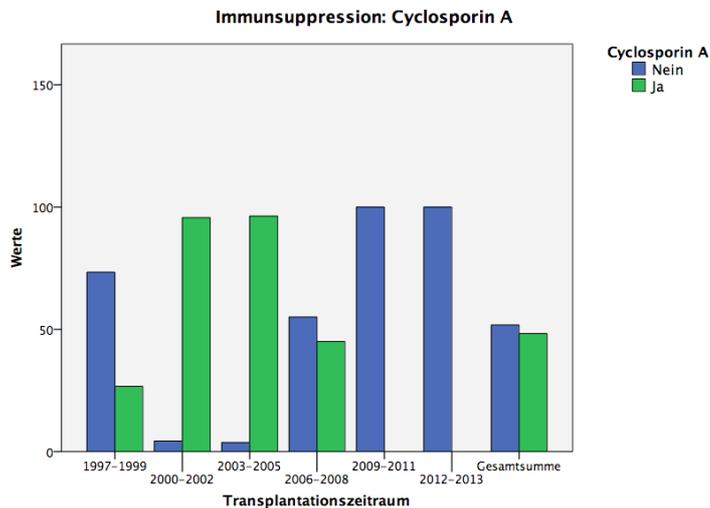


Abb. 29: Balkendiagramm. Häufigkeit der Immunsuppression mit Cyclosporin A in Prozent in Abhängigkeit vom Transplantationszeitraum sowie insgesamt.

Unter Immunsuppression mit Cyclosporin A trat ein Transplantatversagen mit 32,9% signifikant häufiger auf als ohne Immunsuppression mit Cyclosporin A mit 16,4% ($p = 0,022$).

In Abbildung 30 wurde das Transplantatüberleben in Abhängigkeit von der Immunsuppression mit Cyclosporin A dargestellt.

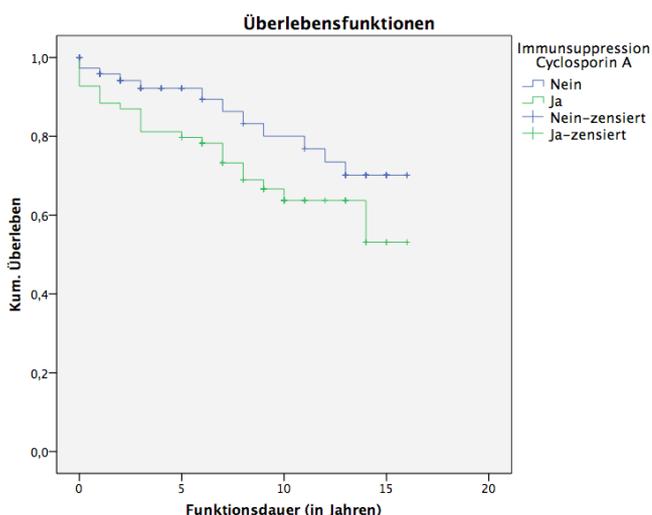


Abb. 30: Kaplan-Meier-Überlebenskurve. Kumulatives Transplantatüberleben in Prozent über der Funktionsdauer des Transplantats in Jahren in Abhängigkeit von der Immunsuppression mit Cyclosporin A (Log-Rank: $p = 0,096$).

Das Patientenversterben wurde nicht signifikant beeinflusst ($p = 0,430$).

Unter Immunsuppression mit Cyclosporin A traten mit 68,6% signifikant häufiger Nebenwirkungen auf als ohne Cyclosporin A mit 50,7% ($p = 0,029$). Des Weiteren zeigten sich unter Immunsuppression mit Cyclosporin A mit mittleren Werten von $1,29 \pm 1,25$ gegenüber $0,96 \pm 1,33$ ohne Cyclosporin A signifikant mehr Nebenwirkungen ($p = 0,041$).

Unter Immunsuppression mit Cyclosporin A traten mit 58,8% gegenüber 33,3% ohne Cyclosporin A signifikant häufiger ($p = 0,003$) und mit mittleren Werten von $1,22 \pm 1,34$ gegenüber $0,62 \pm 1,31$ ohne Cyclosporin A signifikant mehr ($p = 0,001$) Rejektionsepisoden auf. Unter Cyclosporin A traten mit 50,0% gegenüber 28,2% ohne Cyclosporin A signifikant häufiger ($p = 0,008$) und mit $1,03 \pm 1,31$ gegenüber $0,42 \pm 0,86$ ohne Cyclosporin A mehr ($p = 0,002$) bioptisch gesicherte Rejektionen auf.

Tacrolimus

49% (70/143) der Kinder erhielten Tacrolimus, wobei sich die Häufigkeit der Immunsuppression mit Tacrolimus innerhalb der unterschiedlichen Transplantationszeiträume signifikant unterschied ($p < 0,001$) (Abb. 31).

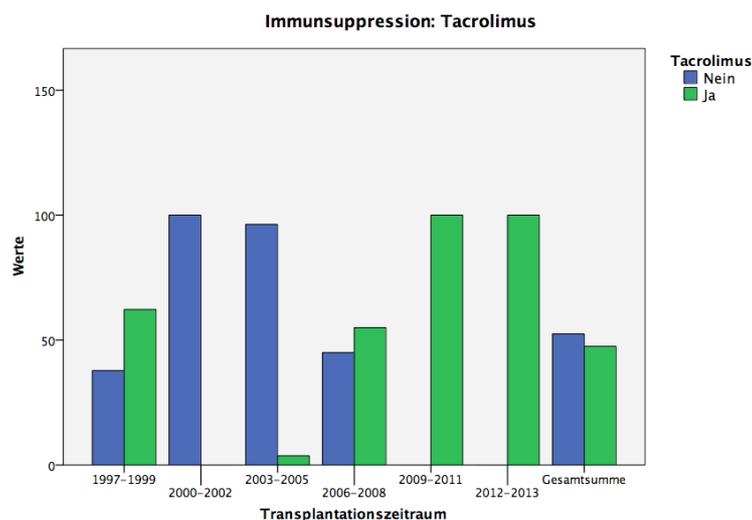


Abb. 31: Balkendiagramm. Häufigkeit der Immunsuppression mit Tacrolimus in Prozent in Abhängigkeit vom Transplantationszeitraum sowie insgesamt.

Unter Immunsuppression mit Tacrolimus trat ein Transplantatversagen mit 15,7% gegenüber 32,9% innerhalb der Gruppe ohne Immunsuppression mit Tacrolimus signifikant seltener auf ($p = 0,017$).

In Abbildung 32 wurde das Transplantatüberleben in Abhängigkeit von der Immunsuppression mit Tacrolimus dargestellt.

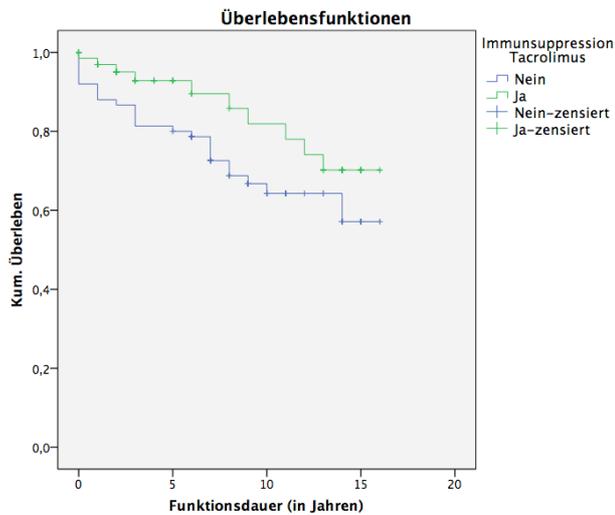


Abb. 32: Kaplan-Meier-Überlebenskurve. Kumulatives Transplantatüberleben in Prozent über der Funktionsdauer des Transplantats in Jahren in Abhängigkeit von der Immunsuppression mit Tacrolimus (Log-Rank: $p = 0,107$).

Innerhalb der Variable der Immunsuppression mit Tacrolimus gab es keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf die Häufigkeit des Patientenversterbens ($p = 0,505$).

Unter Immunsuppression mit Tacrolimus traten mit 51,4% gegenüber 67,1% ohne Tacrolimus seltener ($p = 0,056$) und mit $0,99 \pm 1,25$ gegenüber $1,25 \pm 1,25$ ohne Tacrolimus weniger ($p = 0,085$) Nebenwirkungen auf.

Es zeigten sich mit 31,8% unter Immunsuppression mit Tacrolimus signifikant seltener Rejektionsepisoden als ohne Tacrolimus mit 59,2% ($p = 0,001$). Weiterhin traten unter Immunsuppression mit Tacrolimus mit $0,62 \pm 1,32$ signifikant weniger Rejektionsepisoden auf als ohne Tacrolimus mit $1,20 \pm 1,32$ ($p = 0,001$). Bioptisch gesicherte Rejektionen traten unter Immunsuppression mit Tacrolimus mit 27,9% gegenüber 49,3% ohne Tacrolimus seltener ($p = 0,009$) und mit $0,43 \pm 0,87$ gegenüber $1,00 \pm 1,28$ ohne Tacrolimus weniger häufig ($p = 0,003$) auf.

Azathioprin

28% (40/143) der Kinder erhielten Azathioprin, wobei sich innerhalb der unterschiedlichen Transplantationszeiträume die Häufigkeit der Immunsuppression mit Azathioprin signifikant unterschied ($p < 0,001$) (Abb. 33).

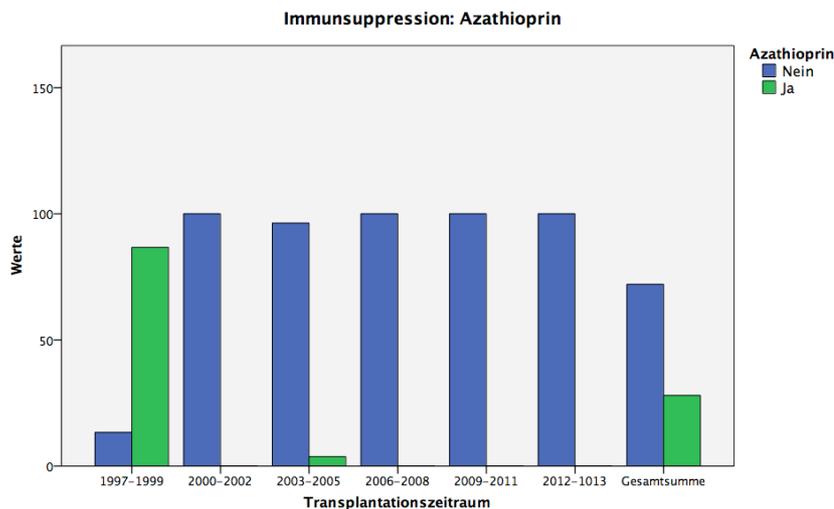


Abb. 33: Balkendiagramm. Häufigkeit der Immunsuppression mit Azathioprin in Prozent in Abhängigkeit vom Transplantationszeitraum sowie insgesamt.

Unter Immunsuppression mit Azathioprin trat ein Transplantatversagen mit 37,5% häufiger auf als ohne Azathioprin mit 19,4% ($p = 0,024$).

Die Häufigkeit des Patientenverstehens unterschied sich innerhalb der Variablen der Immunsuppression mit Azathioprin nicht signifikant ($p = 0,847$).

Die Häufigkeit von Nebenwirkungen ($p = 0,768$) sowie deren Anzahl ($p = 0,874$) unterschieden sich nicht signifikant.

Der Anteil ($p = 0,124$) und die Anzahl der Rejektionsepisoden ($p = 0,229$) unterschieden sich unter Immunsuppression mit Azathioprin nicht signifikant ($p = 0,229$). Die Häufigkeit bioptisch gesicherter Rejektionen ($p = 0,945$) sowie deren Anzahl ($p = 0,915$) unterschieden sich nicht signifikant.

Antikörper

14,7% (21/143) der Kinder erhielten Antikörper (ATG, Daclizumab, Basiliximab). Bei Retransplantation erfolgte die Induktionstherapie in den Jahren 1997–1998 mit ATG und Daclizumab. Ab 2000 wurde Basiliximab verwandt.

Innerhalb der unterschiedlichen Transplantationszeiträume unterschied sich die Häufigkeit der Immunsuppression mit Antikörpern signifikant ($p = 0,023$) (Abb. 34).

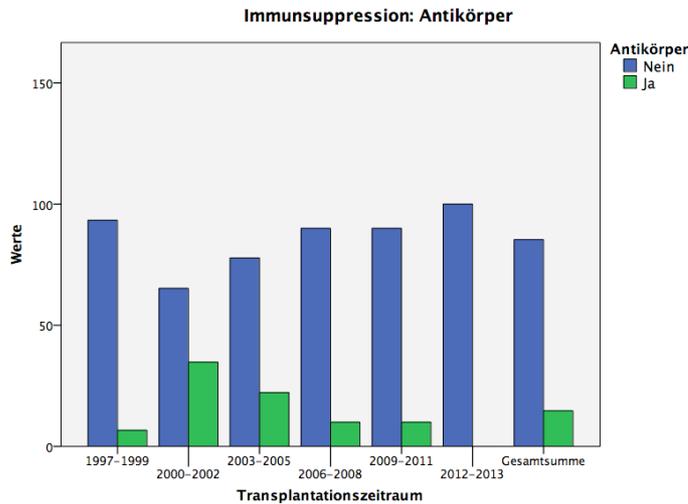


Abb. 34: Balkendiagramm. Häufigkeit der Immunsuppression mit Antikörpern in Prozent in Abhängigkeit vom Transplantationszeitraum sowie insgesamt.

Kombination der Immunsuppression

Insgesamt wurde mit 42% (60/143) am häufigsten eine Kombinationstherapie aus einem GC, MMF und CYA angewandt. Am zweithäufigsten erfolgte mit 29,4% (42/143) die Immunsuppression mittels einer Kombination aus einem GC, MMF und TAC.

In Abbildung 35 wurden die Häufigkeiten der Kombinationen der einzelnen Immunsuppressiva dargestellt.

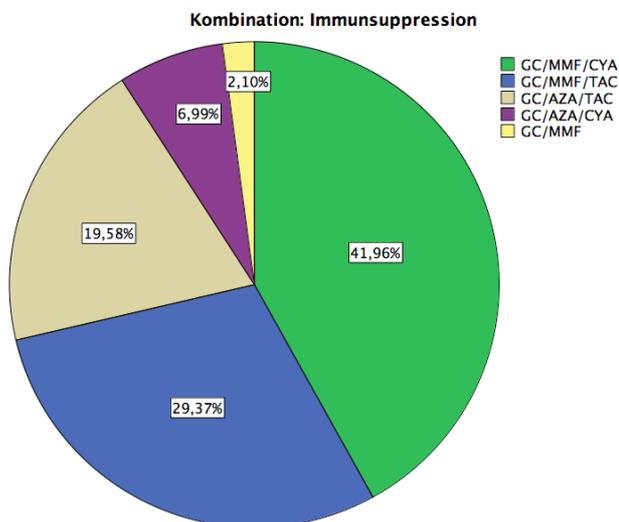


Abb. 35: Kreisdiagramm. Häufigkeiten der Kombination unterschiedlicher Immunsuppressiva in Prozent.

Im Zeitraum von 1997–1999 wurde vornehmlich die Kombination aus GC, AZA und TAC verwandt. Von 2000–2005 wurden vorrangig GC, MMF und CYA kombiniert, wohingegen in den Folgejahren (2006–2013) die Kombination aus GC, MMF und TAC angewandt wurde. Welche Immunsuppressiva kombiniert wurden, unterschied sich innerhalb der unterschiedlichen Transplantationszeiträume signifikant ($p < 0,001$) (Abb. 36).

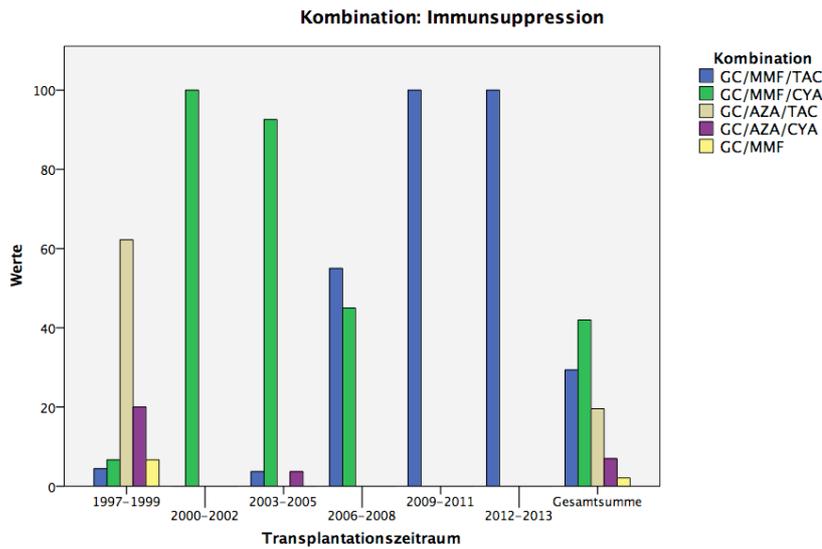


Abb. 36: Balkendiagramm. Häufigkeit der Kombination der Immunsuppressiva in Prozent in Abhängigkeit vom Transplantationszeitraum sowie insgesamt.

