

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

DISSERTATION

**Epidemiologie, Risikofaktoren und Konsequenzen der verzögerten
Transplantatfunktion nach einer Nierentransplantation**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Lisanne Marschke

aus Berlin

Datum der Promotion: 09.12.2016

Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet.

Zusammenfassung:

Die verzögerte Transplantatfunktion (im Englischen delayed graft function, DGF) ist eine bedeutende Komplikation in der Frühphase nach einer Nierentransplantation (NTx), welche vorrangig bei einer Nierenspende von Verstorbenen beobachtet wird [76]. Die Ätiologie der DGF ist multifaktoriell [17], primär ist sie eine Folge der Ischämie und des Reperfusionsschadens, der zu einer postischämischen Tubulusnekrose führt [77]. Sie kennzeichnet sich durch eine posttransplantäre Oligurie, einen Anstieg der Transplantatimmunogenität und kann zu einem verringerten Langzeittransplantatüberleben führen [18]. Die DGF dient als Prädiktor für den Verlauf nach einer Nierentransplantation. Ziel dieser retrospektiven Studie war die Evaluation von Risikofaktoren für eine DGF sowie die Untersuchung der Auswirkungen der DGF auf das Langzeittransplantat- und Patientenüberleben fünf Jahre nach NTx. Es erfolgte eine Unterteilung in Gesamtpopulation (n=586), Eurotransplant Kidney Allocation System (ETKAS) Patienten (n=406) und Eurotransplant Senior Program (ESP) Patienten (n=180). Innerhalb der Gesamtpopulation betrug die DGF Inzidenz 48.8%. Signifikante Risikofaktoren für eine DGF (univariate Analyse) waren das Empfängeralter (p=0.002), der BMI-Wert (p=0.001), die OP-Dauer (p<0.001), die Anzahl der Mismatches (MM_broad, p<0.001), das Spenderalter (p=0.015), der Spender-Kreatininwert (p<0.001) sowie die kalte Ischämiezeit (CIT, p=0.018). Die multivariate Analyse ergab einen signifikanten Zusammenhang der DGF mit MM_broad (p<0.001), der OP-Dauer (p<0.001), dem Empfängeralter (p=0.012), der kalten Ischämiezeit (p=0.004) sowie dem Spender-Kreatininwert (p<0.001). Patienten mit einer DGF erlitten signifikant mehr mittelschwere (p=0.033) und schwere (p<0.001) Infektionen. Die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) war bei Patienten mit einer DGF vom ersten bis fünften Jahr nach NTx reduziert (p<0.001). Die Patienten mit einer DGF hatten signifikant mehr Rejektionen innerhalb des ersten Jahres nach NTx (p<0.001). Der Krankenhausaufenthalt war bei den Patienten mit einer DGF signifikant verlängert (p<0.001). Die Patienten mit einer DGF hatten ein signifikant verkürztes Transplantatüberleben über fünf Jahre nach der NTx (p<0.001). Das 5-Jahres-Transplantatüberleben war bei den Patienten ohne eine DGF und ohne eine Rejektion am besten (95.4%), verglichen mit den Patienten mit einer DGF und ohne eine Rejektion (88.4%) und den Patienten ohne eine DGF aber mit Rejektion (73.2%). Die Patienten mit einer DGF und einer Rejektion hatten das schlechteste 5-Jahres-Transplantatüberleben (65.9%). Die Auswertung des Patientenüberlebens ergab keine signifikante Verkürzung innerhalb der Patientengruppe mit einer DGF (p=0.096). Trotz umfangreicher Optimierung bei der Nierenspender- und Empfängerbetreuung, der Verbesserung der Organkonservierung und der Immunsuppression wird

die DGF mittelfristig gesehen ein bedeutendes Problem bei einer Nierentransplantation von Verstorbenen bleiben. Die konsekutive Verminderung des Transplantatüberlebens macht eine weitere Aufklärung über die DGF und die Suche nach einer wirkungsvollen Therapie dringend notwendig [35].

Abstract

Delayed graft function (DGF) is a common early complication following deceased-donor kidney transplantation [76]. The etiology of DGF is a multifactorial process [17], it is primarily a consequence of the ischemia and reperfusion injury resulting in post-ischemic tubular necrosis [77]. DGF is characterized by post-transplant oliguria and an increase of transplant immunogenicity, it can lead to a shortened long-term graft survival [18]. In general DGF is a predictor for the course after kidney transplantation. The aim of this research was to evaluate risk factors for DGF and to investigate the effects of DGF on long-term graft and patient survival. There was a subdivision of patient's collective: total population (n=586), ETKAS patients (n=406) and ESP patients (n=180). 48.8% of total population suffered DGF. Significant risk factors for DGF (univariate analysis) were the recipient age (p=0.002), BMI (p=0.001), operation time (p<0.001), MM_broad (p<0.001), donor age (p=0.015), donor creatinine level (p<0.001) and CIT (p=0.018). There was a significant relation (multivariate analysis) between DGF and MM_broad (p<0.001), operation time (p<0.001), recipient age (p=0.012), CIT (p=0.004) and donor creatinine level (p<0.001). Patients with DGF significantly suffered more moderate (p=0.033) and severe (p<0.001) infections. GFR of patients with DGF was reduced within the first until the fifth year after transplantation (p<0.001). Patients with DGF suffered more rejections within first year after transplantation (p<0.001). The hospital stay was significantly longer within patients with DGF (p<0.001). There was a significant decrease of graft survival within the patient group with DGF over a period of five years after transplantation (p<0.001). The best five-year graft survival had patients without DGF and without rejection (95.4%). Beyond that group followed patients with DGF and without rejection (88.4%) as well as patients without DGF and with rejection (73.2%). Worst five-year graft survival had patients with both- DGF and rejection (65.9%). In spite of extensive optimization in kidney recipients and donors care, the improvement of organ conservation and immunosuppression, DGF will remain a common problem with different proportion of deceased-donor transplantation middle-term. There is a need of enlightenment and searching for effective therapies to reduce the adversely effects of DGF on graft survival [35].

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	7
1.1 Epidemiologie der chronischen Niereninsuffizienz	7
1.1.1 Klassifikation.....	7
1.1.2 Ursachen.....	11
1.2 Therapie der chronischen Niereninsuffizienz	12
1.2.1 Konservative Therapie	12
1.2.2 Nierenersatztherapie.....	12
1.2.2.1 Hämodialyse.....	13
1.2.2.2 Peritonealdialyse	13
1.3 Nierentransplantation.....	14
1.3.1 Vergleich Dialysetherapie und Nierentransplantation	15
1.3.2 Lebendnierenspende.....	15
1.3.3 Gegenwärtige Situation der Nierentransplantation in Deutschland.....	16
1.3.4 Eurotransplant (ET).....	17
1.3.5 Eurotransplant Kidney Allocation System (ETKAS)	18
1.3.6 Eurotransplant Senior Program (ESP).....	18
1.4 Komplikationen während und nach Nierentransplantation.....	18
1.4.1 Komplikationen in der Frühphase nach Nierentransplantation.....	19
1.4.2 Komplikationen in der Spätphase nach Nierentransplantation	19
1.5 Delayed graft function (DGF).....	19
1.5.1 Definition der DGF.....	20
2. Aufgabenstellung	22
3. Material und Methode	23
3.1 Patientenkollektiv.....	23
3.2 Datenerhebung	25
3.2.1 Zeitraum der Datenerhebung.....	25
3.2.2 Patientenakten.....	25
3.2.3 T-Base®	25
3.2.4 Studienakten.....	26
3.3 Datenabfrage.....	26
3.4 Klinische Parameter	27

3.4.1 Delayed graft function (primärer Zielparameter).....	28
3.4.2 Einteilung der Patientengruppen	29
3.4.2.1 Einteilung der Infektionen.....	29
3.4.2.2 Einteilung der Rejektionen.....	30
3.4.3 Auswirkungen der DGF auf das Patienten-Outcome.....	33
3.5 Statistische Auswertung	33
3.5.1 Deskriptive Statistik.....	33
3.5.2 Explorative Statistik.....	33
3.5.2.1 Chi-Quadrat (χ^2)-Test	33
3.5.2.2 T-Test für unabhängige Stichproben.....	33
3.5.2.3 Ereigniszeitanalyse.....	34
3.5.2.4 Multivariate Analyse.....	34
3.5.2.5 Boxplot.....	34
3.6 Statistische Signifikanz.....	34
4. Ergebnisse.....	35
4.1 Deskriptive Datenanalyse der Patientenpopulation.....	35
4.1.1 Eigenschaften der Nierenempfänger	35
4.1.2 Eigenschaften der Nierenspender.....	36
4.2 Deskriptive Datenanalyse der Komplikationen nach der Nierentransplantation.....	36
4.2.1 Inzidenz der DGF (Gesamtpopulation).....	36
4.2.1.1 Inzidenz der DGF (ETKAS).....	37
4.2.1.2 Inzidenz der DGF (ESP).....	38
4.2.2 Inzidenz der Rejektionen.....	38
4.2.3 Inzidenz der Infektionserkrankungen.....	40
4.3 Deskriptive Datenanalyse der Risikofaktoren für DGF.....	40
4.3.1 Empfängerbezogene Risikofaktoren	41
4.3.2 Spenderbezogene Risikofaktoren.....	41
4.4 Multivariate Datenanalyse der Risikofaktoren für DGF	42
4.4.1 Empfängerbezogene Risikofaktoren	42
4.4.2 Spenderbezogene Risikofaktoren.....	42
4.5 Auswirkungen der DGF auf die 1-Jahres- Morbidität und das Langzeittransplantat- und Patientenüberleben.....	43
4.5.1 DGF und Infektionserkrankungen.....	43
4.5.2 DGF und GFR	44