Die Häufigkeit des Transplantatversagens unterschied sich innerhalb der verschiedenen Kombinationen der Immunsuppression signifikant ($p = 0,006$). Es zeigten sich für die Kombination von GC, AZA und CYA erhöhte und für die Kombination von GC, MMF und TAC erniedrigte Werte (Abb. 37).

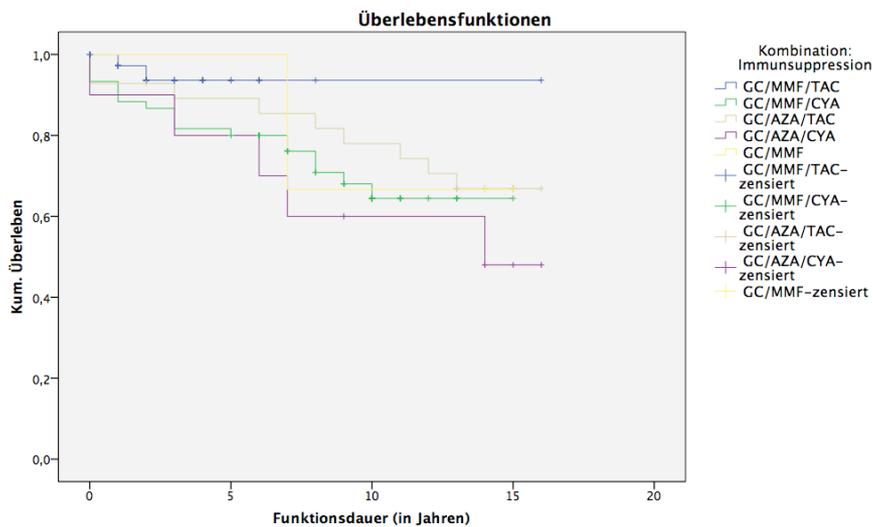


Abb. 37: Kaplan-Meier-Überlebenskurve. Kumulatives Transplantatüberleben in Prozent über die Funktionsdauer in Jahren in Abhängigkeit von der Kombination der Immunsuppression (Log-Rank: $p = 0,410$).

Das Patientenversterben unterschied sich nicht signifikant ($p = 0,918$).

Das Auftreten von Nebenwirkungen ($p = 0,128$) sowie deren Anzahl ($p = 0,066$) unterschied sich innerhalb der unterschiedlichen Kombinationen der Immunsuppression nicht signifikant.

Die Häufigkeit des Auftretens von Rejektionsepisoden unterschied sich innerhalb der unterschiedlichen Kombinationen der Immunsuppressiva signifikant. Es zeigten sich die höchsten Anteile unter GC/AZA/CYA und GC/MMF und die niedrigsten unter GC/MMF/TAC ($p = 0,002$). Die Anzahl von Rejektionsepisoden unterschied sich innerhalb der unterschiedlichen Kombinationen der Immunsuppressiva signifikant. Diese war unter GC/MMF/CYA am höchsten und unter GC/MMF am niedrigsten ($p = 0,002$). Die Häufigkeit des Auftretens von bioptisch gesicherten Rejektionen unterschied sich innerhalb der unterschiedlichen Kombinationen der Immunsuppressiva signifikant. Es zeigten sich die höchsten Anteile unter Immunsuppression mit GC/TAC/CYA und die niedrigsten unter GC/MMF/TAC ($p = 0,024$). Die Anzahl bioptisch gesicherter Rejektionen unterschied sich innerhalb der unterschiedlichen Kombinationen der Immunsuppressiva signifikant. Diese war unter GC/MMF/CYA am höchsten und unter GC/MMF am niedrigsten ($p = 0,009$).

Die Häufigkeiten der verwendeten Kombinationen der Immunsuppressiva unterschieden sich unter LD und CD signifikant ($p = 0,016$) (Tab. 22).

	GC/MMF/TAC		GC/MMF/CYA		GC/AZA/TAC		GC/AZA/CYA		GC/MMF	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
LD	16	38,1	16	26,7	1	3,6	1	10,0	1	33,3
CD	26	61,9	44	73,3	27	96,4	9	90,0	2	66,7

Tab. 22: Kreuztabelle. Häufigkeiten der Kombinationen unterschiedlicher Immunsuppressiva bei LD und CD unter Angabe des Prozentwertes und der Fallzahl.

Umstellung Immunsuppression

Bei 60,1% (83/143) der Kinder wurde die Immunsuppression im Verlauf umgestellt.

Am häufigsten erfolgte die Umstellung indem Sirolimus angesetzt wurde.

Innerhalb der Gruppe von Kindern, bei denen eine Umstellung der Immunsuppression erfolgt ist, unterschied sich der Anteil an Transplantatversagen ($p = 0,241$) und Patientenversterben ($p = 0,104$) nicht signifikant.

Letzte Immunsuppression

Bei Entlassung in die Erwachsenenmedizin bzw. beim letzten Ambulanztermin (< 18 Jährige) wurden im Mittel $2,77 \pm 0,52$ (Spannweite 1–4) immunsuppressive Medikamente eingenommen. In 23,7% der Fälle konnte die Immunsuppression im Verlauf auf eine Zweierkombination und bei 1,48% der Kinder auf ein Immunsuppressivum reduziert werden.

Die mittlere Anzahl immunsuppressiver Medikamente unterschied sich innerhalb der Variable des Transplantatversagens ($p = 0,066$) und des Patientenversterbens ($p = 0,701$) nicht signifikant.

Nebenwirkungen Immunsuppression

Insgesamt traten bei 59,4% (85/143) der Kinder Nebenwirkungen der immunsuppressiven Therapie auf. Im Mittel traten $1,12 \pm 1,31$ (Spannweite 0–7) unterschiedliche Nebenwirkungen auf. Die Anzahl aufgetretener Nebenwirkungen beeinflusste weder das Transplantatversagen ($p = 0,215$) noch das Patientenversterben ($p = 0,923$) signifikant.

Die am häufigsten aufgetretene Nebenwirkung war die Nephrotoxizität mit 35% (50/143), gefolgt von metabolischen Störungen mit 14% (20/143).

3.5.5 Stationäre Aufenthalte

3.5.5.1 Intensivstation

Im Mittel waren die Patienten nach NTX $2,28 \pm 1,91$ (Spannweite 1–11) Tage auf der ITS. Die Anzahl der Tage, die nach NTX auf der ITS verbracht wurden, unterschied sich innerhalb der Variable des Transplantatversagens ($p = 0,646$) und des Patientenversterbens ($p = 0,073$) nicht signifikant.

3.5.5.2 Postoperativ

Die mittlere Zeit des stationären Aufenthalts nach NTX betrug $33,41 \pm 13,96$ (Spannweite 10–105) Tage.

Innerhalb der Gruppe von Kindern, die ein Transplantatversagen erlitten, lag der Wert mit $37,73 \pm 18,13$ (Spannweite 10–105) Tagen höher als in der Gruppe ohne Transplantatversagen mit $32,11 \pm 12,26$ (Spannweite 13–94) Tagen ($p = 0,062$).

Das Patientenversterben wurde nicht signifikant beeinflusst ($p = 0,583$).

3.5.5.3 Verlauf

Im weiteren Verlauf wurden nierentransplantierte Kinder im Mittel $47,31 \pm 54,31$ (Spannweite 0–279) Tage stationär aufgenommen.

Der mittlere Wert lag für Kinder mit Transplantatversagen mit $75,97 \pm 61,37$ (Spannweite 0–279) Tagen signifikant höher als für Kinder ohne Transplantatversagen mit $37,65 \pm 48,34$ (Spannweite 0–271) Tagen ($p < 0,001$) (Abb. 38).

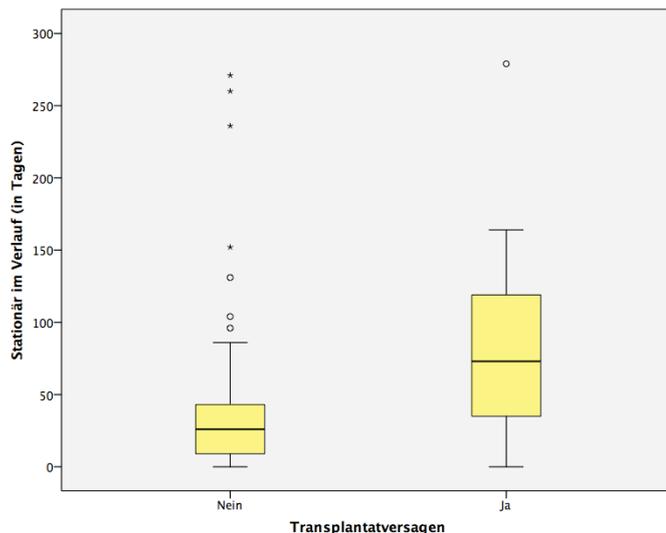


Abb. 38: Boxplotdiagramm. Dauer stationärer Aufenthalte im Verlauf in Tagen in Abhängigkeit vom Transplantatversagen ja/nein.

Innerhalb der Gruppe von Kindern, die verstarben, gab es bezüglich der stationären Aufenthaltsdauer im Verlauf keine signifikanten Unterschiede ($p = 0,529$).

Unter den 0–15-jährigen Empfängern lag der Wert mit $52,42 \pm 57,92$ (Spannweite 0–279) Tagen signifikant höher als in der Gruppe der 16–21-Jährigen Empfänger mit $25,64 \pm 26,33$ (Spannweite 0–92) Tagen ($p = 0,017$).

3.5.5.4 Reha-Behandlungen

Insgesamt erhielten 28% (40/143) der Kinder im Verlauf eine stationäre Reha. Im Mittel erfolgten $2,10 \pm 1,65$ (Spannweite 1–7) Reha-Behandlungen.

Innerhalb der Gruppe von Kindern mit Transplantatversagen erhielten 35% der Kinder im Verlauf eine Reha, wohingegen der Wert für die Gruppe der Kinder ohne Transplantatversagen bei 20,4% lag ($p = 0,068$).

In Abbildung 39 wurde das Transplantatüberleben in Abhängigkeit von stationären Reha-Behandlungen dargestellt.

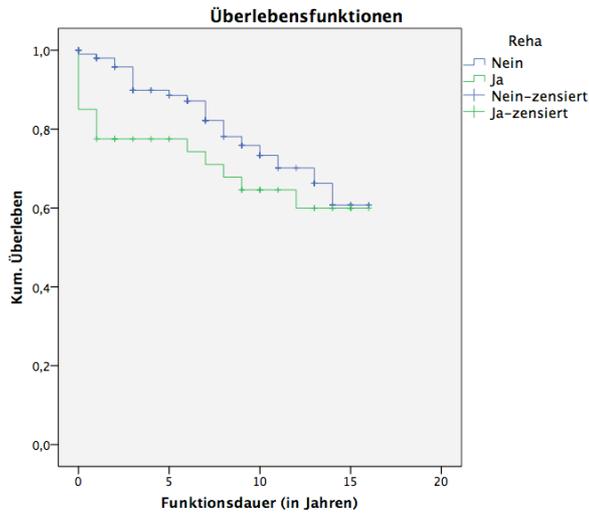


Abb. 39: Kaplan-Meier-Überlebenskurve. Kumulatives Transplantatüberleben in Prozent über der Funktionsdauer des Transplantats in Jahren in Abhängigkeit von der Variable Reha-Behandlungen (Log-Rank: $p = 0,216$).

Innerhalb der Gruppe von Kindern mit Transplantatversagen lag die mittlere Anzahl von Reha-Behandlungen mit $1,14 \pm 1,92$ (Spannweite 0–7) signifikant höher als in der Gruppe ohne Transplantatversagen mit $0,41 \pm 0,93$ (Spannweite 0–6) ($p = 0,032$).

Innerhalb der Variable des Patientenversterbens unterschied sich weder der Anteil ($p = 0,847$) noch die Anzahl ($p = 0,697$) der Reha-Behandlungen.

3.5.6 Entwicklung/Verlauf vor und nach NTX

3.5.6.1 Renale Begleiterkrankungen

Die mittlere Anzahl renaler Begleiterkrankungen vor NTX betrug $3,26 \pm 1,41$ (Spannweite 0–7) gegenüber einem Wert von $2,51 \pm 1,42$ (Spannweite 0–7) nach NTX (bei Entlassung in die Erwachsenenmedizin/letzter Ambulanztermin) ($p < 0,001$).

Die Anzahl renaler Begleiterkrankungen vor/nach NTX beeinflusste weder das Transplantatversagen ($p = 0,320/p = 0,118$) noch das Patientenversterben ($p = 0,437/ p = 0,757$) signifikant.

3.5.6.2 Medikamente

Im Mittel wurden vor NTX $8,60 \pm 2,99$ (Spannweite 3–19) und nach NTX $8,23 \pm 3,108$ (Spannweite 3–17) Medikamente (mit Immunsuppressiva) ($p = 0,902$) bzw. $5,47 \pm 2,99$ (Spannweite 0–14) Medikamente (ohne Immunsuppressiva) ($p < 0,001$) eingenommen.

Die Anzahl eingenommener Medikamente vor NTX beeinflusste weder das Transplantat-

versagen ($p = 0,298$) noch das Patientenversterben ($p = 0,377$) signifikant.

Die mittlere Anzahl an Medikamenten, die nach NTX eingenommen wurden (mit Immunsuppressiva/ohne Immunsuppressiva), unterschied sich innerhalb der Variable des Transplantatversagens ($p = 0,245/p = 0,312$) und des Patientenversterbens ($p = 0,581/p = 0,919$) nicht signifikant.

3.5.6.3 Renale Osteopathie

Renale Osteopathien bestanden bei 21,7% (31/143) der Kinder.

Das Vorhandensein einer renalen Osteopathie beeinflusste das Transplantatversagen/Patientenversterben ($p = 0,255/p = 0,126$) nicht signifikant.

3.5.6.4 Anämie

Insgesamt erhielten 76,2% (109/143) der Kinder vor und 20,3% (29/143) nach NTX eine Therapie mit Epo.

In Bezug auf das Transplantatversagen ($p = 0,886$) und das Patientenversterben ($p = 0,966$) stellte eine Epo-Therapie vor NTX keine relevante Einflussgröße dar.

Unter den Kindern, die ein Transplantatversagen erlitten, lag der Anteil an Kindern mit Epo-Therapie nach NTX mit 48,3% signifikant über dem der Kinder ohne Epo-Therapie mit 18,4% ($p = 0,001$).

Die Abbildung 40 stellt das Transplantatüberleben in Abhängigkeit von der Variable Epo-Therapie nach NTX dar.

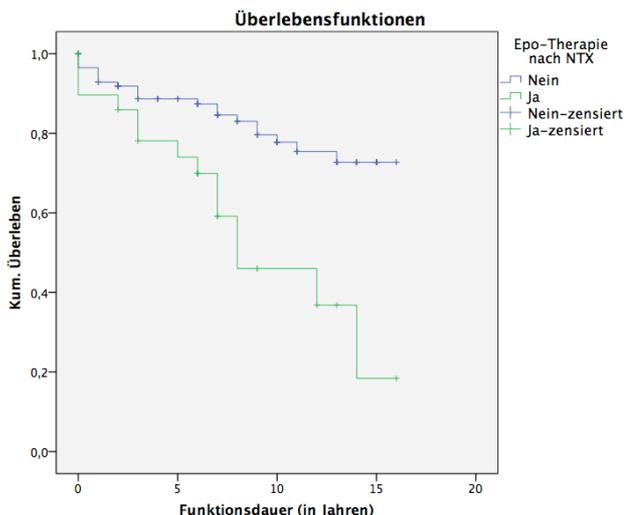


Abb. 40: Kaplan-Meier-Überlebenskurve. Kumulatives Transplantatüberleben in Prozent über der Funktionsdauer des Transplantats in Jahren in Abhängigkeit von der Variable der Epo-Therapie nach NTX (Log-Rank: $p = < 0,001$).

Innerhalb der Gruppe von Kindern, die verstarben, lag der Anteil derer, die nach NTX eine Epo-Therapie benötigten mit 13,8% über dem der Kinder ohne Epo-Therapie nach NTX mit 3,5% ($p = 0,031$).

Die Abbildung 41 stellt das Patientenüberleben in Abhängigkeit von der Variable Epo-Therapie nach NTX dar.

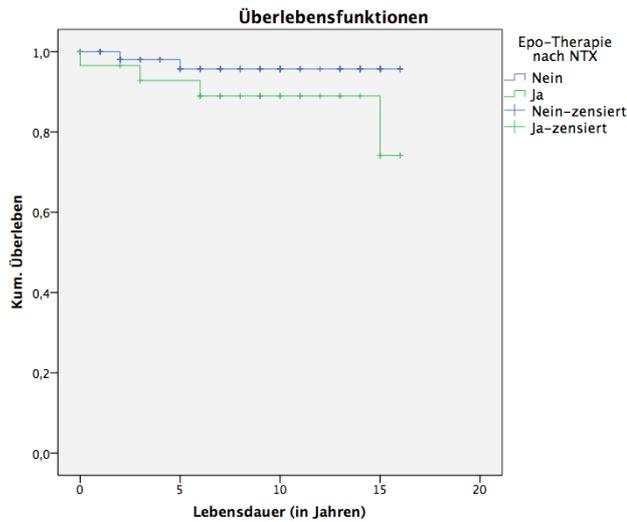


Abb. 41: Kaplan-Meier-Überlebenskurve. Kumulatives Patientenüberleben in Prozent über der Lebensdauer der Patienten in Jahren in Abhängigkeit von der Variable der Epo-Therapie nach NTX (Log-Rank: $p = 0,052$).

3.5.6.5 Hypertonus

Bei Aufnahme zur NTX (nach Perzentilen)

Bei der Aufnahme zur NTX lag bei 40,6% (58/143) der Kinder nach Perzentilen ein Hypertonus vor.

Die Variable beeinflusste das Transplantatversagen nicht signifikant ($p = 0,059$). Die mittlere Funktionsdauer des Transplantats lag für Kinder mit Hypertonus bei Aufnahme zur NTX unter der von Kindern ohne Hypertonus bei Aufnahme zur NTX ($p = 0,091$).

Das Patientenversterben wurde durch die Variable des Hypertonus (nach Perzentilen) bei Aufnahme zur NTX nicht signifikant beeinflusst ($p=0,169$). Innerhalb der Gruppe mit Hypertonus bei Aufnahme zur NTX lag die mittlere Lebensdauer der Patienten mit $6,69 \pm 4,96$ Jahren signifikant unter der von Kindern ohne Hypertonus bei Aufnahme zur NTX mit $9,47 \pm 4,84$ Jahren ($p = 0,005$).

Die Abbildung 42 stellt das Patientenüberleben in Abhängigkeit von einem bei Aufnahme zur NTX bestehendem Hypertonus nach Perzentilen dar.

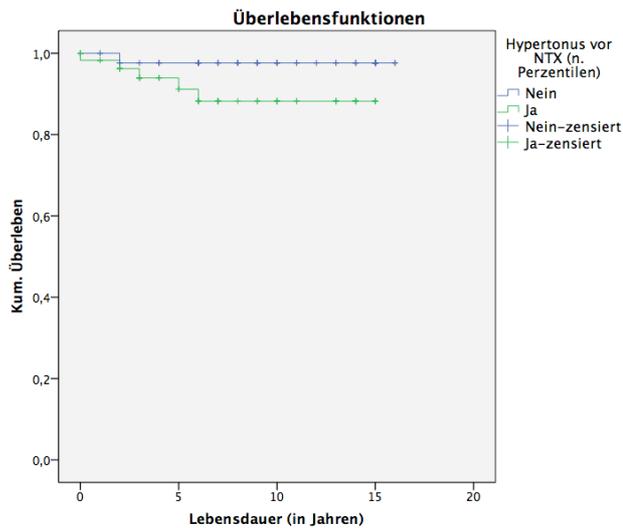


Abb. 42: Kaplan-Meier-Überlebenskurve. Kumulatives Patientenüberleben in Prozent über der Lebensdauer der Patienten in Jahren in Abhängigkeit von der Variable Hypertonus vor NTX nach Perzentilen (Log-Rank: $p = 0,118$).

Bei Entlassung nach NTX (nach Perzentilen)

Bei Entlassung nach NTX lag bei 31,5% (45/143) der Kinder nach Perzentilen ein Hypertonus vor.

Das Transplantatversagen ($p = 0,342$) sowie das Patientenversterben ($p = 0,942$) wurden nicht signifikant beeinflusst. Sowohl die Lebensdauer der Patienten ($p = 0,477$) als auch die Funktionsdauer des Transplantats ($p = 0,697$) unterschieden sich nicht signifikant.

Bei Entlassung in die Erwachsenenmedizin/letzte Messung in der Ambulanz (nach Perzentilen)

Bei Entlassung in die Erwachsenenmedizin bzw. bei der letzten Messung in der Ambulanz (< 18 Jahre) betrug der Anteil der Kinder mit Hypertonus 30,1% (43/143).

Im Einzelnen ergaben sich folgende systolisch und diastolische Werte (nach Perzentilen) (Abb. 43 und Abb. 44):

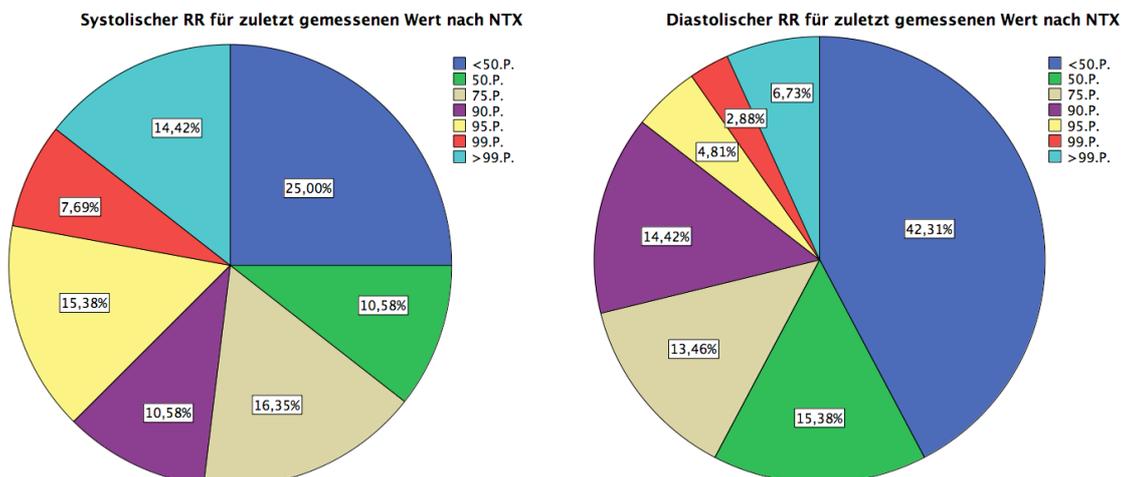


Abb. 43 und 44: Kreisdiagramme. Häufigkeiten der Perzentilen für systolische und diastolische Blutdruckwerte für den zuletzt gemessenen Wert (bei Entlassung in die Erwachsenenmedizin/letzter Ambulanzwert) in Prozent.

Der Anteil an Kindern, die ein Transplantatversagen erlitten, war in der Gruppe der Kinder mit Hypertonus mit 23,3% höher als in der Gruppe ohne Hypertonus mit 11,5% ($p = 0,110$). Die mittlere Funktionsdauer lag mit $5,28 \pm 3,93$ Jahren innerhalb der Gruppe mit Hypertonus signifikant unter der ohne Hypertonus mit $7,70 \pm 4,58$ Jahren ($p = 0,007$).

In Abbildung 45 wurde das Transplantatüberleben in Abhängigkeit von einem für den zuletzt gemessenen Wert bestehenden Hypertonus nach Perzentilen dargestellt.

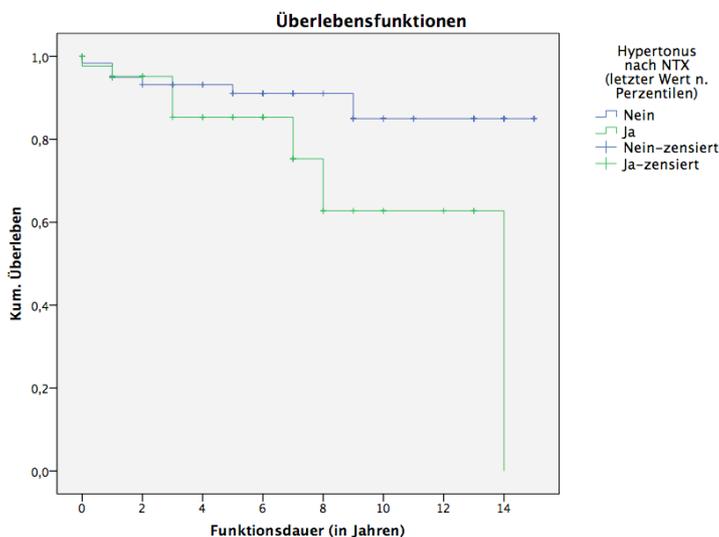


Abb. 45: Kumulatives Transplantatüberleben in Prozent über der Funktionsdauer des Transplantats in Jahren in Abhängigkeit von einem für den zuletzt gemessenen Wert (bei Entlassung in die Erwachsenenmedizin/letzter Ambulanzwert) bestehendem Hypertonus nach Perzentilen (Log-Rank: $p = 0,019$).

Der Anteil an Kindern, die verstarben, unterschied sich nicht signifikant ($p = 0,681$).

Hypertonus vor NTX (nach Medikamenten)

Definiert man den Hypertonus über die Einnahme antihypertensiver Medikamente, so bestand vor NTX bei 76,2% (109/143) der Kinder ein Hypertonus.

Das Transplantatversagen ($p = 0,361$), die Funktionsdauer ($p = 0,137$), das Patientenversterben ($p = 0,725$) sowie die Lebensdauer ($p = 0,562$) wurden durch die Variable eines vor NTX bestehendem Hypertonus nicht signifikant beeinflusst.

Hypertonus nach NTX (nach Medikamenten)

Der Anteil an Kindern, bei denen nach NTX ein Hypertonus nach Medikamenten bestand, betrug 88,8% (127/143).

Das Transplantatversagen ($p = 0,572$), die Funktionsdauer des Transplantats ($p = 0,880$), das Patientenversterben ($p = 0,301$) sowie die Lebensdauer der Patienten ($p = 0,450$) wurden nicht signifikant beeinflusst.

Hypertoniefolgen

Bei 20,3% (29/143) der Kinder zeigten sich Hypertoniefolgen. Die häufigsten Hypertoniefolgen waren mit 36,9% die linksventrikuläre Hypertrophie, gefolgt von der Mitralinsuffizienz und der Endorganschädigung in Form eines Fundus hypertonicus mit jeweils 12,3%.

Das Bestehen von Hypertoniefolgen stellte keine signifikante Einflussgröße für die Variablen des Transplantatversagens ($p = 0,342$) und des Patientenversterbens ($p = 0,325$) dar.

Antihypertensiva

Vergleicht man die Anzahl der Antihypertensiva vor und nach NTX für die Kinder bei denen sich zu beiden Variablen Angaben fanden (83/143), ergab sich kein signifikanter Unterschied ($p = 0,242$).

Die Anzahl an Antihypertensiva (vor/nach NTX) beeinflusste weder das Transplantatversagen ($p = 0,286/0,292$) noch das Patientenversterben ($p = 0,649/0,971$).

3.5.6.6 Wachstumsretardierung

Körpergröße vor NTX

Die mittlere Körpergröße vor NTX betrug $137,3 \pm 25,5$ (Spannweite 80,2–186) cm. Dies entsprach einem mittleren Höhenalter von $10,3 \pm 4,9$ (Spannweite 1,5–20,0) Jahren. Der mittlere SDS bezogen auf die Körpergröße lag vor NTX bei $-1,14 \pm 1,29$ (Spannweite -6,61–1,77).

Bei 25,8% (37/143) der Kinder bestand vor NTX ein Kleinwuchs, wobei der mittlere SDS der Körpergröße innerhalb dieser Gruppe bei $-2,74 \pm 1,11$ (Spannweite -6,61 bis -1,91) lag. Die Körpergröße ($p = 0,807/p = 0,571$), das Höhenalter ($p = 0,742/p = 0,568$) sowie der SDS der Körpergröße vor NTX ($p = 0,949/p = 0,182$) beeinflussten die Variablen des

Transplantatversagens/Patientenversterbens nicht signifikant.

STH-Therapie vor NTX

Insgesamt erhielten 50,3% (72/143) der Kinder vor NTX eine STH-Therapie. Bezogen auf das gesamte Patientenkollektiv betrug die mittlere Dauer der STH-Therapie vor NTX $16,33 \pm 26,5$ (Spannweite 0–132) Monate.

Eine STH-Therapie vor NTX ($p = 0,234/p = 0,819$) sowie deren Dauer ($p = 0,351/p = 0,504$) beeinflussten die Variable des Transplantatversagens/Patientenversterbens nicht signifikant. Die Werte für den zuletzt gemessenen mittleren SDS der Körpergröße waren für Kinder, die vor NTX eine STH-Therapie erhielten mit $-1,43 \pm 1,38$ höher als in der Gruppe derer, die vor NTX keine STH-Therapie erhielten mit $-0,43 \pm 0,99$ ($p < 0,001$).

Körpergröße nach NTX (zuletzt gemessener Wert)

Die mittlere Körpergröße betrug $156,84 \pm 18,29$ (Spannweite 88,3–187) cm und das mittlere Höhenalter lag bei $13,94 \pm 4,01$ (Spannweite 2,25–20) Jahren. Der mittlere SDS der Körpergröße für den zuletzt gemessenen Wert nach NTX lag bei $-0,97 \pm 1,31$ (Spannweite -6,93–2,01).

Die Unterschiede der mittleren Körpergröße vor und nach NTX ($p < 0,001$) (Abb. 46), des mittleren SDS der Körpergröße ($p = 0,019$) sowie des mittleren Höhenalters ($p < 0,001$) waren signifikant.

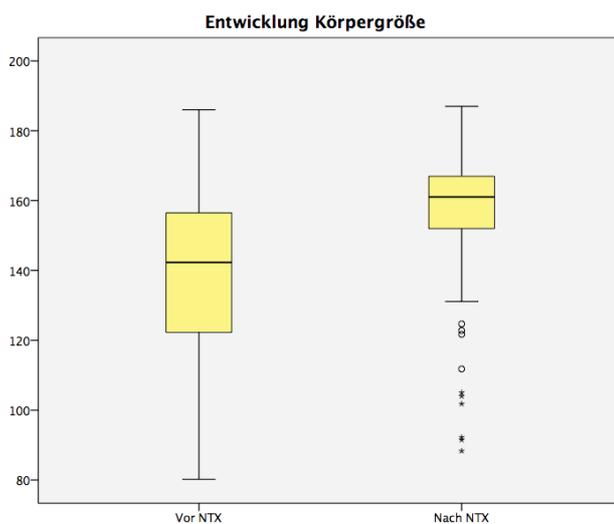


Abb. 46: Boxplotdiagramm. Entwicklung der Körpergröße in cm vor und nach NTX (zuletzt gemessener Wert).

Nach NTX bestand bei 20,3% (29/143) der Kinder ein Kleinwuchs, wobei der mittlere SDS für diese Gruppe bei $-2,78 \pm 1,05$ (Spannweite -6,93 bis -1,92) lag.

Der mittlere SDS der Körpergröße nach NTX unterschied sich innerhalb der Variable des Transplantatversagens nicht signifikant ($p = 0,126$). Unter den Kindern, die verstarben, war der mittlere SDS der Körpergröße nach NTX mit $-2,3 \pm 2,3$ höher als unter den Kindern, die nicht verstarben mit $-0,9 \pm 1,2$ ($p = 0,064$).