4.5.3 DGF und Rejektionen (Gesamtpopulation).....	46
4.5.3.1 DGF und Rejektionen (ETKAS).....	48
4.5.3.2 DGF und Rejektionen (ESP).....	50
4.5.3.3 Datenanalyse der Risikofaktoren für Rejektionen.....	51
4.5.3.3.1 Univariate Datenanalyse.....	52
4.5.3.3.2 Multivariate Datenanalyse.....	52
4.5.4 DGF und Krankenhausaufenthalt bei NTx (Gesamtpopulation).....	54
4.5.4.1 DGF und Krankenhausaufenthalt bei NTx (ETKAS).....	54
4.5.4.2 DGF und Krankenhausaufenthalt bei NTx (ESP).....	54
4.5.5 DGF und Transplantatüberleben (Gesamtpopulation).....	56
4.5.6 Transplantatüberleben Vergleich ETKAS/ESP.....	59
4.5.7 DGF und Patientenüberleben (Gesamtpopulation).....	61
4.5.8 Patientenüberleben Vergleich ETKAS/ESP.....	62
5. Diskussion.....	65
5.1 Risikofaktoren für eine DGF.....	66
5.2 Auswirkungen der DGF das Transplantat- und Patientenüberleben.....	69
5.3 DGF und Morbidität.....	74
5.4 Ausblick	75
5.5 Stärken und Limitationen	75
6. Literaturverzeichnis.....	77
7. Abkürzungsverzeichnis	84
8. Tabellenverzeichnis.....	86
9. Abbildungsverzeichnis.....	88
10. Eidesstattliche Versicherung	89
11. Lebenslauf.....	90
12. Publikationsliste.....	92
13. Danksagung	93

1. Einleitung

1.1 Epidemiologie der chronischen Niereninsuffizienz

Der epidemische Anstieg von chronischen Nierenerkrankungen in den letzten Jahrzehnten hatte zur Folge, dass sie mittlerweile zu den führenden Todesursachen in der industrialisierten Welt gehören [1]. Weltweit gibt es einen Anstieg der Inzidenz und Prävalenz für die chronische und terminale Niereninsuffizienz zu verzeichnen. Neben dem terminalen Nierenversagen geht dies mit dem vermehrten Auftreten von Herz-Kreislauf-Erkrankungen und einem vorzeitigem Tod der Patienten einher [2]. Beispielhaft für Industrieländer lässt sich diese Tatsache anhand von Daten aus den USA analysieren. Am 31.12.2012 wurden in den USA 636.905 Fälle mit terminaler Niereninsuffizienz verzeichnet. Das bedeutete einen Anstieg von 3.7% im Vergleich zum Vorjahr 2011 sowie einen Anstieg um 68.1% im Vergleich mit dem Jahr 2000. Die Anzahl der Patienten in den USA, die im Jahr 2012 eine Hämodialysetherapie oder eine Peritonealdialysetherapie erhalten haben (449.342 Fälle) stieg um 49.7% seit dem Jahr 2000. Die Anzahl der Patienten in den USA, bei denen eine Nierentransplantation durchgeführt wurde (186.303 Fälle), stieg im Jahr 2012 im Vergleich zum Vorjahr 2011 um 3.6% und seit dem Jahr 2000 um 79.5% [28].

Tabelle 1: Terminale Niereninsuffizienz und Therapieoptionen innerhalb der USA im Jahr 2012 im Vergleich mit dem Jahr 2000 [28, 29]

	2000	2012
terminale Niereninsuffizienz	378.862 Patienten	636.905 Patienten
Hämodialysetherapie	246.121 Patienten	408.711 Patienten
Peritonealdialysetherapie	23.287 Patienten	40.631 Patienten
Nierentransplantation	103.809 Patienten	186.303 Patienten

1.1.1 Klassifikation

Die National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF- KDOQI), die für die Entwicklung und Veröffentlichung von Leitlinien über die chronische Niereninsuffizienz für die klinische Praxis verantwortlich ist, hat im Jahr 2002 ein internationales Begriffsmodell für die Definition und Klassifikation der chronischen Niereninsuffizienz eingeführt, um eine weltweite Vereinheitlichung des Begriffes zu erreichen und somit die

Diagnosestellung und Behandlung von Nierenerkrankungen zu verbessern [40]. Die chronische Niereninsuffizienz wird darin definiert als das Vorhandensein einer Nierenschädigung (Anwesenheit von strukturellen, funktionellen oder pathologischen Anomalien; Vorliegen von Markern wie zum Beispiel Albuminurie) oder das Vorliegen einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) von weniger als $60\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ für mindestens 3 Monate, unabhängig von deren Ursache [3]. Die Nierenfunktionsleistung wird über die GFR bestimmt. Sie ist der beste und zuverlässigste Indikator für die Beurteilung der Nierenfunktion bei kranken sowie gesunden Individuen [44]. Im klinischen Alltag wird die GFR unter Verwendung mathematischer Formeln abgeschätzt. Eine Möglichkeit zur Berechnung der GFR ist die MDRD-Formel. Notwendige Parameter sind Geschlecht, Alter, Ethnie, der Albuminwert im Serum, der Harnstoffwert im Serum und der Serumkreatininwert des Patienten. Auch die aktuelle Klassifikation der chronischen Niereninsuffizienz nach KDOQI basiert auf der Berechnung der MDRD-Clearance. Diese Formel liefert bei der Berechnung der GFR zuverlässige Ergebnisse und kommt der Inulin-clearance ab einer GFR von $<60\text{-}70\text{ ml}/\text{min}$ am nächsten [42]. Problematisch ist jedoch die Berechnung der GFR in höheren Wertebereichen, da dort die MDRD-Formel nur eine eingeschränkte Genauigkeit liefert und es zu einer systematischen Unterschätzung der GFR kommt [44, 45]. Neuere Studien haben gezeigt, dass die Verwendung der CKD-EPI-Formel besonders im höheren GFR-Bereich exaktere Ergebnisse als die MDRD-Formel bei der Berechnung der GFR liefert [44]. Die bestehenden Ungenauigkeiten bei der Berechnung der GFR sowie die Weiterentwicklung und Intensivierung der Forschung im Bereich der chronischen Niereninsuffizienz und neu hinzugewonnene und gesammelte klinische Erfahrungen in den letzten Jahren führten dazu, dass die bisher gültige Definition im Jahr 2012 im Rahmen der Erstellung einer klinischen Praxisleitlinie für die Beurteilung und Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz durch die KIDNEY DISEASE / IMPROVING GLOBAL OUTCOMES (KDIGO) modifiziert wurde [4]. KDIGO ist eine im Jahr 2003 gegründete unabhängige Non-Profit-Organisation, welche durch einen internationalen Vorstand geleitet und durch die amerikanische National Kidney Foundation (NKF) verwaltet wird. Ziel der KDIGO ist es, weltweit die Betreuung und die Outcomes von Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz durch die Entwicklung und Einführung von klinischen Praxisleitlinien zu verbessern [41]. Bei der aktuell gültigen Definition nach KDIGO wird die chronische Niereninsuffizienz beschrieben als das Vorliegen von Anomalien der Nierenstruktur oder -funktion, die länger als 3 Monate anhalten und von gesundheitlicher Relevanz sind. Die Grundlage für die Diagnosestellung einer chronischen Niereninsuffizienz bilden hiernach die Krankheitsursache, die GFR-Kategorie (Einschränkung der GFR, G1-G5) sowie die Albuminurie-Kategorie (Ausprägung der Albuminurie, A1-A3).

Tabelle 2: GFR-Kategorien G1-G5 [4]

GFR Kategorie	GFR (ml/min/1.73m²)	Bezeichnung
G1	≥ 90	normal bis erhöht
G2	60-89	leicht erniedrigt
G3a	45-59	leicht bis mäßig erniedrigt
G3b	30-44	mäßig bis stark erniedrigt
G4	15-29	stark erniedrigt
G5	<15	Nierenversagen

Tabelle 3: Albuminurie-Kategorien A1-A3 [4]

Kategorie	AER	ACR (annähernd gleich)		Bezeichnung
	(mg/ 24 Std.)	(mg/mmol)	(mg/g)	
A1	< 30	< 3	< 30	normal bis leicht erhöht
A2	30-300	3-30	30-300	mäßig erhöht
A3	> 300	> 30	> 300	stark erhöht

ACR: Albumin-to-creatinine ratio

AER: Albumin excretion rate

Mit Hilfe der von der KDIGO in den Leitlinien 2012 erstellten Übersicht zur Chronic Kidney Disease (CKD) Nomenklatur lässt sich die individuelle Prognose eines Patienten für das Erleiden einer chronischen Nierenerkrankung aus der Zusammenführung der GFR- sowie der Albuminurie-Kategorie abschätzen (Abbildung 1).

Abbildung 1: CKD Nomenklatur, Prognose der CKD [4]

Prognosis of CKD by GFR and Albuminuria Categories: KDIGO 2012				Persistent albuminuria categories Description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
GFR categories (ml/min/ 1.73 m ²) Description and range	G1	Normal or high	≥90			
	G2	Mildly decreased	60-89			
	G3a	Mildly to moderately decreased	45-59			
	G3b	Moderately to severely decreased	30-44			
	G4	Severely decreased	15-29			
	G5	Kidney failure	<15			

(Zur Erläuterung: Grün-kein Risiko für CKD, Gelb-niedriges Risiko für CKD, Orange-mittleres Risiko für CKD, Rot-hohes Risiko für CKD)

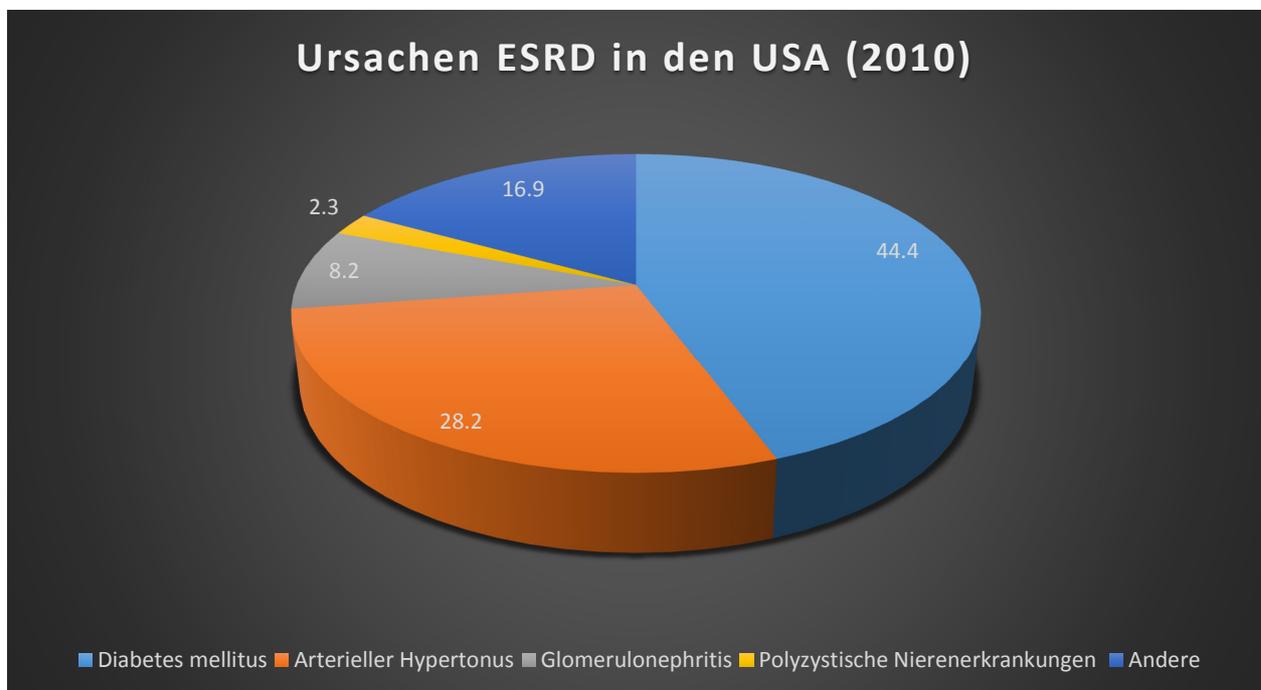
Nach der KDIGO-Klassifikation von 2012 muss für die Diagnosestellung einer chronischen Niereninsuffizienz mindestens eines der folgenden beiden Kriterien für eine Dauer von wenigstens 3 Monaten erfüllt sein: Vorhandensein mindestens eines Markers für Nierenschäden oder ein reduzierter GFR-Wert (GFR von weniger als 60ml/min/1,73m²). Zu den Markern für Nierenschäden zählen eine Albuminurie (AER ≥ 30mg/24 Std., ACR ≥ 30mg/g [≥ 3mg/mmol]), Anomalien im Urinsediment, Elektrolyt- und andere Störungen als Folge der tubulären Schädigung, pathologische Anomalien (histologisch festgestellt oder angenommen), durch bildgebende Verfahren festgestellte strukturelle Anomalien oder ein Zustand nach Nierentransplantation [4]. Zusätzlich zur Kategorisierung der chronischen Niereninsuffizienz wird in Abbildung 1 die Prognose der vorliegenden Niereninsuffizienz farbcodiert dargestellt. Ab Werten einer GFR von <15ml/min/1,73m² spricht man von einem terminalen Nierenversagen [4]

und es muss die Notwendigkeit der Initiierung einer Dialysetherapie engmaschig evaluiert werden. Patienten mit einer fortschreitenden chronischen Niereninsuffizienz haben eine hohe Morbidität, Mortalität sowie eine große Belastung durch die begleitenden Symptome wie zerebrovaskulären Erkrankungen und Herzinsuffizienz [7].

1.1.2 Ursachen

Zu den Hauptursachen der chronischen Niereninsuffizienz zählen in erster Linie der Diabetes mellitus und der Arterielle Hypertonus. Weitere häufige Ursachen sind die Glomerulonephritiden, die autosomal-dominant vererbte polyzystische Nierenerkrankung (ADPKD), interstitielle Nephritiden und angeborene Fehlbildungen der Niere. Seit den 1980er Jahren wurde innerhalb der US-amerikanischen Bevölkerung ein rascher jährlicher Anstieg der Inzidenz der terminalen Niereninsuffizienz verzeichnet. Als Hauptursachen innerhalb der USA werden der Diabetes mellitus (44.4% der Fälle im Jahr 2010) und der Arterielle Hypertonus (28.2% der Fälle im Jahr 2010) angegeben. Auch die Glomerulonephritis und polyzystische Nierenerkrankungen werden als häufige Ursachen für eine terminale Niereninsuffizienz in den USA verzeichnet [28].

Abbildung 2: Ursachen der ESRD in den United States im Jahr 2010 [28]



ESRD: end-stage renal disease

1.2 Therapie der chronischen Niereninsuffizienz

Zentrale Ziele in der Therapie der chronischen Niereninsuffizienz sind die Behandlung der zugrundeliegenden Krankheitsursache und die Verhinderung des Fortschreitens der chronischen Nierenschädigung. Dabei ist ein möglichst frühzeitiger Beginn entscheidend. Bei den Behandlungsoptionen unterscheidet man zwischen einem konservativem Therapieansatz und einer Nierenersatztherapie.

1.2.1 Konservative Therapie

Zu den konservativen Therapieoptionen zählen die Behandlung der renalen Grunderkrankung, die Vermeidung von nephrotoxischen Substanzen sowie die Einstellung des arteriellen Blutdruckes auf Normalwerte. Zusätzlich muss der Flüssigkeitshaushalt des Patienten beständig optimiert werden [5]. Die KDIGO empfiehlt eine Reduzierung des Eiweißkonsums auf etwa 0.8g/kg Körpergewicht pro Tag [4]. Des Weiteren spielt die Prophylaxe und Therapie einer renalen Osteopathie sowie die Behandlung einer eventuell vorhandenen renalen Anämie oder Azidose eine wichtige Rolle [5].

1.2.2 Nierenersatztherapie

Die Nierenersatztherapie wird ab dem Stadium 5 der chronischen Niereninsuffizienz und entsprechenden Symptomen angewandt. Als Möglichkeiten der Nierenersatztherapie stehen die Hämodialysetherapie, die Peritonealdialysetherapie sowie die Durchführung einer Nierentransplantation zur Verfügung [46]. Im Jahr 2006 mussten sich in Deutschland 91718 Patienten einer chronischen Nierenersatztherapie unterziehen [69]. Die Nierenersatztherapie dient der Entfernung von harnpflichtigen Substanzen sowie überschüssigem Wasser aus dem Blut des Patienten. Wichtigstes Ziel ist die Vermeidung von Komplikationen und Folgeerkrankungen, bedingt durch die chronische Niereninsuffizienz. Der Goldstandard der Nierenersatztherapie ist die Nierentransplantation [47]. Aufgrund des Mangels an Transplantatspendern werden in Deutschland häufiger die Hämodialyse und die Peritonealdialyse angewandt [69].

1.2.2.1 Hämodialyse

Die Hämodialyse ist das am häufigsten angewandte Verfahren der Nierenersatztherapie. Am 31.12.2006 betrug die Gesamtanzahl der Dialysepatienten in Deutschland 66.508. Davon wurden 63.307 der Patienten mit einer Hämodialyse und 3201 Patienten mit einer Peritonealdialyse behandelt [69]. Im Vergleich dazu befanden sich 25.210 Patienten im Jahr 2006 in Deutschland in Nachsorge nach Nierentransplantation [69]. Die Entscheidung über den Beginn einer Dialysetherapie sollte für jeden Patienten individuell gefällt werden. Dabei sollten die Ziele, Begleiterkrankungen und die zugrunde liegende Symptomatik jedes Patienten berücksichtigt werden [7]. Bei der Hämodialyse wird das Blut des Patienten aus einem großen Blutgefäß, meist einer operativ angelegten arteriovenösen Fistel, in das Dialysegerät gepumpt. Das Blut durchfließt im Dialysator feinste Kapillaren und wird von Dialysatflüssigkeit umspült. Es kommt zur Diffusion und Entfernung von harnpflichtigen und niedermolekularen Substanzen wie Kreatinin, Harnstoff, Wasser und Elektrolyten in die Dialysatflüssigkeit. Höhermolekulare Stoffe wie Eiweiße, Fette und im Blut enthaltene Zellen können die Membran nicht passieren und verbleiben somit im Blut und gelangen in den Körper des Patienten zurück. In der Regel muss der Patient etwa dreimal bis viermal wöchentlich für circa 4-8 Stunden dialysieren [5]. Eine Dialyse ist jedoch nicht dazu in der Lage die vollständige Nierenfunktion zu ersetzen, weshalb in der Folge mögliche Spätschäden wie Arteriosklerose, Herzerkrankungen sowie Knochen- und Gelenkerkrankungen gesondert behandelt werden müssen [6].