STH-Therapie nach NTX

7,7% (11/143) der Kinder erhielten nach NTX eine STH-Therapie. Eine STH-Therapie nach NTX hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Variablen des Transplantatversagens ($p = 0,237$) sowie des Patientenversterbens ($p = 0,559$). Die Kinder, die nach NTX eine STH-Therapie benötigten, hatten bezogen auf den zuletzt gemessenen Wert des SDS der Körpergröße gegenüber der Gruppe von Kinder ohne STH-Therapie signifikant größere Wachstumsdefizite ($-1,98 \pm 1,34$ gegenüber $-0,88 \pm 1,27$) ($p = 0,002$).

3.5.6.7 Körpergewichtsentwicklung

Gewicht vor NTX

Das mittlere Körpergewicht vor NTX betrug $35,9 \pm 16,7$ (Spannweite 10,90–82,00) kg und der mittlere BMI $18,0 \pm 3,7$ (Spannweite 10,20–34,60) kg/m². Der mittlere SDS des BMI bezogen auf das Höhenalter betrug $-0,1 \pm 1,4$ (Spannweite -6,8–2,95).

Vor NTX erfüllten 20,3% (29/143) der Kinder die Definition von Untergewicht, wobei der mittlere SDS des BMI innerhalb dieser Gruppe $-2,0 \pm 1,1$ (Spannweite -6,77 bis -1,10) betrug. Bei 7,7% (11/143) der Kinder bestand vor NTX starkes Untergewicht. Innerhalb dieser Gruppe lag der mittlere SDS des BMI bei $-2,98 \pm 1,31$ (Spannweite -6,77 bis -2,08). 25,2% der Kinder (36/143) erfüllten vor NTX die Definition von Übergewicht, wobei der mittlere Wert des SDS des BMI in dieser Gruppe bei $1,73 \pm 0,55$ (Spannweite 1,03–2,95) lag. Bei 7,7% (11/143) der Kinder bestand vor NTX ein starkes Übergewicht. Der mittlere SDS des BMI betrug hier $2,45 \pm 0,34$ (Spannweite 2,04–2,95).

Die Variablen Körpergewicht ($p = 0,624/p = 0,533$), BMI ($p = 0,503/p = 0,359$) und SDS des BMI vor NTX ($p = 0,809/p = 0,574$) beeinflussten das Transplantatversagen/Patientenversterben nicht signifikant.

Der Vergleich der unterschiedlichen Empfängeraltersgruppen bezüglich des mittleren SDS des BMI vor NTX zeigte, dass die 0–5-Jährigen mit mittleren Werten von $0,84 \pm 1,41$ weniger Gewichtsdefizite aufwiesen als die Gruppe der 16–21-Jährigen mit mittleren Werten von $-0,25 \pm 1,41$ ($p = 0,022$).

Gewicht nach NTX

Der zuletzt erhobene mittlere Wert des Körpergewichts nach NTX betrug $54,3 \pm 17,8$ (Spannweite 11,1–130,4) kg. Der mittlere BMI lag für diesen Zeitpunkt bei $21,5 \pm 4,97$ (Spannweite 13,4–46,2) kg/m^2 und der mittlere SDS des BMI nach NTX bei $0,36 \pm 1,19$ (Spannweite -3,57–2,88).

Die Unterschiede im Vergleich zu den Werten vor der NTX waren für das Körpergewicht ($p = < 0,001$) (Abb. 47), den BMI ($p = < 0,001$) (Abb. 48) sowie den SDS des BMI ($p = 0,002$) (Abb. 49) signifikant.

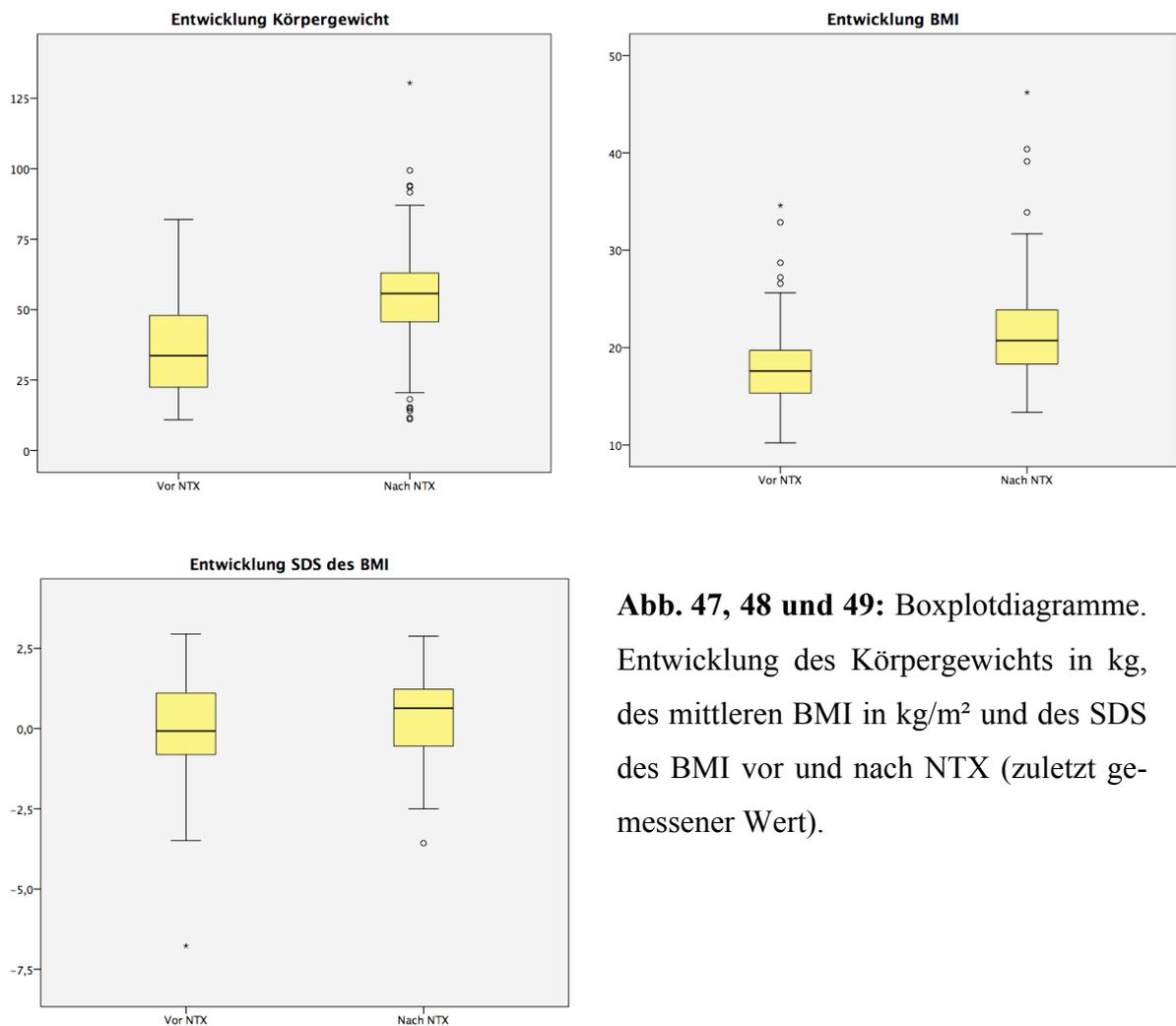


Abb. 47, 48 und 49: Boxplotdiagramme. Entwicklung des Körpergewichts in kg, des mittleren BMI in kg/m^2 und des SDS des BMI vor und nach NTX (zuletzt gemessener Wert).

Der mittlere Differenzwert des SDS des BMI vor und nach NTX lag bei $-0,36 \pm 1,33$ (Spannweite -7,93–3,91).

Die Definition von Untergewicht erfüllten nach NTX 13,99% (20/143) der Kinder, wobei der mittlere SDS des BMI in dieser Gruppe $-1,6 \pm 0,65$ (Spannweite -3,57 bis -1,00) betrug. Starkes Untergewicht zeigte sich bei 2,8% (4/143) der Kinder. Der mittlere SDS des

BMI lag in dieser Gruppe bei $-2,6 \pm 0,65$ (Spannweite $-3,57$ bis $-2,12$).

Der Anteil an übergewichtigen Kindern betrug nach NTX 35,7% (51/143) und der mittlere SDS des BMI lag innerhalb dieser Gruppe bei $1,5 \pm 0,47$ (Spannweite $1,00$ – $2,88$). Die Kriterien für starkes Übergewicht erfüllten nach NTX 4,2% (6/143) der Kinder, wobei der mittlere SDS des BMI bei $2,5 \pm 0,26$ (Spannweite $2,24$ – $2,88$) lag.

Die Variablen Körpergewicht ($p = 0,492/p = 0,051$), BMI ($p = 0,535/p = 0,243$) und SDS des BMI ($p = 0,640/p = 0,478$) nach NTX sowie der Vergleichswert des SDS des BMI vor und nach NTX ($p = 0,665/p = 0,902$) beeinflussten das Transplantatversagen/Patientensterben nicht signifikant.

Der Vergleich der Differenzwerte für den SDS des BMI innerhalb der verschiedenen Altersgruppen zeigte, dass die Gruppe der 0-5-Jährigen mit einem Mittelwert von 0,48 gegenüber der Gruppe der 11–15-Jährigen mit einem Mittelwert von $-0,79$ und den 16–20-Jährigen mit einem Mittelwert von $-0,39$ das BMI-Defizit nach NTX weniger stark aufholten ($p = 0,010$).

3.5.6.8 Panel reaktive Antikörper

PRA vor NTX

Bei 14,7% (21/143) der Kinder waren vor NTX PRA festzustellen. Die mittlere maximale Aktivität lag bei $36,2 \pm 26,5$ (Spannweite 2 – 99) %. Das Vorhandensein von PRA vor Transplantation beeinflusste weder das Transplantatversagen ($p = 0,636$) noch das Patientensterben ($p = 0,396$) signifikant.

Die mittlere Höhe der PRA vor NTX unterschied sich innerhalb der Variable bioptisch gesicherter Rejektionen ($p = 0,073$) nicht signifikant. Unter den Kindern mit PRA vor NTX traten bioptisch gesicherte Rejektionen im Verlauf häufiger auf ($p = 0,065$). Die mittlere Anzahl bioptisch gesicherter Rejektionen im Verlauf lag in der Gruppe ohne PRA vor NTX mit $0,63 \pm 1,03$ (Spannweite 0 – 4) signifikant niedriger als in der Gruppe mit PRA vor NTX mit einem Wert von $1,24 \pm 1,55$ (Spannweite 0 – 5) ($p = 0,048$).

PRA nach NTX

Nach NTX bestanden in 28% (40/143) der Fälle PRA. Der Unterschied gegenüber der Häufigkeit PRA vor NTX war signifikant ($p = 0,001$). Die mittlere maximale Aktivität lag bei $46,4 \pm 28,8$ (Spannweite 1 – 99) %. Der Vergleich der Höhe der PRA vor und nach NTX war signifikant ($p < 0,001$).

Sowohl das Bestehen von PRA nach NTX ($p = 0,000$) als auch die maximale Höhe der Aktivität ($p < 0,001$) beeinflussten das Transplantatversagen signifikant.

In Abbildung 50 wurde das Transplantatüberleben in Abhängigkeit vom Auftreten PRA nach NTX dargestellt.

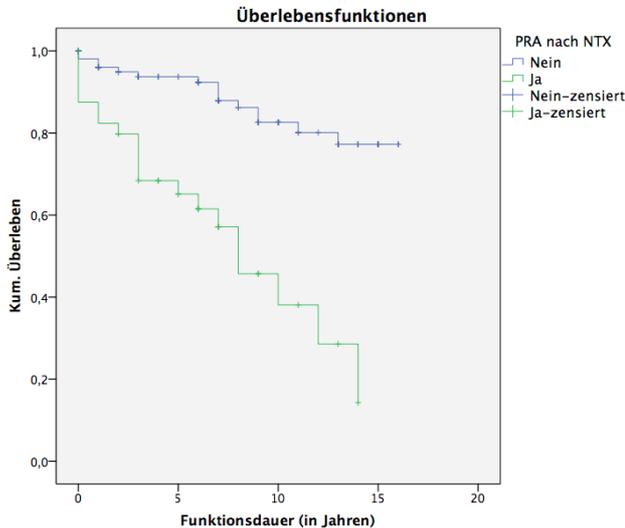


Abb. 50: Kaplan-Meier-Überlebenskurve. Kumulatives Transplantatüberleben in Prozent über der Funktionsdauer des Transplantats in Jahren in Abhängigkeit vom Auftreten PRA nach NTX (Log-Rank: $p = < 0,001$).

Die mittlere Anzahl von bioptisch gesicherten Rejektionen im Verlauf war innerhalb der Gruppe von Kindern mit PRA nach NTX mit $1,15 \pm 1,53$ (Spannweite 0–5) höher als in der Gruppe ohne PRA nach NTX mit $0,55 \pm 0,89$ (Spannweite 0–4) ($p = 0,057$).

Das Patientenversterben wurde durch die Variable PRA nach NTX nicht signifikant beeinflusst ($p = 0,537$).

3.5.7 Komplikationen (Langzeitverlauf)

3.5.7.1 Noncompliance/Familien- und Sozialanamnese

Noncompliance

Noncompliance zeigte sich in 16,7% (22/132) der Fälle und beeinflusste das Transplantatversagen signifikant ($p = 0,013$). Die mittlere Anzahl an Rejektionen betrug in der Gruppe der Kinder ohne Complianceprobleme $1,00 \pm 1,29$ gegenüber einem Wert von $1,41 \pm 1,84$ innerhalb der Gruppe mit Complianceproblemen ($p = 0,028$).

Das Patientenversterben wurde von der Variable nicht signifikant beeinflusst ($p = 0,265$).

FA/SA/Compliance

Bei 34,1% (45/132) der Kinder bestand eine negative und bei 26,5% (35/132) eine positive Ausprägung der Variable, wobei ein Transplantatversagen bei negativer Ausprägung mit 75% gegenüber 25% bei positiver Ausprägung signifikant häufiger auftrat ($p = 0,027$).

In Abbildung 51 wurde das Transplantatüberleben in Abhängigkeit von der Ausprägung der Variable FA/SA/Compliance dargestellt.

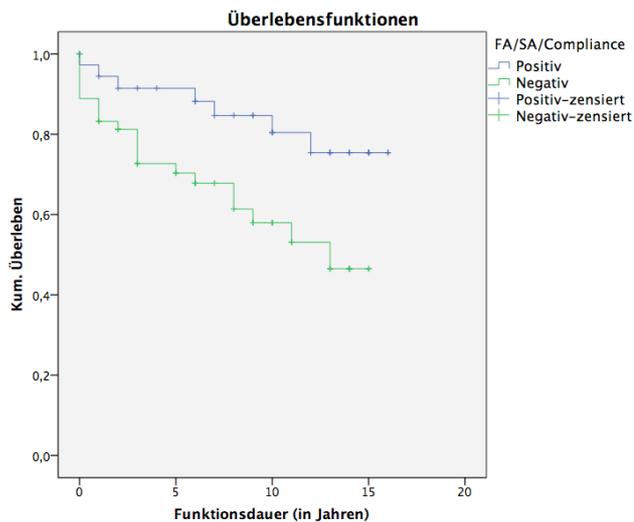


Abb. 51: Kaplan-Meier-Überlebenskurve. Kumulatives Transplantatüberleben in Prozent über der Funktionsdauer des Transplantats in Jahren in Abhängigkeit von der Ausprägung der Variable FA/SA/Compliance (positiv gegenüber negativ) (Log-Rank: $p = 0,017$).

Ein chronisches Transplantatversagen trat in der Gruppe mit negativer FA/SA/Compliance mit 18,5% gegenüber 5,4% in der Gruppe mit positiver Ausprägung der Variable häufiger auf ($p = 0,069$).

3.5.7.2 PTLD/Maligne Erkrankungen

PTLD

4,5% (6/132) der Kinder entwickelten eine PTLD.

Die mittlere Zeit von der NTX bis zur Diagnosestellung betrug 25,2 (Spannweite 4–72) Monate. Das mittlere Alter bei Diagnosestellung lag bei $12,7 \pm 6,7$ (Spannweite 5–19) Jahren.

33% (2/6) der erkrankten Kinder verstarben im Rahmen der PTLD. Die PTLD stellt einen signifikanten Risikofaktor für das Patientenversterben dar ($p = 0,003$).

Die Abbildung 52 zeigt das Patientenüberleben in Abhängigkeit vom Auftreten einer PTLD.