1.2.2.2 Peritonealdialyse

Bei der Peritonealdialyse dient das Peritoneum als semipermeable Dialysemembran. Mit Hilfe eines Katheters wird die Bauchhöhle des Patienten mit 2-3 Liter steriler Dialyseflüssigkeit befüllt. Die harnpflichtigen Stoffe aus dem Blut diffundieren über die natürliche Membran in die Spülflüssigkeit. Für die Patienten besteht die Möglichkeit, diese Form der Dialysetherapie alleine zu Hause durchzuführen, was zu einer größeren Unabhängigkeit und verbesserter Mobilität und somit zu einer verbesserten Lebensqualität führt [30].

1.3 Nierentransplantation

Seit den 1960er Jahren wird die Nierentransplantation als Standardtherapie bei der Behandlung der terminalen chronischen Niereninsuffizienz durchgeführt [49]. Entscheidenden Einfluss auf den Erfolg bei der Durchführung der Nierentransplantation hatten die Entdeckung des Human Leukocyte Antigen (HLA) -Systems, die Entwicklung von modernen Immunsuppressiva sowie die Verbesserung der Organkonservierung [42]. Um einer Abstoßungsreaktion vorzubeugen, wird im Rahmen der Nierentransplantation unter Umständen bereits präoperativ die immunsuppressive Therapie beim Nierentransplantatempfänger begonnen. Intraoperativ wird das kleine Becken des Patienten eröffnet. Die gesamte Operation findet typischerweise im Extraperitonealraum statt. Nach Darstellung der Spendergefäße und der Organentnahme der Transplantatniere aus dem Spender wird die Niere in eine der beiden Fossae iliaca des Nierentransplantatempfängers platziert und in der Regel als End-zu-Seit-Anastomose mit der Arteria beziehungsweise der Vena iliaca externa verbunden. Die nachfolgende Ureterozystoneostomie verbindet den Transplantatureter mittels einer Tabaksbeutelnaht in antirefluxiver Technik entweder extravesikal oder intravesikal mit der Blase. Zur Entlastung des neu anastomosierten Harnleiters wird dieser geschient (Doppel-J-Katheter) und ein Harnblasenkatheter gelegt. Besonderen Stellenwert nimmt das Nachsorgeprogramm mit der postoperativen Intensivtherapie nach der Nierentransplantation ein. Dieses dient sowohl der Erkennung und Behandlung von Frühkomplikationen (z.B. hyperakute beziehungsweise akute Abstoßung) als auch von Spätkomplikationen (z.B. chronische Abstoßung, Transplantatglomerulopathie etc.). Das Nachsorgeprogramm und die immunsuppressive Therapie müssen lebenslang beziehungsweise transplantatlebenslang fortgeführt werden [43]. Bei der Behandlung der terminalen Niereninsuffizienz ist eine Nierentransplantation die beste Variante im Hinblick sowohl auf die Prognose als auch auf die Lebensqualität der Patienten. Zudem ist die Nierentransplantation die kosteneffektivste Form der Nierenersatztherapie [19, 50]. Das 1- Jahres-Patientenüberleben beträgt nach einer Nierentransplantation etwa >95%. Die Nierentransplantation weist im Vergleich zur Dialysetherapie eine bessere Prognose bezüglich des Patientenüberlebens auf [43, 50]. In einer Studie von Orlandi et al. betrug das 5-Jahres-Überleben bei der Gruppe der unter 60-jährigen nierentransplantierten Patienten 87.7% und das 10-Jahres-Überleben 84.3% [51].

1.3.1 Vergleich Dialysetherapie und Nierentransplantation

Die Nierentransplantation ist das Therapiemittel der Wahl zur Behandlung der terminalen Niereninsuffizienz [9]. Verglichen mit der Hämodialysetherapie haben die Patienten eine geringere Mortalität und eine höhere Lebensqualität. Hinzu kommt, dass die Patienten schon zwei Jahre nach einer Nierentransplantation verglichen mit einer andauernden Dialyse weniger Kosten für das Gesundheitswesen verursachen [6]. Laut Organ Procurement and Transplantation Network/Scientific Registry of Transplant Recipients (OPTN/SRTR) ist eine Nierentransplantation einer der kosteneffektivsten chirurgischen Eingriffe. Die Kosten für eine Transplantation amortisieren sich bereits nach einem Jahr verglichen mit den Kosten für eine Hämodialysetherapie [11]. Hinzu kommt, dass die Lebenserwartung nierentransplantierte Patienten wesentlich höher ist als die Lebenserwartung von Patienten, die mittels einer Dialysetherapie behandelt werden [12, 13, 14].

1.3.2 Lebendnierenspende

Zusätzlich zur Nierentransplantation eines Verstorbenen gibt es auch die Möglichkeit der Lebendnierentransplantation. Der Vorteil der Lebendnierenspende liegt in der geringen Komplikationsrate und einer verbesserten Langzeitprognose bezogen auf das Transplantatüberleben. Für eine Lebendnierenspende beträgt sie circa 15 Jahre wohingegen die durchschnittliche Lebensdauer für ein Nierentransplantat eines Verstorbenen etwa 10-12 Jahre beträgt [6]. Es müssen bestimmte Voraussetzungen für eine Lebendnierenspende erfüllt sein. Sie können grundsätzlich nur Personen durchführen lassen, die das 18. Lebensjahr vollendet haben sowie in einem verwandtschaftlichen Verhältnis beziehungsweise in engem persönlichen Kontakt mit dem Nierentransplantatempfänger stehen. Zusätzlich sollte der Lebendnierenspender die Bereitschaft zur regelmäßigen Kontrolle nach der Nierenspende haben. Die Prognose bei der Lebendnierenspende ist auch bei einer fehlenden HLA-Kompatibilität besser im Vergleich zur Nierenspende eines Verstorbenen. Gründe hierfür sind die kürzere kalte Ischämiezeit und die fehlenden negativen Einflussfaktoren durch den Hirntod beim Nierenspender [5]. Eine Lebendnierenspende spielt heutzutage eine zunehmende Rolle, da sie sowohl eine sichere Angelegenheit für den Spender ist als auch ausgezeichnete Outcomes vorweisen kann. In einigen Ländern hat die Anzahl der Lebendnierenspenden die Anzahl an Nierenspenden von Verstorbenen bereits übertroffen [10, 26]. In den Niederlanden wurden im Jahr 2014 534 Transplantationen nach

Lebendnierenspende und 435 Transplantationen nach Nierenspende eines Verstorbenen durchgeführt. Insgesamt sind etwa 60% der im Jahr 2014 bei Eurotransplant registrierten Nierenspenden Spenden von verstorbenen Patienten [70].

1.3.3 Gegenwärtige Situation der Nierentransplantation in Deutschland

Im Jahr 2014 wurden in Deutschland 2128 Nieren transplantiert. Davon wurde bei 620 Patienten eine Transplantation nach einer Lebendnierenspende durchgeführt, dies entspricht 29.1% der gesamten in Deutschland durchgeführten Nierentransplantationen. Am Ende des Jahres 2014 waren in Deutschland 7961 aktive Empfänger auf der Warteliste für ein Nierentransplantat registriert. Dies bedeutet, dass auf etwa 4 Nierentransplantatempfänger eine Nierenspende verzeichnet wird. 404 Patienten sind im Jahr 2014 in Deutschland auf der Warteliste für ein Nierentransplantat verstorben [70]. Die durchschnittliche Wartezeit für ein passendes Spenderorgan beträgt in Deutschland momentan etwa 5-6 Jahre [8]. Der Skandal um die Manipulation bei Organtransplantationen in Deutschland im Jahr 2012 hatte weitreichende Folgen für die hiesige Organspendebereitschaft. In Krankenhäusern deutscher Großstädte wurden Krankenakten gefälscht, um ausgewählte Patienten bevorzugt mit Spenderorganen (Leber, Lunge, Herz) zu versorgen. Im Jahr 2014 wurden in Deutschland 781 Nierenspenden von Verstorbenen registriert („Kidney donors used“). Im Vergleich dazu waren es im Jahr 2007 noch 1202 Nierenspenden von Verstorbenen. Dies entspricht einem Rückgang der Nierenspenden von Verstorbenen in Deutschland um rund 35% [70]. Die Gesamtanzahl der Organspender in Deutschland (alle Organe) reduzierte sich im Jahr 2013 um rund 16% im Vergleich zum Vorjahr 2012 [71]. Die nachfolgende Tabelle 4 fasst diese Daten übersichtlich zusammen.

Tabelle 4: Übersicht Warteliste für ein Nierentransplantat, durchgeführte Nierentransplantationen und registrierte Nierenspenden im Jahr 2014 in Deutschland [70]

aktive Warteliste für ein Nierentransplantat	7961 Patienten
neue Registrierungen für die Warteliste	2647 Patienten
auf der Warteliste verstorbene Patienten	404 Patienten ¹
durchgeführte Nierentransplantationen	2128 Transplantationen
- davon Nierentransplantationen	1508 Transplantationen (71.9%)
verstorbenen Patienten	
- davon Lebendnierentransplantationen	620 Transplantationen (29.1%)
Nierenspenden verstorbener Patienten	781 Nierenspenden von Verstorbenen ²

¹: Einschluss von Patienten mit aktiver/inaktiver Transplantationsdringlichkeit zum Zeitpunkt des Todes, Einschluss von Todesfällen während des Wartens auf eine Lebendnierenspende oder eine Nierenspende eines Verstorbenen

²: Kidney donors used

1.3.4 Eurotransplant (ET)

Die Verteilung der Spenderorgane und die Zuordnung zum passenden Empfänger erfolgt in acht europäischen Ländern (Deutschland, Kroatien, Österreich, Ungarn, Slowenien, Beneluxstaaten) über die zentrale Koordinationsstelle Eurotransplant mit Sitz in Leiden (Niederlande). Sobald ein Spender gemeldet ist, erfolgt ein Abgleich der Daten des Spenders mit den Daten der Patienten auf der Warteliste. Hierbei ist eine Blutgruppenkompatibilität im A-B-0-System Voraussetzung. Die Stiftung Eurotransplant arbeitet eng mit den Organspendeorganisationen, Transplantationszentren, Laboren und Krankenhäusern der jeweiligen Länder zusammen [5]. Vorteile sind ein gemeinsames Spendermeldesystem sowie eine zentrale Warteliste. Aktuell (Dezember 2014) stehen 14928 Patienten auf dieser gemeinsamen Warteliste. Im Jahr 2014 wurden 7189 Spenderorgane durch Eurotransplant vermittelt [70]. Die Langzeitprognose in der Therapie der terminalen Niereninsuffizienz verbessert sich deutlich, je früher ein dialysepflichtiger Patient transplantiert wird [6]. Dieser Tatsache steht jedoch ein eklatanter Mangel an Spenderorganen gegenüber. Durch den Mangel an Organen versterben viele Dialysepatienten noch auf der Warteliste. Insbesondere diese Gegebenheit führte zu einer Suche nach Lösungen um das Problem des Organmangels zu vermindern.

1.3.5 Eurotransplant Kidney Allocation System (ETKAS)

Das von Eurotransplant entwickelte Nieren-Allokationssystem (ETKAS) dient ausschließlich der Verteilung von Nieren, deren Spender zum Todeszeitpunkt jünger als 65 Jahre alt waren. Die Auswahl der passenden Nierenempfänger basiert auf der Kompatibilität im A-B-0-Blutgruppensystem. Die Einordnung in der Rangliste erfolgt mit Hilfe von Punktwerten und ist abhängig vom Empfängeralter, der medizinischen Dringlichkeit der Transplantation, dem Panel Reactive Antibody (PRA) -Status, dem HLA-A, -B und -DR Matching zwischen Spender und Empfänger, der Wartezeit und der Spenderregion. Der Empfänger mit der höchsten Punktzahl führt die Rangliste an und erhält die erste angebotene Niere [39].

1.3.6 Eurotransplant Senior Program (ESP)

Im Jahr 1999 wurde das von Eurotransplant zur Ausweitung der Spenderkriterien entworfene Eurotransplant Senior Program (ESP) eingeführt. Das Programm wurde wegen einer zunehmenden Anzahl älterer Spender und älterer Empfänger entwickelt. Hierbei erhalten über 65 Jahre alte Empfänger Nieren von verstorbenen Spendern, die ebenfalls älter als 65 Jahre alt waren, jedoch ohne eine zwingende HLA-Kompatibilität. Ziel des ESP ist die Gewährleistung einer möglichst kurzen kalten Ischämiezeit sowie eine kürzeren Wartezeit für ein Nierentransplantat. In Deutschland wird die Zuordnung des Spenders und Empfängers des ESP von der Deutschen Stiftung Organspende vorgenommen [70].

1.4 Komplikationen während und nach Nierentransplantation

Auch während beziehungsweise nach der Nierentransplantation bestehen Risiken für den Patienten: Operationskomplikationen, das Auftreten einer DGF, das Auftreten einer Rejektion/Organabstoßung, die Immunisierung des Empfängers, die Entstehung von Malignomen sowie eine erhöhte Infektanfälligkeit. Bei steigendem Langzeittransplantatüberleben und der damit verbundenen Immunsuppression sind die Entstehung von De-novo-Malignomen, Infektionskomplikationen und kardiovaskulären Erkrankungen die Hauptgründe für die Morbidität und Mortalität nierentransplantierte Patienten [10]. Man kann eine Unterteilung in frühe (innerhalb von Tagen bis Wochen nach NTx) und späte Komplikationen (Monate bis Jahre nach NTx) vornehmen.

1.4.1 Komplikationen in der Frühphase nach Nierentransplantation

Zu den Komplikationen in der Frühphase (innerhalb der ersten Tage bis Wochen) nach der Nierentransplantation zählen das Auftreten von Perfusionsstörungen am Transplantat, Nachblutungen und Hämatombildung, Harnabflussstörungen, die hyperakute und akute Abstoßungsreaktion., Serombildung, das Auftreten eines Urinoms/einer Uretherleckage und Lymphozele sowie akute Pilz-, CMV- und bakterielle Infektionen [43]. Zusätzlich kann eine DGF während der Frühphase nach der Nierentransplantation auftreten. Die akute Rejektion und die DGF sind zwei wichtige Komplikationen in der Frühphase nach Nierentransplantation, die unbedingt vermieden werden sollten, da sie mit einer deutlichen Reduktion des Langzeitüberlebens einhergehen [16].

1.4.2 Komplikationen in der Spätphase nach Nierentransplantation

Zu den Spätkomplikationen (innerhalb von Monaten bis Jahre) nach der Nierentransplantation zählen die chronische Abstoßungsreaktion, die Rekurrenz der Grunderkrankung, die Transplantatglomerulopathie, die De-novo-Glomerulonephritis und seltener Harnabflussstörungen, Osteoporose, die Entstehung von Lymphomen und soliden malignen Tumoren, kardiovaskuläre Ereignisse sowie Arzneimittelnebenwirkungen [43]. Zusätzlich stellt das Vorliegen von Incompliance bei einem Patienten einen häufigen Grund für das Auftreten einer Rejektion nach dem ersten postoperativen Jahr nach der Nierentransplantation dar.

1.5 Delayed graft function (DGF)

Die DGF ist eine verbreitete Komplikation in der Frühphase nach der Nierentransplantation, welche vorrangig bei einer Nierenspende eines Verstorbenen beobachtet wird [76]. Die Ätiologie der DGF kennzeichnet sich durch ein multifaktorielles Geschehen. Die DGF wird sowohl von immunologischen als auch von nicht immunologischen Faktoren beeinflusst [17]. Perico et al. bezeichnen die DGF als eine Form des akuten Nierenversagens, welches zu einer posttransplantären Oligurie, einem Anstieg der Transplantatimmunogenität und einer Erhöhung des Risikos für akute Rejektionen sowie einem verringertem Langzeittransplantatüberleben führt [18]. Sowohl Faktoren bezogen auf den Nierenspender als auch prärenale, renale und postrenale

Transplantationsfaktoren des Nierenempfängers können zur Entstehung einer DGF beitragen [18, 77].

1.5.1 Definition der DGF

In der internationalen Literatur werden viele verschiedene Definitionen der DGF verwendet. Eine Definitionsgrundlage ist einerseits die Notwendigkeit einer Dialyse innerhalb der ersten Woche (bis 10 Tage) nach der Nierentransplantation und andererseits das Überschreiten eines Schwellenwertes des Serumkreatinins oder das Fehlen eines Abfalls des Serumkreatininwertes innerhalb der ersten zehn Tage nach der Nierentransplantation. Auch eine Kombination beider Parameter (Dialylenotwendigkeit und ein erhöhter Serumkreatininwert beziehungsweise ein fehlender Abfall des Serumkreatininwertes) findet als Definition in der Literatur Anwendung [19]. Die nachfolgende Tabelle 5 gibt einen Überblick über die zehn am häufigsten verwendeten Definitionen der DGF (modifiziert, nach Mallon et al. [19]).