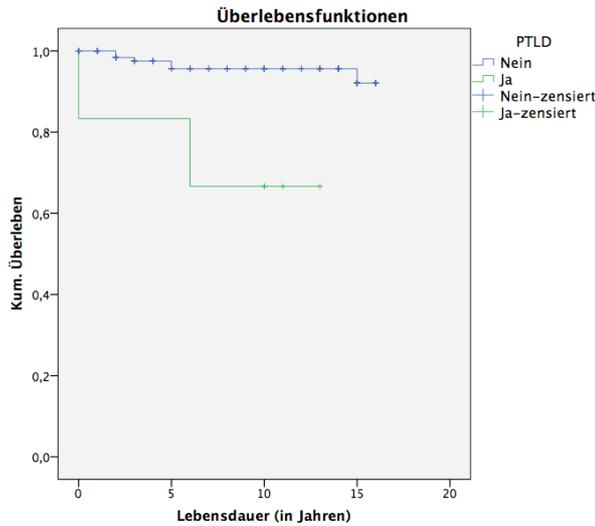


Abb. 52: Kaplan-Meier-Überlebenskurve. Kumulatives Patientenüberleben in Prozent über der Lebensdauer der Patienten in Jahren in Abhängigkeit vom Auftreten einer PTLD (Log-Rank: $p = 0,002$).

Manifestation

Die Manifestationsformen waren ein intrathorakales B-Zell-Lymphom, ein hochmalignes abdominelles B-Zelllymphom vom Burkitt-Typ (Translokation 8/14), ein diffus großzelliges Non-Hodgkin-B-Zelllymphom des Ileums, eine EBV-assoziierte Lymphoproliferation des Zungengrundes (als histologischer Nachweis aus Adenotonsillektomie resektat), eine subkutane PTLD des linken Unterschenkels sowie ein EBV-assoziiertes malignes B-Zelllymphom des linken Augenlids (Abb. 53).

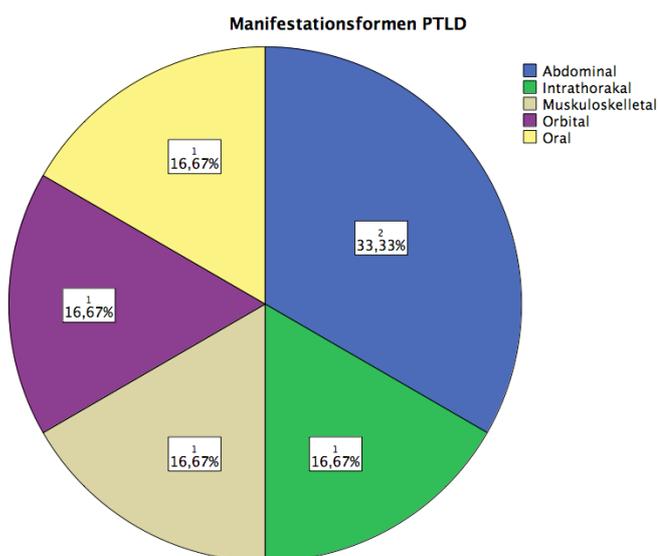


Abb. 53: Häufigkeiten der verschiedenen Manifestationsformen der PTLD in Prozent (unterer Wert) sowie in absoluten Zahlen (oberer Wert).

Innerhalb der untersuchten Patientengruppe trat ausschließlich der B-Zelltyp der Erkrankung auf.

Zwischen einer STH-Therapie vor NTX und dem Auftreten einer PTLD konnte kein Zusammenhang nachgewiesen werden ($p = 0,325$).

Maligne Erkrankungen

Bei 4,5% der Kinder (6/132) zeigten sich nach NTX andere Formen tumoröser Erkrankungen. Diese waren: dysplastischer Nävus ($n = 2$), malignes Melanom der rechten Schulter, Desmoidtumor des linken Oberbauchs, zentralen Riesenzellgranulom des rechten Unterkiefers und eine Cervixdysplasie. Zwei der Kinder entwickelten im Verlauf ein Transplantatversagen. Keines verstarb.

3.5.7.3 Infektionen/HWI/Antibiotikatherapie

Infektionen

Insgesamt traten bei 67,8% (97/143) der Kinder nach NTX stationär therapiebedürftige Infektionen auf. Im Mittel waren es $2,55 \pm 3,4$ Infektionen (Spannweite 0–22). Am häufigsten zeigten sich Harnwegsinfektionen mit 28,7% (41/143), gefolgt von Pneumonien mit 18,9% (27/143).

Die Anzahl der Infektionen nach NTX stellte keine signifikante Einflussgröße für das Transplantatversagen/Patientenversterben ($p = 0,676/p = 0,361$) dar.

Harnwegsinfektionen (HWI)

Harnwegsinfektionen zeigten sich bei 28,7% (41/143) der Kinder. Der Mittelwert der Anzahl an Harnwegsinfektionen betrug 0,59 (Spannweite 0–14).

Das Auftreten ($p = 0,758/p = 0,062$) sowie die Anzahl der Harnwegsinfektionen ($p = 0,693/p = 0,070$) nach NTX hatten keinen signifikanten Einfluss auf die Variablen des Transplantatversagens/Patientenversterbens.

Antibiotikatherapie

Insgesamt erhielten 62,2% (89/143) der Kinder nach NTX mindestens einmal eine Antibiotikatherapie. Der Mittelwert lag bei $2,17 \pm 3,22$ (Spannweite 0–20) Antibiotikatherapien nach NTX. Die Anzahl der Antibiotikatherapien ($p = 0,771/p = 0,610$) stellte keinen signifikanten Einflussfaktor für das Transplantatversagen/Patientenversterben dar.

3.5.7.4 EBV/CMV/BKV/Virustatika

EBV

Bei 15,4% (22/143) der Patienten trat mindestens eine EBV-Infektion auf. Von den erkrankten Kindern entwickelten 22,7% (5/22) eine PTLD. In einem Fall ging der PTLD keine EBV-Infektion voraus. Eine EBV-Infektion stellte einen signifikanten Risikofaktor für das Auftreten einer PTLD dar ($p < 0,001$). EBV-Infektionen waren kein Risikofaktor für die Variablen des Transplantatversagens/Patientenversterbens ($p = 0,772/p = 0,980$).

CMV

Der CMV-Status war vor NTX bei 42,7% (61/143) der Empfänger und 52,4% (75/143) der Spender positiv. Weder der CMV-Status der Empfänger vor NTX ($p = 0,766/p = 0,916$) noch der CMV-Status des Spenders ($p = 0,329/p = 0,304$) waren signifikante Einflussfaktoren für das Transplantatversagen/Patientenversterben.

Bei 18% (26/143) der Patienten zeigte sich im Verlauf eine CMV-Infektion. Im Mittel betrug die Anzahl der CVM-Infektionen $0,30 \pm 0,76$ (Spannweite 0–6). Der mittlere Zeitraum von der NTX bis zur ersten CMV-Infektion lag bei $14,1 \pm 21,1$ (Spannweite 0–99) Monaten. Bei positiver Spenderkonstellation erhielten 51% (73/143) der Kinder eine CMV-Prophylaxe. Bei 10,5% (15/143) der Kinder trat trotz CMV-Prophylaxe im Verlauf eine CVM-Infektion auf. Im Mittel kam es in dieser Gruppe $11,6 \pm 11,3$ (Spannweite 0–34) Monate nach NTX zur CMV-Infektion. Die CMV-Infektion trat bei 2,8% (4/143) der Patienten innerhalb der ersten 3 Monate nach NTX auf. CMV-Infektionen stellten keinen signifikanten Risikofaktor für das Transplantatversagen ($p = 0,332$) dar.

Die Häufigkeit des Patientenversterbens unterschied sich innerhalb der Variable der CMV-Infektion signifikant ($p = 0,027$), wobei keines der verstorbenen Kinder eine CMV-Infektion hatte. Alle CMV-Infektionen traten im Zeitraum von 1997–2005 auf ($p < 0,001$). Es zeigte sich, dass 60% (9/15) der trotz CMV-Prophylaxe erkrankten Kinder im Zeitraum von 1997–1999 transplantiert wurden, wohingegen es im Zeitraum von 2000–2002 und im Zeitraum von 2003–2005 jeweils 13,3% (2/15) waren ($p = 0,006$).

BKV

BKV-Infektionen zeigten sich bei 7% (10/143) der Kinder. Das Transplantatversagen ($p = 0,236$) und das Patientenversterben ($p = 0,425$) wurden nicht signifikant beeinflusst.

Virustatika

28% (40/143) der Kinder erhielten im Rahmen viraler Infektionen nach NTX eine Virustatikatherapie. Im Mittel waren es $0,47 \pm 0,90$ (Spannweite 0–6) Virustatikatherapien. Die Variable Virustatikatherapie nach NTX hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Variable des Transplantatversagens ($p = 0,462$) sowie des Patientenversterbens ($p = 0,166$).

3.5.8 Fehlende Verläufe/-Werte/Nachbeobachtungszeitraum

3.5.8.1 Fehlende Verläufe

Insgesamt fehlte bei 6,3% (9/143) der Patienten der Verlauf bzw. Teile der Verlaufsparemeter nach NTX. Ursächlich war, dass 4 Kinder in Rostock, 1 Kind in Magdeburg und 1 weiteres in Polen nachbetreut wurden. Bei einem Kind war kein Verlauf nach NTX ausfindig zu machen. 2 weitere Kinder wurden mit 18,9 und 18,7 Jahren transplantiert und danach in der Erwachsenenambulanz nachbetreut.

3.5.8.2 Fehlende Werte

Im Folgenden wurden die Variablen aufgeführt bei denen der Anteil fehlender Werte über 10% lag (Tab. 23).

Variable	Fehlende Werte in % (n)
Epo-Therapie vor NTX	10,5 (15)
FA/SA/Compliance	36,4 (52)
Restdiurese	21,7 (31)
Seite Fossa	17,5 (25)
ITS (in Tagen)	30,1 (43)
Hypertonus vor NTX nach Medikamenten	13,3 (19)
Hypertonus bei Aufnahme zur NTX (nach Perzentilen)	28,0 (40)
Hypertonus nach NTX (nach Perzentilen)	46,2 (66)
Hypertonus für zuletzt gemessenen Wert (nach Perzentilen)	27,3 (39)
Transfusionen vor NTX	23,1 (33)
Kreatinin bei Aufnahme zur NTX	14,0 (20)
Kreatinin 1. postoperativer Tag	60,1 (86)
Kreatinin 3. postoperativer Tag	46,9 (67)
Kreatinin 7. postoperativer Tag	35,7 (51)
Kreatinin 1 Monat nach NTX	27,3 (39)
Kreatinin und GFR 1 Jahr nach NTX	17,5 (25)
Anzahl Medikamente vor NTX	35,0 (50)
Anzahl Antihypertensiva vor NTX	42,0 (60)
Anzahl renaler Begleiterkrankungen vor NTX	15,4 (22)
Anzahl renaler Begleiterkrankungen nach NTX	12,6 (18)

Tab. 23: Häufigkeiten fehlender Werte für die einzelnen Variablen unter Angabe des Prozentwertes sowie der Anzahl.

3.5.8.3 Nachbeobachtungszeitraum

Das Ende des Beobachtungszeitraums bzw. der Datenerhebung war der 25.07.2013.

Je nach Alter bei NTX sowie Transplantationsdatum ergaben sich unterschiedliche Nachbeobachtungszeiträume. Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug $9,33 \pm 5,05$ (Spannweite 0–16) Jahre. Bei 4,2% (6/143) der Kinder lag der Nachbeobachtungszeitraum unter einem Jahr.

Am 19.3.2013 wurde das aktuelle Alter der Patienten berechnet. Das mittlere aktuelle Alter zu diesem Zeitpunkt lag bei $21,06 \pm 7,11$ (Spannweite 3,74–37,13) Jahren.

In Bezug auf den zuletzt gemessenen Wert (letzter Ambulanzwert/bei Entlassung in Erwachsenenmedizin) waren zu diesem Zeitpunkt 66,4% (95/143) der Kinder älter als 18 Jahre.

4 Diskussion

4.1 Kritik der Arbeit

1. Stichprobengröße/Vergleich kleiner Untergruppen

Die kleine Stichprobengröße bzw. die kleinen Fallzahlen beim Vergleich von Untergruppen führen dazu, dass Unterschiede möglicherweise aufgrund der Stichprobengröße nicht nachgewiesen werden können (p -Werte nahe $< 0,05$). So kann es sein, dass in der deskriptiven Statistik als signifikant nachgewiesene Unterschiede bei komplexeren Tests keine Signifikanz erbringen. Für das Berechnen von Unterschieden kommt erschwerend hinzu, dass die untersuchten Ereignisse (Transplantatversagen $n = 35$, Patientenversterben $n = 8$) insgesamt selten eingetreten sind. Es wird somit eine kleine Gruppe (Transplantatversagen nein) mit einer großen Gruppe (Transplantatversagen ja) verglichen. Es existieren viele verschiedene Teilgruppen (Retransplantation, Spender, Transplantationsjahr, Spenderalter, Empfängeralter etc.), welche getrennt ausgewertet wurden.

2. Heterogenität der Gruppe

Das Transplantatversagen stellt ein komplexes Geschehen dar, das von vielen unterschiedlichen Faktoren beeinflusst wird. Es handelt sich um eine in Bezug auf bestimmte Faktoren (unterschiedliches Empfängeralter, Grunderkrankung etc.) heterogene Gruppe, was interindividuelle Unterschiede bedingt. In weiteren Untersuchungen bietet es sich an gematchte (in Bezug auf das Alter etc.) Gruppen miteinander zu vergleichen.

3. Wechselwirkung der Faktoren

So kann beispielsweise angenommen werden, dass Kinder mit mehrfachen Rejektionen schlechtere Kreatininwerte im Verlauf zeigen, aufgrund der Rejektionen häufiger stationäre Aufenthalte im Verlauf notwendig werden und sich ein erhöhtes Risiko des Transplantatverlustes innerhalb dieser Gruppen finden lassen könnte. Ein weiteres Beispiel wäre der höhere Anteil an Kindern mit einer Epo-Therapie nach NTX innerhalb der Gruppe von Kindern mit Transplantatversagen. Eine schlechtere Transplantatfunktion würde über das Fortschreiten der Niereninsuffizienz zur Epo-Therapie führen und das Fortschreiten der Niereninsuffizienz wiederum einen Risikofaktor für das Versterben der Patienten darstellen.

4. Trennschärfe der Variablen

Das für die Auswertung nötige Zusammenfassen mehrerer Kriterien innerhalb einer Variable (Besonderheiten Transplantat/Transplantation, FA/SA/Compliance) ist problematisch, da es hier zum Verlust der Trennschärfe der einzelnen Merkmale kommt. Dem wurde versucht entgegenzuwirken, indem die zusammenfassende Variable bei Signifikanz auf die einzelnen Unterpunkte hin untersucht wurde.

5. Definition der Variablen

Ein weiteres Problem liegt in der Ungenauigkeit der Definition dessen was eine bestimmte Variable beinhaltet.

Der verwendete Begriff der Medikamenteneinnahme beispielsweise ist nicht präzise, da es nicht sicher ist ob diese tatsächlich eingenommen wurden. Die Angaben richten sich nach den in den Arztbriefen aufgeführten verordneten Medikamenten und nicht nach dem im Blut bestimmten Medikamentenspiegel.

Ein weiteres Beispiel ist die Definition einer Rejektionsepisode. Als solche wurden in die Daten Fälle aufgenommen, in denen Kinder stationär aufgenommen wurden und diese explizit im Arztbrief als solche bezeichnet wurden. Ursächlich waren häufig gastrointestinale Infektionen sowie CMV-Infektionen was zu einer Überschneidung der Variablen führen könnte. Deshalb wurde die präzise Variable der biopsisch gesicherten Rejektionen zusätzlich erhoben und ausgewertet.

6. Mehrere Teilparameter einer Variable

So wurden als Nierenfunktionsparameter der Kreatininwert und die GFR erhoben. Da der Kreatininwert eine alters- und geschlechtsabhängige Größe darstellt, erscheint die GFR zur Beurteilung der Nierenfunktion besser geeignet. Weiterhin scheint die Definition der Hypertonie über die Einnahme antihypertensiver Medikamente besser geeignet, da die Perzentilen unter medikamentöser Therapie trotz bestehendem Hypertonus normwertig sein können bzw. sein sollten.

7. Fragestellung

Zum einen ist die Fragestellung umfangreich, da prä-, intra- und postoperative Faktoren betrachtet werden. Zum anderen resultiert daraus eine Offenheit der Fragestellung, wohingegen konkrete Fragestellungen von Vorteil sind. Weiterhin werden unterschiedliche Endpunkte wie das Transplantatversagen und das Patientenver-

sterben untersucht, aus denen sich das Transplantatüberleben und das Patientenüberleben in Jahren ableiteten ließ. Dies schränkt die Eindeutigkeit der Fragestellung ein.