Tabelle 5: Definitionen der DGF [19]

dialysebasiert
1) der Bedarf einer Dialyse innerhalb der ersten postoperativen Woche
2) der Bedarf einer Dialyse innerhalb der ersten postoperativen Woche, ausgenommen die ersten 24 Stunden
3) der Bedarf von zwei oder mehr Dialysen innerhalb der ersten postoperativen Woche
4) der Bedarf einer Dialyse innerhalb der ersten 10 postoperativen Tage
kreatininbasiert
5) Fehlen des Absinkens des Serumkreatinins um 10% an 3 aufeinanderfolgenden Tagen innerhalb der ersten postoperativen Woche
6) Serumkreatinin am 7. postoperativen Tag >2.5mg/dl
7) Serumkreatinin am 10. postoperativen Tag >2.5mg/dl
8) kein Abfall des Serumkreatinins am 1. und 2. postoperativen Tag um mindestens 30%
Kombination
9) Dialyse innerhalb der ersten Woche oder kein Absinkens des Kreatinins innerhalb von 24 Stunden
10) Dialyse innerhalb der ersten Woche oder Serumkreatinin am 7. postoperativen Tag >2.5mg/dl

Pathophysiologisch ist die DGF in erster Linie eine Folge der Ischämie und des Reperfusionsschadens, welcher zu einer post-ischämischen akuten Tubulusnekrose führt [77]. Der Grad des Ischämie- und Reperfusionsschadens ist wiederum abhängig von einem komplexen Zusammenwirken der Schädigung der Niere vor der Transplantation sowie der, sich der Transplantation anschließender, angeborener und adaptierter Immunantwort nach der Reperfusion des Transplantates [21]. In der am häufigsten in der Literatur verwendeten Definition ist die DGF beschrieben als die Notwendigkeit mindestens einer Dialysebehandlung während der ersten Woche nach der Nierentransplantation [20].

2. Aufgabenstellung

Die DGF, welche in der vorliegenden Arbeit als die Notwendigkeit mindestens einer Dialysebehandlung innerhalb der ersten Woche nach einer Nierentransplantation definiert wird, ist eine komplexe Komplikation in der Frühphase nach der Nierentransplantation, die sowohl von spenderbezogenen als auch von empfängerbezogenen Faktoren abhängig ist. Die Häufigkeitsangaben für die DGF variieren in den verschiedenen Studien stark. Vorrangig wird die DGF bei der Nierentransplantation eines Verstorbenen beobachtet. Sie dient als Prädiktor für den Verlauf nach der Nierentransplantation und hat weitreichende Konsequenzen für das Patienten-Outcome.

Der Primäre Zielparameter der vorliegenden Studie ist die Untersuchung einer Berliner Patientenpopulation bezüglich des Auftretens einer DGF nach einer Nierentransplantation eines verstorbenen Patienten und deren Auswirkungen auf Komplikationen nach der Transplantation sowie deren Folgen für das Transplantat- und Patientenüberleben in den ersten 5 Jahren postoperativ.

Sekundärer Zielparameter dieser Arbeit war die Evaluation von Risikofaktoren für das Auftreten einer DGF nach einer Nierentransplantation eines Verstorbenen. Sowohl spender- als auch empfängerbezogene Risikofaktoren wurden ausgewertet und in Bezug auf das Auftreten einer DGF untersucht. Ein weiteres Ziel war die Evaluation der Auswirkungen der DGF auf Komplikationen nach der Nierentransplantation. Dafür wurden das Auftreten und der Schweregrad von Infektionen und Rejektionen, die Länge des Krankenhausaufenthaltes sowie der Verlauf der GFR untersucht.

Für die Untersuchung der Auswirkungen der DGF auf das Transplantat- und das Patientenüberleben über einen Zeitraum von fünf Jahren wurde das Patientenkollektiv in drei Gruppen eingeteilt: Gesamtpatientenpopulation, ETKAS Patienten und ESP Patienten. Zusätzlich fand der Vergleich der Outcomes dieser drei Patientengruppen statt.

3. Material und Methode

3.1 Patientenkollektiv

In die vorliegende Studie wurden alle Patienten, bei denen eine Nierentransplantation zwischen dem 01.01.2000 und dem 31.12.2010 am Charité Campus Mitte (CCM) durchgeführt wurde eingeschlossen, sofern die unten genannten Einschlusskriterien erfüllt waren und keine der nachfolgend genannten Ausschlusskriterien vorlagen (Tabelle 6 und 7).

Einschlusskriterien:

Tabelle 6: Einschlusskriterien

- die Nierentransplantation wurde am CCM zwischen dem 01.01.2000 und dem 31.12.2010 durchgeführt
- volljährige Patienten (≥ 18 Jahre zum Zeitpunkt der Nierentransplantation)
- Erst- oder Zweitnierentransplantation
- mindestens einjährige regelmäßige postoperative Kontrolle nach der Nierentransplantation in der nephrologischen Ambulanz am CCM

Ausschlusskriterien:

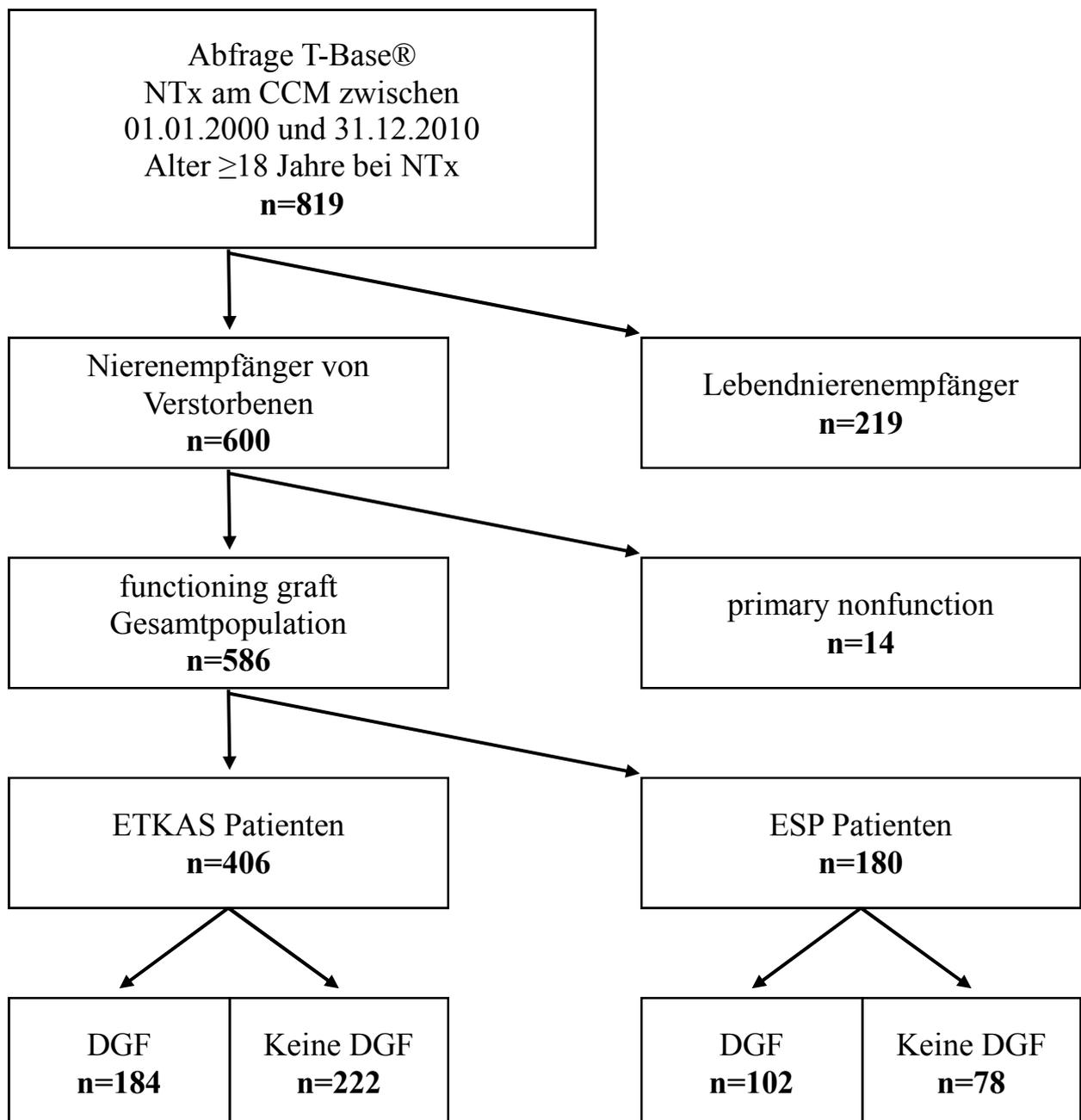
Tabelle 7: Ausschlusskriterien

- Patienten < 18 Jahre zum Zeitpunkt der Nierentransplantation
- Patienten, deren Nachsorge nach der Nierentransplantation nicht am CCM stattgefunden hat
- Patienten, die vor dem 01.01.2000 oder nach dem 31.12.2010 am CCM transplantiert wurden

Nach Elimination der Patienten mit vorliegenden Ausschlusskriterien ergab sich ein Patientenkollektiv von 819 Patienten, welche die oben genannten Einschlusskriterien erfüllten. Für

die statistische Auswertung wurden wegen besserer Vergleichbarkeit der Daten nur die Patienten berücksichtigt, die eine Nierenspende eines Verstorbenen erhielten. Dies traf für 600 (73.3%) der 819 untersuchten Patienten zu. Ebenfalls ausgeschlossen wurden Patienten mit Transplantaten, bei denen eine primary nonfunction vorlag (14 Patienten), sodass 586 Patienten mit einem funktionierenden Transplantat zur statistischen Auswertung verblieben (Abbildung 3). Die immunsuppressive Medikation der Nierentransplantatempfänger umfasste eine Standard-Triple-Therapie mit Cyclosporin oder Tacrolimus.

Abbildung 3: Patienten-Flow-Diagramm



3.2 Datenerhebung

Sämtliche Daten wurden retrospektiv mit Hilfe der Auswertung der stationären Krankenakten, der Studienakten und der elektronischen Datenbank T-Base® erfasst. Die zu untersuchenden Spenderdaten wurden mit Hilfe des Formblattes von Eurotransplant in der Datenbank T-Base® vervollständigt und ausgewertet. Die zu untersuchenden Empfängerdaten wurden mit Hilfe der Patientenakten sowie der Studienakten in der Datenbank T-Base® vervollständigt und ausgewertet. Das Erstellen patientendatenbasierter Tabellen mit Microsoft Excel 2003© diente als Grundlage für die statistische Auswertung der gesammelten Daten.

3.2.1 Zeitraum der Datenerhebung

Die klinische und laborchemische Datenerhebung erstreckte sich in einem Zeitraum vom 01.01.2000 bis zum 31.12.2013.

3.2.2 Patientenakten

Vor einer Nierentransplantation werden die Patienten zur Durchführung der operativen Therapie grundsätzlich auf der urologischen Station oder kurzfristig auf der chirurgischen Intensivstation aufgenommen. Im Verlauf der ersten Woche nach der Nierentransplantation erfolgt die Verlegung des Patienten auf die nephrologische Station zur Optimierung der immunsuppressiven Therapie und zur weiteren Kontrolle der Transplantatfunktion. Bei regelrechtem Verlauf werden die Patienten nach 14 bis 21 Tagen Krankenhausaufenthalt entlassen. Die stationären Krankenakten der urologischen und die der nephrologischen Station sowie der Intensivstation wurden aus dem Zentralarchiv am Rohrdamm in Berlin angefordert und im Hinblick der später beschriebenen Kriterien ausgewertet. Mit den hierbei gewonnenen Daten wurde direkt die Online-Datenbank T-Base® nach den Richtlinien der Bundesgeschäftsstelle für Qualitätssicherung vervollständigt.

3.2.3 T-Base®

Die klinikinterne, webbasierte Datenbank T-Base® wurde in Kooperation der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie des Universitätsklinikums Charité Campus Mitte und der Humboldt-Universität, Institut für Informatik, zur Erfassung und Verarbeitung von Daten

nierentransplantierte Patienten im Jahr 1996 entwickelt. Jeder nierentransplantierte Patient erhält eine elektronische Akte in der T-Base®-Datenbank. Mit Hilfe dieser Akte wird die ambulante Versorgung des Patienten geplant und protokolliert. In der Datenbank sind sowohl Verlaufsdaten als auch feste medizinische Daten sowie wichtige klinische Angaben bezüglich des Organspenders und dem Spenderorgan hinterlegt. Die Daten werden nach den Richtlinien der Bundesgeschäftsstelle für Qualitätssicherung vervollständigt.

3.2.4 Studienakten

In der Regel nehmen Patienten nach einer Nierentransplantation am Charité Campus Mitte an einer klinischen Studie teil. Die dabei geführten Studienakten unterliegen strengen Qualitätsanforderungen. Die Studienakten wurden zur Erfassung von Infektionskrankheiten, welche nach der Nierentransplantation auftraten, ausgewertet. Die auf diese Weise gewonnenen Daten wurden ebenfalls in die Datenbank T-Base® eingepflegt.

3.3 Datenabfrage

Folgende Daten wurden mit Hilfe einer Datenbankabfrage von T-Base® für jeden in die Studie eingeschlossenen Patienten erhoben: Alter, Geschlecht, Grunderkrankung, Körpergröße, Körpergewicht bei Transplantation, Transplantationsdatum, OP-Dauer, Anzahl der Dialysen nach Transplantation, Datum des Transplantatversagens, Todesdatum, die Kreatininwerte in ein-, dreimonatigen und jährlichen Verlauf, die kalte Ischämiezeit, die Anzahl der spezifischen Antikörper/HLA-Mismatches (MMA_broad, MMB_broad, MMDR_broad, MM_broad), die immunsuppressive Therapie zu den Zeitpunkten 1 Woche, 1 Monat, 3 Monate, 6 Monate und 12 Monate nach der Nierentransplantation, die Anzahl und der Zeitpunkt des Auftretens von Banff-Rejektionen, das Spenderalter, die Todesursache des Spenders beziehungsweise Angabe einer Lebendspende, Auftreten hypotensiver Phasen oder Eintreten eines Herzstillstandes des Spenders in den letzten 24h vor Organexplantation, die Organqualität und der letzte gemessene Spenderkreatininwert vor Organexplantation. Die nachfolgende Tabelle 8 zeigt die für die vorliegende Studie erhobenen relevanten Kriterien- unterteilt in Spendereigenschaften und Empfängereigenschaften.

Tabelle 8: Empfänger- und Spendereigenschaften

Empfängereigenschaften	<ul style="list-style-type: none"> - Geschlecht - Alter - Körpergröße - Aufnahmegewicht - BMI - Dauer des Krankenhausaufenthaltes - OP-Dauer - Dialysezahl nach NTx - kalte Ischämiezeit - Medikation - HLA-Mismatches - Transplantatversagen - Tod
Spendereigenschaften	<ul style="list-style-type: none"> - Geschlecht - Alter - letzter gemessener Kreatininwert - hypotensive Phasen in den letzten 24 Stunden vor Explantation - Herzstillstand in den letzten 24 Stunden vor Explantation

3.4 Klinische Parameter

Für die vorliegende Studie wurden sämtliche Patienten, die die oben genannten Einschlusskriterien erfüllten sowie eine Nierenspende eines Verstorbenen erhielten (n=586) zunächst in Bezug auf das Auftreten und die Inzidenz von Komplikationen nach der Nierentransplantation untersucht. Zu den für die Studie untersuchten Komplikationen zählen das Vorliegen einer DGF, das Auftreten von Rejektionen, das Auftreten von Infektionserkrankungen, der Verlauf der GFR, die Länge des Krankenhausaufenthaltes, das Auftreten eines Transplantatversagens sowie der Tod des Patienten im angegebenen Untersuchungszeitraum.

3.4.1 Delayed graft function (primärer Zielparameter)

Als **primärer Zielparameter** wurde das Auftreten einer DGF nach der Nierentransplantation und deren Auswirkungen auf die 1-Jahres-Morbidität und auf das Langzeittransplantat- sowie auf das Patientenüberleben innerhalb der ersten fünf Jahre postoperativ untersucht. Zunächst erfolgte die Auswertung der verschiedenen möglichen Risikofaktoren für das Auftreten einer DGF. Es erfolgte die Unterteilung in empfänger- und spenderbezogene Risikofaktoren (Tabelle 9 und 10).

Empfängerbezogene Risikofaktoren für DGF:

Tabelle 9: Übersicht über die möglichen empfängerbezogenen Risikofaktoren für eine DGF

- Alter
- Geschlecht
- BMI
- OP-Dauer
- HLA-mismatches
- Rejektionen

Spenderbezogene Risikofaktoren für DGF:

Tabelle 10: Übersicht über die möglichen spenderbezogenen Risikofaktoren für eine DGF

- Alter
- Geschlecht
- Dauer der kalten Ischämiezeit
- letzter gemessener Kreatininwert
- Hypotensive Phasen in den letzten 24 Stunden vor Explantation
- Herzstillstand in den letzten 24 Stunden vor Explantation

3.4.2 Einteilung der Patientengruppen

Es erfolgte eine Unterteilung der Patienten in drei Gruppen: Gesamtpatientenpopulation, ETKAS Patienten und ESP Patienten. Die Gruppen der ETKAS und ESP Patienten bilden zusammen die Gesamtpatientenpopulation (Tabelle 11).

Tabelle 11: Einteilung der Patientengruppen (ETKAS/ESP)

Patientengruppen	Einschlusskriterien	Anzahl der Patienten
ETKAS Patienten	<ul style="list-style-type: none">- Nieren von Spendern, die zum Todeszeitpunkt jünger als 65 Jahre alt waren- Voraussetzung: Kompatibilität im AB0-System	<ul style="list-style-type: none">- insges. 406 Patienten, davon 184 mit DGF
ESP Patienten	<ul style="list-style-type: none">- Nieren von Spendern, die zum Todeszeitpunkt älter als 65 Jahre alt waren- ohne HLA-Typisierung des Empfängers	<ul style="list-style-type: none">- insges. 180 Patienten, davon 102 mit DGF

3.4.2.1 Einteilung der Infektionen

Ein weiterer klinischer Untersuchungsparameter, der für die vorliegende Studie ausgewertet wurde, war das Auftreten beziehungsweise die Inzidenz und der Schweregrad einer Infektionserkrankung. Bereits vor und nach einer Nierentransplantation erhält jeder Patient zur Prophylaxe einer Transplantatabstoßung eine immunsuppressive Therapie. Diese steigert die Infektanfälligkeit des Patienten. Die im Verlauf des ersten Jahres nach der Nierentransplantation auftretenden Infektionen wurden anhand der Studienakten und der elektronischen Patientenakten in T-Base® erfasst. Es erfolgte eine Einteilung der Infektionen nach leichtem, mittelschwerem und schwerem Charakter sowie eine Erfassung der Häufigkeiten der verschiedenen Schweregrade. Zu den leichten Infektionen wurden klinisch symptomatische Verläufe, bei denen keine, eine symptomatische oder eine ambulante antimikrobielle Therapie erfolgte, gezählt. Als klinisch symptomatischer Verlauf zählt eine objektive Körpertemperaturerhöhung auf über 37° Celsius, ein klinisch auffälliger Urinstatus, das heißt über 10⁵ Bakterien/ml und passender subjektiver

Symptomatik, und/oder eine erhöhte Leukozytenanzahl $>10000/\mu\text{l}$. Zu den mittelschweren (moderaten) Infektionen wurden klinisch symptomatische Verläufe, die eine stationäre Aufnahme bis 7 Tage oder die Verlängerung einer solchen erforderten, gezählt. Zu den schweren Infektionen wurden solche Verläufe gezählt, die einen stationären Aufenthalt länger als 7 Tage und/oder einen Aufenthalt auf einer Intensivstation erforderten und/oder tödlich endeten (Tabelle 12).