8. Studientyp

Aufgrund der Tatsache, dass es sich um eine retrospektive Datenanalyse handelt, sind keine Aussagen über kausale Zusammenhänge möglich. Die Arbeit kann zu fachlichen Überlegungen anregen und Anhaltspunkte für weitere wissenschaftliche Untersuchungen bieten, jedoch die Fragestellungen nicht abschließend beantworten.

9. Zensierte Fälle

Ist am Ende des Beobachtungszeitraums das Ereignis nicht eingetreten, spricht man von zensierter Beobachtungszeit (54). Zensierung kann auch dadurch entstehen, dass der Patient der Beobachtung verloren geht („lost to follow-up“) oder ein konkurrierendes Risiko (competing risk, z.B. ein Verkehrsunfall als Todesursache) eingetreten ist (54). Eine Häufung zensierter Fälle setzt die Aussagekraft der Ergebnisse herab.

10. Fehlende Werte/Verläufe

Missing Values (fehlende Werte), die zu kleineren Gruppen bzw. Fallzahlen führen. Hier spielen fehlende Verläufe nach Transplantation (Nachbetreuung in einem anderen Zentrum) sowie fehlende Werte aufgrund lückenhaft und oder fehlerhaft geführter Akten und Arztbriefe eine Rolle. Des Weiteren waren einige Akten ausgeliehen (Archiv) oder fehlten (Ambulanz) ganz oder zu Teilen. Dies führte dazu, dass keine oder nur unvollständige Angaben gemacht werden konnten. So ist nicht klar, ob ein bestimmtes Merkmal bei einem Patienten nicht aufgetreten ist oder dieses nicht dokumentiert wurde. Weiterhin sind einige Angaben (Erkrankungen/Noxen, Hypotension) bei Eurotransplant nur für Verstorbenenspende zu finden gewesen, was den Vergleich zwischen LD und CD einschränkte.

11. Nachbeobachtungszeitraum

Weiterhin erschweren verschieden lange Nachbeobachtungszeiträume aufgrund eines unterschiedlichen Alters bei NTX sowie unterschiedlicher Transplantationszeit-

räume vergleichende Aussagen. So ist es beispielsweise schwer möglich zu sagen, ob die Ergebnisse in Bezug auf das Transplantatüberleben früher tatsächlich schlechter waren oder, ob die neueren Ergebnisse nur noch nicht lange genug (bis zum Eintreten des Ereignisses) nachbeobachtet wurden, sodass das negative Ereignis (Transplantatversagen, Patientenversterben) noch nicht eingetreten ist. Hierbei ist vor allem die Gruppe der Kinder kritisch zu sehen, bei denen die Nachbeobachtungsdauer unter einem Jahr liegt, da dies die Ergebnisse positiver erscheinen lässt. Dieses Phänomen wird möglicherweise durch die Gruppe derer, die lange nachbeobachtet wurden (mehr negative Ereignisse) teilkompensiert. Insbesondere Unterschiede in Bezug auf die Funktionsdauer des Transplantats und die Lebensdauer der Patienten sind vor dem Hintergrund unterschiedlicher Nachbeobachtungszeiträume schwierig zu beurteilen.

12. Transfer Erwachsenenmedizin

Daraus, dass das Ende der Beobachtung mit dem Transfer in die Erwachsenenmedizin mit dem 18. Lebensjahr gegeben ist, resultiert das Problem, dass weiterführende Aussagen nicht getroffen werden können. Deshalb wurde geprüft, ob sich bei Eurotransplant bezüglich des Transplantatversagens über das 18. Lebensjahr hinausgehende Angaben finden lassen. Diese wurden in die Auswertung mit einbezogen um zusätzliche Daten für den Langzeitverlauf zur Verfügung zu haben.

13. Mehrfachtransplantationen

Doppelte Fälle sowie das nicht konstante Risiko des Transplantatversagens, welches durch Mehrfachtransplantationen bedingt ist. Dem wurde durch eine getrennte Auswertung entgegengewirkt.

14. Zeitabhängige Variablen

So hat sich beispielsweise die Immunsuppression im Verlauf der Jahre verändert, sodass das Risiko des Transplantatversagens unter neuerer und potenterer Immunsuppression nicht als konstant angesehen werden kann. Auch hier wurden für die Teilgruppen getrennte Auswertungen vorgenommen. Ein weiteres Beispiel ist das Transplantationsjahr, da das Risiko des Transplantatverlustes von 1997 bis 2013 nicht als konstant angenommen werden kann.

15. Ende der Datenerhebung

Das Ende der Datenerhebung liegt im Jahr 2013 was die Aktualität der Daten einschränkt.

4.2 Entwicklung

Innerhalb der letzten beiden Dekaden zeigte sich sowohl für LD als auch für CD eine stetige Verbesserung des Nierentransplantatüberlebens (10). Dies konnte durch neuere Daten bestätigt werden, die zeigten, dass der Anteil akuter Rejektionen bei verbessertem Kurz- und Langzeittransplantatüberleben weiterhin abnimmt (30). In der ersten Dekade der NTX standen mit einem hohen Anteil an akuten Abstoßungen und Organverlust von 30% nach einem Jahr mit Prednisolon und Azathioprin nur zwei Medikamente zur Verfügung (17). Mit Einführung von Cyclosporin in den 80er Jahren konnte der Organverlust nach einem Jahr halbiert werden (17). Innerhalb der letzten Jahre ist es zu einem Anstieg im Gebrauch von Tacrolimus und MMF gekommen, wohingegen Cyclosporine und Azathioprin weniger häufig verwendet wurden. Die zuvor beschriebenen Entwicklungen in Bezug auf die Häufigkeit des Gebrauchs der einzelnen Immunsuppressiva innerhalb der unterschiedlichen Transplantationsjahre sowie deren Einfluss auf die Häufigkeit des Auftretens von Rejektionen und auf das Transplantatüberleben deckten sich mit den in dieser Arbeit gewonnenen Ergebnissen.

In Abbildung 54 wurde die Entwicklung des Transplantatüberlebens, der akuten Rejektionen sowie der verwendeten Immunsuppressiva für den Zeitraum von 1986–2009 dargestellt (aus (10) Datengrundlage (32)).

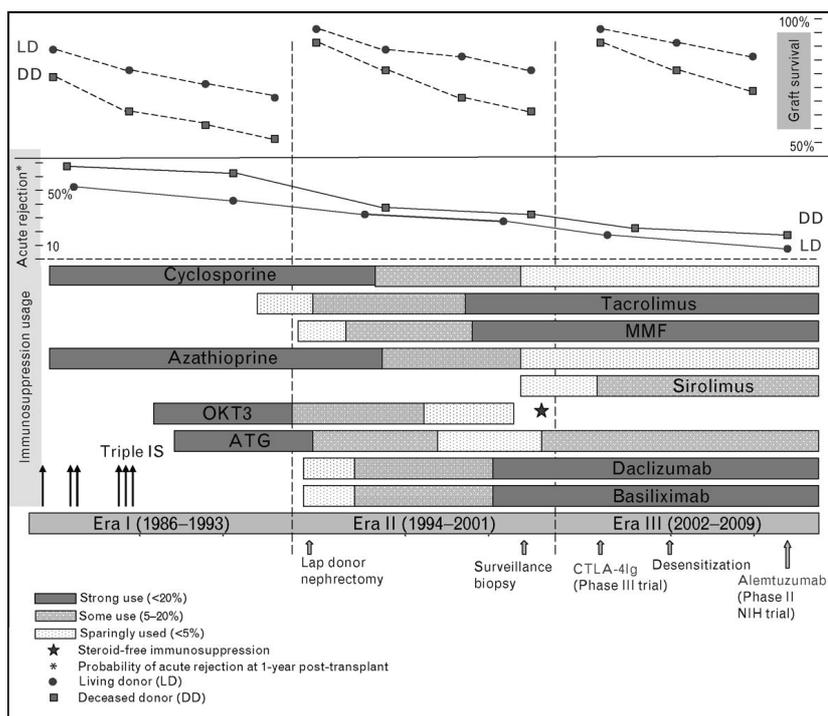


Abb. 54: Verwendete Immunsuppression bei pädiatrischen Nierentransplantatempfängern und Veränderungen der Werte für akute Rejektionen und das Transplantatüberleben (für LD und DD) innerhalb der unterschiedlichen Transplantationszeiträume von 1986–2009 (Datengrundlage (32) (10)).

4.3 Transplantatüberleben

Die positive Entwicklung des Transplantatüberlebens konnte durch den NAPRTCS-Jahresbericht von 2013 bestätigt werden (Tab. 24).

Transplantationszeitraum	LD			DD		
	1-JÜL	3-JÜL	5-JÜL	1-JÜL	3-JÜL	5-JÜL
1987–1990	89,4	81,1	74,6	75,1	63,4	54,8
1991–1994	91,7	85,3	80,3	85,2	76,4	69,5
1995–1998	94,0	90,7	85,2	90,7	81,9	74,2
1999–2002	96,0	91,6	86,8	92,8	83,9	79,2
2003–2010	96,5	91,5	84,3	95,1	84,1	78,0

Tab. 24: 1-, 3- und 5-Jahrestransplantatüberleben (JÜL) innerhalb der unterschiedlichen Transplantationszeiträume unter LD und DD (30).

Der Vergleich mit dem untersuchten Patientenkollektiv zeigte unter LD geringfügig höhere Transplantatüberlebensraten als in der zuvor erwähnten Studie. Die Transplantatüberlebensraten unter CD sowie ein im Zeitraum von 1997–2005 gegenüber 2006–2013 schlechteres 1-Jahresüberleben des Transplantats konnten bestätigt werden.

Das unter LD bessere Kurz- und Langzeitüberleben des Transplantats und der Patienten aller pädiatrischer Altersgruppen (8) konnte für das Transplantat- jedoch nicht für das Patientenüberleben bestätigt werden. Der LD-Anteil entsprach dem anderer Studien (17) bzw. überstieg den Wert der Studie von Mehrabi et al. von 18% (8). Die Vorteile der kürzeren Wartezeit (17), der kurzen KIZ (8) sowie eine bessere HLA-Kompatibilität (8) unter LD konnten bestätigt werden, wohingegen sich für den Einflussfaktor von weniger akuten Abstoßungsereignissen (8) keine Signifikanz ergab.

Der Anteil präemptiv durchgeführter Transplantationen lag unter LD höher als unter CD. Die damit einhergehenden Vorteile könnten das bessere Transplantatüberleben unter LD Empfängern mit beeinflussen. Ein besseres Transplantatüberleben nach präemptiver NTX (6) konnte nicht bestätigt werden und der Anteil präemptiv durchgeführter Transplantationen war im Vergleich zu den in Studien (6) gemachten Angaben geringer.

Studien zeigten, dass chronische Abstoßungen, gefolgt von akuten Thrombosen, die häufigsten Ursachen für Transplantatverluste darstellten (9). Innerhalb des untersuchten Patientenkollektivs konnte dies bestätigt werden. Die Häufigkeit des Auftretens von Stenosen/Thrombosen entsprach den in der Literatur getroffenen Aussagen (55). Es konnte bestätigt werden, dass Thrombosen fast regelhaft zum Transplantatverlust führen (24). Für das Auftreten von Thrombosen zeigten Studien folgende Risikofaktoren: CD, kalte Ischämiezeit > 24 Stunden, vorangegangene Transplantationen, PD vor Transplantation und mehr als 5 Transfusionen vor NTX (9). Weitere Risikofaktoren waren: Alter des Transplantatspenders oder -empfängers < 6 Jahre, anatomische Besonderheiten beim Spender oder Empfänger, eine vorbestehende Thrombophilie des Empfängers (56) und Blutdruckabfälle während der Operation (2). Häufungen von Stenosen/Thrombosen unter KIZ von über 24 Stunden und innerhalb der Empfängeraltersgruppe der 0–9-Jährigen konnten bestätigt werden.

Schwere Hypotension stellte in Studien einen Risikofaktor für eine hypoxische Schädigung des Organs dar, weshalb es diese zu vermeiden gilt (8). Der Einfluss hypotensiver Perioden beim Spender auf das Transplantatüberleben konnte bestätigt werden und könnte durch die hypoxische Schädigung des Organs erklärt werden. Diese scheint vor allem das Langzeittransplantatüberleben zu beeinflussen und ein chronisches Transplantatversagen zu begünstigen.

Der Einfluss PRA nach NTX auf die Variable des Transplantatversagens spricht dafür, dass immunologische Prozesse nicht nur bei Rejektionen im Allgemeinen, sondern auch beim chronischen Transplantatversagen eine entscheidende Rolle zu spielen scheinen. Bezüglich der Ursachen und der Pathophysiologie des chronischen Transplantatversagens sind weitere Studien von Nöten.

Bekanntes Risikofaktoren für das Transplantatversagen (LD und CD) waren in Studien: afroamerikanische Herkunft, vorangegangene Transplantationen, Mismatch im HLA-B Bereich und mehr als 5 vorangegangene Transfusionen (30). Ein Alter von weniger als 2 Jahren bei NTX ging bei CD mit einem erhöhten Risiko des Transplantatverlustes einher, wohingegen sich bei LD der entgegengesetzte Effekt eines besseren Transplantatüberlebens in dieser Altersgruppe zeigte (30). Verlängerte KIZ (> 24 Stunden) bürgten bei CD ein erhöhtes Risiko und männliche Empfänger hatten im Vergleich zu weiblichen sowohl bei LD als auch bei CD ein geringeres Risiko des Transplantatverlustes (30). Bezüglich dieser Risikofaktoren für ein Transplantatversagen konnte nur der Risikofaktor der Ret-

ransplantation bestätigt werden. Für mehr als 5 Transfusionen sowie ein Alter von weniger als 2 Jahren unter CD-Empfängern zeigten sich lediglich Tendenzen. In Bezug auf die Faktoren, der KIZ von mehr als 24 Stunden und den der afroamerikanischen Herkunft müssen die kleinen Fallzahlen bzw. nicht vorhandenen Vergleichsgruppen beachtet werden.

4.4 Patientenüberleben

Es fanden sich für das 1- und 5-Jahresüberleben der Patienten (LD und CD) Werte, die über denen vergleichbarer Studien mit 95% nach einem Jahr und 89% nach 5 Jahren (8) lagen. Der Unterschied könnte darauf zurückzuführen sein, dass die Vergleichsstudie aus dem Jahr 2004 stammt bzw. ein weiter zurückliegender Zeitraum (1967–2003) untersucht wurde.

Unter LD Empfängern lag das 1- und 5- Jahrespatientenüberleben im untersuchten Patientenkollektiv geringfügig unter dem einer aktuellen Publikation mit 98,4% für das 1-, 97,7% für das 2-, 96,1% für das 5-, 94,2% für das 7- und 92,4% für das 10-Jahresüberleben (30). Im untersuchten Patientenkollektiv fehlten für LD über das 5-Jahresüberleben hinausgehende Werte. Dies ist auf kürzere Nachbeobachtungszeiträume unter LD zurückzuführen, da diese früher weniger oft durchgeführt wurden.

Unter CD-Empfängern lagen die Werte geringfügig über denen, der aktuellen Literatur von 97,4% für das 1-, 96,5% für das 2-, 93,3% für das 5-, 91,1% für das 7- und 86,6% für das 10-Jahresüberleben (30). Unter CD konnte das 15-Jahresüberleben der Patienten aufgrund längerer Nachbeobachtungszeiträume bestimmt werden.

Studien zeigten, dass sich das 3-Jahresüberleben von Kindern nach CD von 78,5% im Zeitraum von 1987–1995 auf 92,8% von 1996 an und nach LD von 89,8% auf 94,8% in jüngeren Jahren verbessert hat (9). Innerhalb des untersuchten Patientenkollektivs zeigten sich für das 3-Jahresüberleben der Patienten im Zeitraum von 1997–2005 ebenfalls niedrigere Werte als von 2005–2013. Insgesamt (LD und CD) zeigte sich ein höheres 3-Jahresüberleben der Patienten als in der zuvor erwähnten Studie. Dabei gilt es die unterschiedlich langen Nachbeobachtungszeiten sowie den Fakt, dass das Patientenversterben ein seltenes Ereignis darstellte, zu beachten. Weiterhin betrachten die Daten der Studie einen weiter zurückliegenden Zeitraum, in dem das Patientenüberleben schlechter gewesen sein könnte.

Die häufigsten Todesursachen waren laut aktuellen Studien: Infektionen, kardiopulmonale Ursachen und maligne Erkrankungen, wobei nahezu die Hälfte der Patienten mit einem funktionierenden Transplantat verstarb (30). Auch in unserem Patientenkollektiv stellte

Infektionen, gefolgt von der PTLD, die häufigsten Todesursachen dar, sodass diese Erkenntnis bestätigt werden konnte. Entgegen der zuvor erwähnten Studie betrug der Anteil an Kindern, die mit funktionierendem Transplantat verstarben, weniger als 50%.

Die in der Literatur getroffene Aussage, dass die PTLD einen signifikanten Mortalitätsfaktor unter nierentransplantierten Kindern darstellt (9) (44), konnte bestätigt werden. Die Inzidenz der PTLD war mit den in anderen Studien gemachten Angaben von 6,9% und 4,4% vergleichbar (43) (57). Die mediane Zeit nach NTX bis zum Erkrankungsbeginn differiert in der Literatur stark mit Angaben zwischen 7,2 Monaten (43) und 3,2 Jahren (57), sodass sich der hier ermittelte Wert mit 1,7 Jahren dazwischen befindlich einordnen lässt. Das erhöhte Auftreten der PTLD unter Kindern, die vor NTX eine Wachstumshormontherapie erhalten haben, wird in der Literatur kontrovers diskutiert (58). Innerhalb des untersuchten Patientenkollektivs konnte kein Zusammenhang nachgewiesen werden, wobei die insgesamt kleine Fallzahl der an einer PTLD erkrankten Kinder berücksichtigt werden muss. In einer Studie konnte eine Assoziation zwischen zwei Mismatches im Bereich HLA-DR und dem Auftreten von Non-Hodgkin-Lymphomen unter CD (< 50 Jahre) demonstriert werden (33). Dieser Zusammenhang konnte nicht bestätigt werden. Um eventuelle Risiko- und Mortalitätsfaktoren genauer zu verifizieren, bedarf es weiterer Studien mit größeren Fallzahlen.

4.5 Einzelne Faktoren

Grunderkrankung

Im Vergleich der Häufigkeiten der Grunderkrankungen konnte bestätigt werden, dass die Gruppe der Nierenagenesie/Dysplasie/Hypoplasie die größte Gruppe darstellte. Es fällt auf, dass unter den erworbenen Nierenerkrankungen im untersuchten Patientenkollektiv nicht die FSGS, sondern das HUS die größte Gruppe bildete.

HLA

In Amerika wird zunehmend das HLA-A und -B Match verlassen und nur noch das HLA-DR Match berücksichtigt (59) (60). In einer kürzlich durchgeführten Studie konnte kein Vorteil für das HLA-DR-Matching bei Kindern gezeigt werden und es wurde die Empfehlung ausgesprochen, das HLA-Match bei der Vergabe von Spendernieren an Kinder zu vernachlässigen (59). Demgegenüber steht eine Studie, die zeigte, dass es einen hierarchischen Zusammenhang zwischen einer steigenden Anzahl von HLA-Mismatches und einer Verschlechterung des 5-Jahrestransplantatüberlebens gibt (33) (Abb. 55).

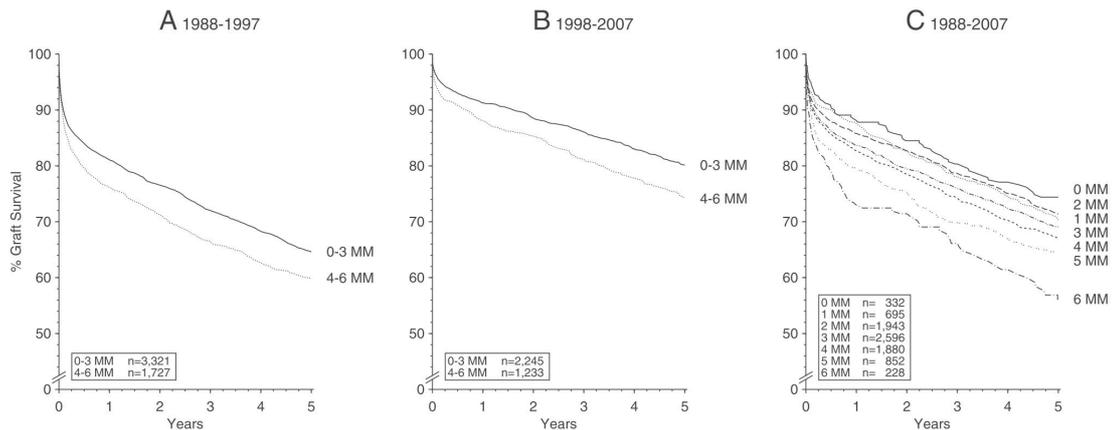


Abb. 55: Der Einfluss des HLA-Mismatch (A+B+DR) auf das Transplantatüberleben nierentransplantierte Kinder (CD) im Zeitraum von 1998 bis 2007 (33).

Dass sich innerhalb des untersuchten Patientenkollektivs sowohl für die Untersuchung der Einzelmerkmale (A, B, DR) als auch der Gesamtanzahl (vollständig und reduzierter Phänotyp) der Mismatches kein signifikanter Unterschied innerhalb der Ausprägung der Variable des Transplantatversagen ergab, stützt den kontrovers diskutierten Zusammenhang von HLA-Mismatch und Transplantatversagen. Zur weiteren Klärung der Zusammenhänge sind weiterführende Studien von Nöten.

HU

Auffällig war, dass unter den mit HU-Status transplantierten Kindern die mittleren Gesamtmismatchwerte gegenüber nicht unter HU-Bedingungen transplantierten Kindern signifikant erhöht waren. Dies könnte darin begründet sein, dass unter HU-Bedingungen die zeitnahe Transplantation im Vordergrund steht und hier ein schlechteres Matching zugunsten einer geringeren Wartezeit in Kauf genommen wurde.

Retransplantation

Das für retransplantierte Kinder gezeigte schlechtere Transplantat- und Patientenüberleben könnte auf Immunisierungsvorgänge durch die vorangegangene NTX sowie durch zuvor stattgefundene Transfusionen zurückgeführt werden. Die Ergebnisse deckten sich mit aktuellen Studien, nach denen Ersttransplantate gegenüber Zweit-, Dritt- und Vierttransplantaten ein niedrigeres Risiko des Transplantatverlustes hatten (61) und Bluttransfusionen nach wie vor eine Hauptursache der Allosensibilisierung darstellten, die mit einem Anstieg von Rejektionen und Transplantatverlust assoziiert waren (62).

Ischämiezeiten

Studien zufolge, erhöht jede Verlängerung der kalten Ischämiezeit um eine Stunde das Risiko des Transplantatversagens drei Monate nach NTX um 4% (8) (12). Innerhalb des untersuchten Patientenkollektivs konnte bestätigt werden, dass die KIZ innerhalb der Gruppe von Kindern mit Transplantatversagen erhöht war.

ATN

Die akute tubuläre Nekrose ist je nach Definition in mindestens 5% der Fälle nach LD und 19% nach CD zu beobachten (2). Disponierende Faktoren sind neben spenderseitigen Ursachen: eine lange KIZ (> 30 Stunden), eine lange WIZ, hypotensive Perioden während der Operation, Dehydratation und der hoch dosierte Einsatz von Katecholaminen (2). Im untersuchten Patientenkollektiv war es in 8,4% der Fälle zur ATN gekommen. Dabei gab es hinsichtlich der Häufigkeit des Auftretens der ATN keinen Unterschied zwischen LD und CD. Das Transplantatversagen scheint von der Variable der ATN unbeeinflusst zu sein, was die Reversibilität der Transplantatschädigung bestätigen könnte. Unterschiede innerhalb der unterschiedlichen Ischämiezeiten konnten nicht bestätigt werden, wobei anzumerken ist, dass es keinen Fall von KIZ von über 30 Stunden gab und sich innerhalb der Gruppe der KIZ von über 24 Stunden kein Fall von Transplantatversagen zeigte. Es fanden sich erhöhte Werte unter Retransplantation, der Spenderaltersgruppe der über 30-Jährigen und unter über 10-jährigen Empfängern.

Sofortfunktion

Eine fehlende Sofortfunktion stellte auch in der weiterführenden Statistik einen unabhängigen Risikofaktor für das Transplantatversagen dar. Um zu beurteilen inwieweit möglicherweise eine medikamentöse Unterstützung der Diurese oder andere Maßnahmen zum Erzielen einer möglichst frühen Funktionsaufnahme notwendig sind, bedarf es weiterer Studien.

CMV

Bezüglich der aufgetretenen CMV-Infektionen trotz und innerhalb des dreimonatigen Einnahmezeitraums der CMV-Prophylaxe stellt sich die Frage, wie viele Infektionen durch die Prophylaxe erfolgreich abgewendet werden konnten bzw. wie viele der Kinder ohne Prophylaxe erkrankt wären. Des Weiteren stellt sich die Frage, warum die Prophylaxe nicht wirksam war bzw., ob dies eventuell an niedrigen Spiegeln bei Nichteinnahme der Medi-

kamente gelegen haben könnte. Wenn dies nicht der Fall sein sollte, muss hinterfragt werden, ob die Prophylaxe bei bekannter Nephrotoxizität des Medikaments weiterhin empfohlen werden sollte. Da dies nur eine Nebenbeobachtung der Arbeit ist, werden weiterführende Studien mit Spiegelbestimmungen benötigt, um genauere Aussagen treffen zu können.

HWI

Die Inzidenz der Harnwegsinfektionen nach NTX war mit denen anderer Studien (42) vergleichbar. Dass Kinder mit einem CAKUT/Urethralklappen als Grunderkrankung nicht häufiger als Kinder mit anderen Grunderkrankungen an Harnwegsinfektionen erkrankt sind, könnte in der frühzeitigen Diagnostik und Therapie sowie guten Präventionsmaßnahmen von Harnwegsinfektionen innerhalb der untersuchten Patientengruppe begründet sein. Die Beobachtung, dass sich die Harnwegsinfektionen nicht auf die Transplantatfunktion der Kinder auszuwirken scheinen, könnte diese Hypothese stützen.

Hypertonus

Die Prävalenz der Hypertonie nach NTX wird mit 50–80% angegeben und es wird betont, dass diese Zahl innerhalb der letzten Jahrzehnte konstant geblieben ist (34). Diese Angaben können innerhalb des untersuchten Patientenkollektivs mit einer Prävalenz der Hypertonie nach NTX von 30,1% (nach Perzentilen) bis 88,8% (nach Medikamenten) bestätigt werden, wobei die Schwankungsbreite die Problematik der Definition des Hypertonus nach NTX stützt. Es könnte postuliert werden, dass der Anteil an einem nach NTX bestehenden Hypertonus aufgrund eines besseren und konsequenteren Managements in jüngeren Jahren (2006–2013 gegenüber 1997–2005) geringer war. Es wäre jedoch auch möglich, dass der Hypertonus nach NTX in der Gruppe der bis 2013 Transplantierten aufgrund der kürzeren Nachbeobachtungszeit noch nicht eingetreten ist.

Von den in der Einleitung erwähnten Faktoren ist ein erhöhter Anteil von Hypertonus unter Kindern, bei denen vor NTX ein Hypertonus bestanden hat, unter Immunsuppression mit Cyclosporin A sowie innerhalb der Gruppe von Kindern mit Stenose/Thrombose und chronischem Transplantatversagen zu bestätigen. Ferner zeigte sich eine erhöhte Prävalenz der Hypertonie nach NTX bei hohem Spender- sowie Empfängeralter. In Bezug auf das Spenderalter könnte man annehmen, dass ein Hypertonus im Allgemein unter älteren Menschen häufiger beobachtet wird und somit eine Vorschädigung der Niere, die wiederum die Autoregulation des Blutdrucks nach NTX beeinflusst, möglich sein könnte. Das ältere Kinder

eher betroffen sind, könnte an Noncompliance in Bezug auf die Einnahme der antihypertensiven Medikamente unter Jugendlichen zurückzuführen sein. Des Weiteren könnte man annehmen, dass ältere Kinder vor NTX schon länger der chronischen Niereninsuffizienz ausgesetzt waren, was einen höheren Anteil an Hypertonus vor NTX bedingen und so einen Risikofaktor für einen Hypertonus nach NTX darstellen könnte.

Da im Erwachsenenalter schwere Gefäßkomplikationen wie Myokardischämie, Arterienstenose und zerebrale Insulte infolge frühzeitiger arteriosklerotischer Veränderungen beobachtet werden, kommt der Hypertonie nach NTX ein wichtiger prognostischer Wert zu (2).

Hypertonie stellt einen wichtigen Risikofaktor für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität sowie den Transplantatverlust dar (35). Das Risiko für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität kann innerhalb des untersuchten Patientenkollektivs nur über die Hypertoniefolgen angenommen werden, wohingegen das Risiko des Transplantatverlustes nicht bestätigt werden konnte. Die linksventrikuläre Hypertrophie ist mit 50–80% eine der häufigsten Formen von Endorganschäden bei hypertensiven Kindern nach NTX (35). Dies kann bestätigt werden, wobei die Häufigkeit der linksventrikulären Hypertrophie geringfügig unter den angegebenen Werten lag.

Übergewicht

Es wurde in Studien festgestellt, dass Übergewicht zur Hypertonusentwicklung und kardiovaskulären Morbidität mit beisteuern kann (41) (63) (64). Die in der Literatur getroffenen Aussagen, dass die Körpergewichtszunahme nach NTX häufig beobachtet wird und zu Fettleibigkeit führen kann (41) (65) (66), konnte bestätigt werden. Dass ein starker Anstieg der standardisierten Gewichtswerte in den ersten 6 Monaten nach NTX in allen Altersgruppen zu verzeichnen ist (30), konnte nur für die Gruppe der 6–11 und die Gruppe der 11–15-Jährigen bestätigt werden. Übergewicht als unabhängiger Risikofaktor für eine Verschlechterung der Transplantatfunktion (41) (66) (67) konnte nicht bestätigt werden.

Noncompliance

Die Noncompliance und deren Auswirkungen auf die Transplantatfunktion sind seit langem bekannt (68) (69) (70). Der Übergang aus der langjährigen Betreuung in der Kinderklinik in die Erwachsenenambulanz ist mit einem hohen Risiko des Transplantatverlustes verbunden, weltweit wurde von 20–25% berichtet (17) (70). Es konnte bestätigt werden,

dass Noncompliance nach NTX ein häufiges, nicht nur Jugendliche betreffendes Problem darstellt, welches das Transplantatversagen beeinflusst.

Offene Fragen

Aufgrund des Endpunktes der Beobachtung mit Entlassung in die Erwachsenenmedizin können keine weiterführenden Aussagen zur Häufigkeit des Transplantatverlustes nach dem Transfer in die Erwachsenenmedizin getroffen werden. Da dies, wie zuvor beschrieben, eine vulnerable Phase darzustellen scheint, wären weiterführende Untersuchungen von Interesse.

In Bezug auf das kardiovaskuläre Risiko, infolge langzeitiger Hypertonie und Adipositas und der daraus resultierenden Morbidität und Mortalität, sind noch viele Fragen offen, so dass die Langzeitprognose von im Kindes- und Jugendalter Transplantierten nicht abschließend beurteilt werden kann.

Auch Fragen, welche die empfundene Lebensqualität bei transplantierten Kindern und Jugendlichen thematisieren, sind noch offen.

Schlussfolgerung

Weitere groß angelegte multizentrische prospektive randomisierte kontrollierte Studien sind zur weiteren Beurteilung notwendig.

5 Literaturverzeichnis

1. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. (Accessed May 25, 2014, at http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/CKD/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf.)
2. Mehls O, Schärer K. Pädiatrische Nephrologie. Auflage: 2011. Berlin: Springer; 2002.
3. Herold G. Innere Medizin 2011. Auflage: 2011. Köln: Herold; 2011.
4. Frei U, Schober-Halstenberg H.-J. Nierenersatztherapie in Deutschland-Bericht über Dialysebehandlung und Nierentransplantation in Deutschland 2006/2007. QuaSi-Niere gGmbH; 2008.
5. Hager A, Wühl E, Bönner G, Hulpke-Wette M, Lärer S, Weil J. S2k-Leitlinie, Pädiatrische Kardiologie, Pädiatrische Nephrologie und Pädiatrie: Arterielle Hypertonie. Deutsche Gesellschaft Für Pädiatrische Kardiologie-DGPK; 2013.
6. Tönshoff B, de Boer J, Rahmel A, Heemann U. Änderungen der Allokation in der pädiatrischen Nierentransplantation bei Eurotransplant. *Transplantationsmedizin*. 2011;(23):47–57.
7. Dubourg L, Cochat P, Hadj-Aïssa A, Tydén G, Berg UB. Better long-term functional adaptation to the child's size with pediatric compared to adult kidney donors. *Kidney Int*. 2002 Oct;62(4):1454–60.
8. Mehrabi A, Kashfi A, Tönshoff B, Feneberg R, Mehls O, Schemmer P, Kraus T, Wiesel M, Büchler MW, Schmidt J. Long-term results of paediatric kidney transplantation at the University of Heidelberg: a 35 year single-centre experience. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2004 Jul;19 Suppl 4:iv69–74.
9. Smith JM, Fine RN, McDonald RA. Current state of pediatric renal transplantation. *Front Biosci J Virtual Libr*. 2008;13:197–203.
10. Gulati A, Sarwal MM. Pediatric renal transplantation: an overview and update. *Curr Opin Pediatr*. 2010 Apr;22(2):189–96.
11. Horslen S, Barr ML, Christensen LL, Ettenger R, Magee JC. Pediatric transplantation in the United States, 1996-2005. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2007;7(Pt 2):1339–58.
12. Webb NJA, Johnson R, Postlethwaite RJ. Renal transplantation. *Arch Dis Child*. 2003 Oct;88(10):844–7.
13. Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN). (Accessed March 3, 2016, at <http://www.dgfn.eu/patienten/behandlungsmoeglichkeiten-bei-nierenversagen/nieren-transplantation.html>.)
14. NAPRTCS 2010 Annual Transplant Report. (Accessed October 31, 2016, at http://web.emmes.com/study/ped/annlrept/2010_Report.pdf.)

15. NAPRTCS 2011 Annual Dialysis Report. (Accessed October 31, 2016, at <https://web.emmes.com/study/ped/annlrept/annualrept2011.pdf>.)
16. Eurotransplant Manual[©] (ETKAS) - Chapter 4 - kidney, version 4.3; August 6, 2015. (Accessed October 31, 2016, at http://eurotransplant.org/cms/media-object.php?file=Chapter4_thekidney22.pdf.)
17. Offner G. Pediatric kidney transplantation. *Der Urologe*. 2009 Dec;48(12):1464–7.
18. Rassow J, Hauser K, Netzker R, Deutzmann R. *Biochemie (Duale Reihe)*. Auflage: 2. Stuttgart: Thieme; 2008.
19. Kiefel V. HLA und Transplantation. August 9, 2005. (Accessed October 31, 2016, at <http://www.tmed.med.uni-rostock.de/hla.pdf>.)
20. Waßmuth R. *Einführung in das HLA-System*. Auflage: 2. Landsberg/Lech: ecomed; 2005.
21. Dharnidharka VR, Stevens G, Howard RJ. En-bloc kidney transplantation in the United states: an analysis of united network of organ sharing (UNOS) data from 1987 to 2003. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2005 Jun;5(6):1513–7.
22. *Pschyrembel Klinisches Wörterbuch*. Auflage: 260. Berlin: De Gruyter; 2004.
23. Eurotransplant Manual[©] (ETKAS) - Chapter 9 - donor, version 4.3, June 2, 2015. (Accessed October 31, 2016, at https://www.eurotransplant.org/cms/media-object.php?file=H9+The+Donor_June+20151.pdf.)
24. Dürig M, Henne-Bruns D, Kremer, B. *Chirurgie (Duale Reihe)*. Auflage: 2. Stuttgart: Thieme; 2007.
25. Weidemann A, Büttner M, Amann K, Wiesener M. BANFF-Klassifikation der Histologie von Nierentransplantaten und therapeutische Konsequenzen. *Nephrol*. 2015 Mar;10(2):113–23.
26. Sis B, Mengel M, Haas M, Colvin RB, Halloran PF, Racusen LC, Solez K, Baldwin III WM, Bracamonte ER, Broecker V, Cosio F, Demetris AJ, Drachenberg C, Einecke G, Gloor J, Glotz D, Kraus E, Legendre C, Liapis H, Mannon RB, Nankivell BJ, Nickleit V, Papadimitriou JC, Randhawa P, Regele H, Renandin K, Rodriguez ER, Seron D, Seshan S, Suthanthiran M, Wasowska BA, Zachary A, Zeevi A. Banff '09 meeting report: antibody mediated graft deterioration and implementation of Banff working groups. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2010 Mar;10(3):464–71.
27. Fletcher JT, Nankivell BJ, Alexander SI. Chronic allograft nephropathy. *Pediatr Nephrol*. 2009 Aug;24(8):1465–71.
28. Herdegen T, Böhm R, Cimin-Bredée N, Culman J, Gohlke P, Ley L, Luippold G, Ufer M, Wätzig V. *Kurzlehrbuch Pharmakologie und Toxikologie*. Auflage: 1. Stuttgart: Thieme; 2008.

29. Matas AJ, Smith JM, Skeans MA, Thompson B, Gustafson SK, Stewart DE, Cherikh WS, Wainright JC, Boyle G, Snyder JJ, Israni AK, Kasiske BL. OPTN/SRTR 2013 Annual Data Report: kidney. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* 2015 Jan;15 Suppl 2:1–34.
30. Smith JM, Martz K, Blydt-Hansen TD. Pediatric kidney transplant practice patterns and outcome benchmarks, 1987-2010: a report of the North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies. *Pediatr Transplant.* 2013 Mar;17(2):149–57.
31. Cransberg K, Smits JMA, Offner G, Nauta J, Persijn GG. Kidney transplantation without prior dialysis in children: the Eurotransplant experience. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* 2006 Aug;6(8):1858–64.
32. NAPRTCS 2008 Annual Report. (Accessed October 31, 2016, at <https://web.emmes.com/study/ped/annlrept/Annual%20Report%20-2008.pdf>.)
33. Opelz G, Döhler B. Pediatric kidney transplantation: analysis of donor age, HLA match, and posttransplant non-Hodgkin lymphoma: a collaborative transplant study report. *Transplantation.* 2010 Aug 15;90(3):292–7.
34. Mitsnefes MM. Hypertension and end-organ damage in pediatric renal transplantation. *Pediatr Transplant.* 2004 Aug;8(4):394–9.
35. Seeman T. Hypertension after renal transplantation. *Pediatr Nephrol.* 2007 Oct 23;24(5):959–72.
36. Nagasako SS, Nogueira PCK, Machado PGP, Pestana JOM. Risk factors for hypertension 3 years after renal transplantation in children. *Pediatr Nephrol.* 2007 May 30;22(9):1363–8.
37. Harambat J, Cochat P. Growth after renal transplantation. *Pediatr Nephrol.* 2008 Mar 26;24(7):1297–306.
38. Haffner D, Schaefer F, Nissel R, Wühl E, Tönshoff B, Mehls O. Effect of growth hormone treatment on the adult height of children with chronic renal failure. German Study Group for Growth Hormone Treatment in Chronic Renal Failure. *N Engl J Med.* 2000 Sep 28;343(13):923–30.
39. Nissel R, Brázda I, Feneberg R, Wigger M, Greiner C, Querfeld U, Haffner D. Effect of renal transplantation in childhood on longitudinal growth and adult height. *Kidney Int.* 2004 Aug;66(2):792–800.
40. Tejani A, Fine R, Alexander S, Harmon W, Stablein D. Factors predictive of sustained growth in children after renal transplantation. The North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *J Pediatr.* 1993 Mar;122(3):397–402.
41. Vester U, Schaefer A, Kranz B, Wingen A-M, Nadalin S, Paul A, Malagò M, Broelsch CE, Hoyer PF. Development of growth and body mass index after pediatric renal transplantation. *Pediatr Transplant.* 2005 Aug;9(4):445–9.
42. John U, Kemper MJ. Urinary tract infections in children after renal transplantation. *Pediatr Nephrol.* 2008 Jan 16;24(6):1129–36.

43. McDonald RA, Smith JM, Ho M, Lindblad R, Ikle D, Grimm P, Wyatt R, Arar M, Liereman D, Bridges N, Harmon W, CCTPT Study Group. Incidence of PTLD in pediatric renal transplant recipients receiving basiliximab, calcineurin inhibitor, sirolimus and steroids. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2008 May;8(5):984–9.
44. Dharnidharka VR, Sullivan EK, Stablein DM, Tejani AH, Harmon WE, North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). Risk factors for posttransplant lymphoproliferative disorder (PTLD) in pediatric kidney transplantation: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). *Transplantation*. 2001 Apr 27;71(8):1065–8.
45. 4C-Studie. (Accessed July 25, 2013, at <http://www.4c-study.org/index.php?id=calc>.)
46. Labor-Limbach. (Accessed April 29, 2013, at http://www.labor-limbach.de/Einheiten-Umrechner.einheiten_umrechner.0.html.)
47. GFR-Rechner. (Accessed July 25, 2013, at <http://www.medcalc.com/pedigfr.html>.)
48. Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. *Pediatr Clin North Am*. 1987 Jun;34(3):571–90.
49. Bender R, Ziegler A, Lange S. Logistische Regression - Artikel Nr. 14 der Statistik-Serie in der DMW - . DMW - Dtsch Med Wochenschr. 2002 Jul;127(Suppl. Statistik):T 11 – T 13.
50. Backhaus K, Erichson B, Plinke W, Weiber R. *Multivariate Analysemethoden: Eine anwendungsorientierte Einführung*. Auflage: 10. Berlin: Springer; 2003.
51. Niketta R. Logistische Regression. (Accessed July 25, 2013, at http://www.home.uni-onabruock.de/mniketta/method/SPSS_Beispiel_logistische_Regression.pdf.)
52. Kopp J, Lois D. Binäre Logistische Regression. Stand: Oktober 2011 (Logistische_Regression_tuchemnitz.pdf.)
53. Ziegler A, Lange S, Bender R. Überlebenszeitanalyse: Der Log-Rang-Test. *DMW - Dtsch Med Wochenschr*. 2007;132(S 01):e39–41.
54. Ziegler A, Lange S, Bender R. Überlebenszeitanalyse: Eigenschaften und Kaplan-Meier Methode. *DMW - Dtsch Med Wochenschr*. 2007;132(S 01):e36–8.
55. Singh A, Stablein D, Tejani A. Risk factors for vascular thrombosis in pediatric renal transplantation: a special report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Transplantation*. 1997 May 15;63(9):1263–7.
56. Oh J, Schaefer F, Veldmann A, Nowak G, Nowak-Göttl U, Tönshoff B, Kreuz W. Heterozygous prothrombin gene mutation: a new risk factor for early renal allograft thrombosis. *Transplantation*. 1999 Aug 27;68(4):575–8.

57. Cleper R, Ben Shalom E, Landau D, Weissman I, Krause I, Konen O, Rahamimov R, Mor E, Bar-Nathan N, Frishberg Y, Davidovits M. Post-transplantation lymphoproliferative disorder in pediatric kidney-transplant recipients - a national study. *Pediatr Transplant*. 2012 Sep;16(6):619–26.
58. Dharnidharka VR, Talley LI, Martz KL, Stablein DM, Fine RN. Recombinant growth hormone use pretransplant and risk for post-transplant lymphoproliferative disease--a report of the NAPRTCS. *Pediatr Transplant*. 2008 Sep;12(6):689–95.
59. Gritsch HA, Veale JL, Leichtman AB, Guidinger MK, Magee JC, McDonald RA, Harmon WE, Delmonico FL, Ettenger RB, Cecka JM. Should pediatric patients wait for HLA-DR-matched renal transplants? *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2008 Oct;8(10):2056–61.
60. Roberts JP, Wolfe RA, Bragg-Gresham JL, Rush SH, Wynn JJ, Distant DA, Ashby VB, Held PJ, Port FK. Effect of changing the priority for HLA matching on the rates and outcomes of kidney transplantation in minority groups. *N Engl J Med*. 2004 Feb 5;350(6):545–51.
61. Van Arendonk KJ, Wang JMG, Deshpande NA, James NT, Smith JM, Montgomery RA, Colombani PM, Segev DL. Practice Patterns and Outcomes in Retransplantation among Pediatric Kidney Transplant Recipients. *Transplantation*. 2013 Jun 15;95(11):1360–8.
62. Scornik JC, Bromberg JS, Norman DJ, Bhanderi M, Gitlin M, Petersen J. An update on the impact of pre-transplant transfusions and allosensitization on time to renal transplant and on allograft survival. *BMC Nephrol*. 2013 Oct 10;14:217.
63. Büscher R, Vesper U, Wingen A-M, Hoyer PF. Pathomechanisms and the diagnosis of arterial hypertension in pediatric renal allograft recipients. *Pediatr Nephrol*. 2004 Sep 10;19(11):1202–11.
64. Lobstein T, Baur L, Uauy R, IASO International Obesity TaskForce. Obesity in children and young people: a crisis in public health. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes*. 2004 May;5 Suppl 1:4–104.
65. Clunk JM, Lin CY, Curtis JJ. Variables affecting weight gain in renal transplant recipients. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. 2001 Aug;38(2):349–53.
66. Mitsnefes MM, Khoury P, McEnery PT. Body mass index and allograft function in pediatric renal transplantation. *Pediatr Nephrol Berl Ger*. 2002 Jul;17(7):535–9.
67. el-Agroudy AE, Wafa EW, Gheith OE, Shehab el-Dein AB, Ghoneim MA. Weight gain after renal transplantation is a risk factor for patient and graft outcome. *Transplantation*. 2004 May 15;77(9):1381–5.
68. Beck DE, Fennell RS, Yost RL, Robinson JD, Geary D, Richards GA. Evaluation of an educational program on compliance with medication regimens in pediatric patients with renal transplants. *J Pediatr*. 1980 Jun;96(6):1094–7.
69. Korsch BM, Fine RN, Negrete VF. Noncompliance in children with renal transplants. *Pediatrics*. 1978 Jun;61(6):872–6.

70. Watson AR. Non-compliance and transfer from paediatric to adult transplant unit. *Pediatr Nephrol Berl Ger.* 2000 Jun;14(6):469–72.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Therese-Marie Koch, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Langzeitverlauf nach Nierentransplantation im Kindes- und Jugendalter 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 (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, 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 eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Berlin, 03.11.2016

Unterschrift

Lebenslauf

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

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater und Betreuer Prof. Dr. Dominik Müller (Charité Virchow Klinikum, Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Nephrologie), der mir stets mit fachlichem und persönlichem Rat zur Seite gestanden hat. Insbesondere möchte ich mich für die Vergabe des Themas und das Opfern seiner Zeit für Treffen und Korrekturen bedanken. Nicht zuletzt hat er mir durch die Möglichkeit der Famulatur und des praktischen Jahres den nötigen Praxisbezug geschaffen, der für den Umgang mit der theoretischen Arbeit sehr hilfreich und motivierend war. Aus der Komplexität des Themas entstehende Fragen wurden stets anschaulich und verständlich beantwortet und Literatur und Bücher zur Verfügung gestellt. Aller fachlichen und persönlichen Hilfe gilt mein besonderer Dank!

Ich möchte mich weiterhin bei allen Mitarbeitern der Ambulanz des KfH, der kinder nephrologischen Station 26 und Frau Beatrice Sterzing (Chefsekretariat) bedanken, die mir stets bei aufkommenden Fragen hilfsbereit zur Seite gestanden und mir den Zugang zu den Daten gewährt haben.

Danken möchte ich auch den Mitarbeitern des Archivs (Charité CFM facility management gmbh siemenstadt) die mir beim Auffinden der Patientenakten geholfen haben.

Fr. Dr. Constanze Schönemann (Charité Virchow Klinikum, Institut für Transfusionsmedizin und Gewebetypisierung (HLA-Labor)) und den medizinisch-technischen Angestellten möchte ich für die Hilfe und Bereitstellung von Literatur und Vortragsmaterialien zum Thema HLA danken.

Dr. Steffen Wagner (FU/INWT Statistics GmbH) möchte ich für seine statistische Beratung und Bereitstellung von Literatur danken. Fr. Dr. Olga Borozdina (Goethe Universität Frankfurt am Main) gilt mein besonderer Dank für Ihre Hilfe dem Verständnis komplexer statistischer Verfahren näher zu kommen.

Nicht zuletzt möchte ich meiner Familie, meinen Freunden und meinem Mann für die Unterstützung und Motivation in jeder Phase der Arbeit danken.

Ein letzter ausdrücklicher Dank gilt allen Korrekturlesern der Arbeit.