Tabelle 12: Einteilung der Infektionen nach Schweregrad

Leichte Infektion	Mittelschwere Infektion	Schwere Infektion
<ul style="list-style-type: none"> - klin. symptomatischer Verlauf - keine/ symptomatische/ ambulante mikrobielle Therapie - $>37^\circ$ Körpertemperatur - klin. auffälliger Urinstatus ($>10^5$ Bakterien/ml) - Leukozytenanzahl $>10000/\mu\text{l}$ 	<ul style="list-style-type: none"> - klin. symptomatischer Verlauf - stationäre Aufnahme bis 7 Tage oder Verlängerung der stationären Aufnahme 	<ul style="list-style-type: none"> - klin. symptomatischer Verlauf - stationäre Aufnahme länger als 7 Tage - Aufenthalt ITS - Tod

3.4.2.2 Einteilung der Rejektionen

Ein weiterer klinischer Untersuchungsparameter, der für die Studie untersucht wurde, war das Auftreten beziehungsweise die Inzidenz und der Schweregrad von Rejektionen (BPAR- bioptisch gesicherte akute Rejektionen). Nach einer Nierentransplantation kann es zu einer immunologisch bedingten Abstoßungsreaktion des Körpers kommen. Diese kann nach dem Zeitpunkt ihres Auftretens und nach histologischen Untersuchungsbefunden in hyperakut, akut und chronisch eingeteilt werden. Eine Rejektion zeigt sich klinisch durch eine Verschlechterung der Retentionsparameter und/oder durch eine Proteinurie. Dabei ist vor allem der relative Anstieg im Vergleich zur Baseline entscheidend. Die Einteilung der Rejektionen erfolgt nach der Banff-2009-Klassifikation, wie in der folgenden Tabelle 13 beschrieben [67].

Banff 97 diagnostic categories for renal allograft biopsies—Banff '09 update [67]

Tabelle 13: Diagnostische Kategorien für Nierentransplantat-Biopsien nach Banff 09 [67]

<p>1. Normal</p>
<p>2. Antibody-mediated changes (may coincide with categories 3, 4 and 5 and 6)</p> <p>Due to documentation of circulating antidonor antibody, C4d¹, and allograft pathology</p> <p><u>C4d deposition without morphologic evidence of active rejection</u></p> <p>C4d⁺, presence of circulating antidonor antibodies, no signs of acute or chronic TCMR or ABMR (i.e. g0, cg0, ptc0, no ptc lamination (<5 layers by electron microscopy), <u>no ATN-like minimal inflammation</u>). Cases with simultaneous borderline changes are considered as indeterminate</p> <p>Acute antibody-mediated rejection²</p> <p>C4d⁺, presence of circulating antidonor antibodies, morphologic evidence of acute tissue injury, such as (Type/Grade)</p> <p>I. ATN-like minimal inflammation</p> <p>II. Capillary and or glomerular inflammation (ptc/g >0) and/or thromboses</p> <p>III. Arterial – v3</p> <p>Chronic active antibody-mediated rejection²</p> <p>C4d⁺, presence of circulating antidonor antibodies, morphologic evidence of chronic tissue injury, such as glomerular double contours and/or peritubular capillary basement membrane multilayering and/or interstitial fibrosis/tubular atrophy and/or fibrous intimal thickening in arteries</p>
<p>3. Borderline changes: ‘Suspicious’ for acute T-cell mediated rejection (may coincide with categories 2 and 5, and 6)</p> <p>This category is used when no intimal arteritis is present, but there are foci of tubulitis (t1, t2 or t3) with minor interstitial infiltration (i0 or i1) or interstitial infiltration (i2, i3) with mild (t1) tubulitis</p>
<p>4. T-cell mediated rejection (TCMR, may coincide with categories 2 and 5 and 6)</p> <p>Acute T-cell mediated rejection (Type/Grade)</p> <p>IA. Cases with significant interstitial infiltration (>25% of parenchyma affected, i2 or i3) and foci of moderate tubulitis (t2)</p> <p>IB. Cases with significant interstitial infiltration (>25% of parenchyma affected, i2 or i3) and foci of severe tubulitis (t3)</p>

<p>IIA. Cases with mild to moderate intimal arteritis (v1)</p> <p>IIB. Cases with severe intimal arteritis comprising >25% of the luminal area (v2)</p> <p>III. Cases with ‘transmural’ arteritis and/or arterial fibrinoid change and necrosis of medial smooth muscle cells with accompanying lymphocytic inflammation (v3)</p> <p>Chronic active T-cell mediated rejection</p> <p>‘chronic allograft arteriopathy’ (arterial intimal fibrosis with mononuclear cell infiltration in fibrosis, formation of neo-intima)</p>
<p>5. Interstitial fibrosis and tubular atrophy, no evidence of any specific etiology (may include nonspecific vascular and glomerular sclerosis, but severity graded by tubulointerstitial features)</p> <p>Grade</p> <p>I. Mild interstitial fibrosis and tubular atrophy (<25% of cortical area)</p> <p>II. Moderate interstitial fibrosis and tubular atrophy (26–50% of cortical area)</p> <p>III. Severe interstitial fibrosis and tubular atrophy/ loss (>50% of cortical area)</p>
<p>6. Other: Changes not considered to be due to rejection- acute and/or chronic (For diagnoses see table 14 in (49); may include isolated</p> <p>g, cg, or cv lesions and coincide with categories 2, 3, 4, and 5)</p>

Die Entscheidung über die Durchführung einer biopsischen Untersuchung des Nierentransplantates wurde aufgrund der Klinik und Paraklinik des Patienten vom behandelnden Oberarzt getroffen. Die Rejektionen wurden nachfolgend mittels Biopsien bestätigt (BPAR) und nach der Banff-09-Klassifikation eingeteilt. Es erfolgte primär die Auswertung von zellulären Rejektionen. Zusätzlich erfolgte die Einteilung der Rejektionen in zwei Schweregrade: leichte Rejektionen (BANFF IA –IB; ohne Gefäßbeteiligung) und schwere Rejektionen (BANFF IIA – III; mit Gefäßbeteiligung).

Tabelle 14: Einteilung der Rejektionen nach Schweregrad

Schweregrad	histologische Einteilung
- leichte Rejektionen	- Banff-IA, Banff-IB (ohne Gefäßbeteiligung)
- schwere Rejektionen	- Banff-IIA, Banff-IIB, Banff-III (mit Gefäßbeteiligung)

3.4.3 Auswirkungen der DGF auf das Patienten-Outcome

Es erfolgte die Untersuchung der Auswirkungen der DGF auf das Patienten-Outcome. Untersuchungsparameter waren der Verlauf der GFR, die Länge des Krankenhausaufenthaltes, das Vorliegen eines Transplantatversagens und der Tod des Transplantatempfängers. Zusätzlich fand ein Vergleich der Patienten-Outcomes zwischen der Gesamtpopulation sowie den ETKAS- und ESP-Patienten statt.

3.5 Statistische Auswertung

Die gesamte statistische Auswertung der Daten der vorliegenden Studie erfolgte mit Hilfe der Computerprogramme Microsoft Excel 2003© und SPSS (Version 22 für Microsoft Windows 8).

3.5.1 Deskriptive Statistik

Die vorliegende deskriptive Statistik basiert auf Häufigkeiten und wurde mit Hilfe der Bildung von Mittelwerten und Medianen analysiert und mittels Tabellen und Diagrammen grafisch dargestellt.

3.5.2 Explorative Statistik

3.5.2.1 Chi-Quadrat (χ^2)-Test

Bei der Untersuchung der empfänger- und spenderbezogenen Risikofaktoren wurde der Chi-Quadrat (χ^2)-Test zur Überprüfung der Unabhängigkeit der verschiedenen Variablen der Kreuztabellen und zur Überprüfung des Zusammenhangs der Merkmale verwendet.

3.5.2.2 T-Test für unabhängige Stichproben

Zusätzlich wurde für die Untersuchung der Risikofaktoren der DGF der T-Test für unabhängige Stichproben verwendet.

3.5.2.3 Ereigniszeitanalyse

Die Ereigniszeitanalyse wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier-Analyse durchgeführt und grafisch dargestellt. Die Folgen der DGF auf das 1-Jahres- sowie das Langzeittransplantat- und Patientenüberleben wurden auf diese Weise ausgewertet.

3.5.2.4 Multivariate Analyse

Die multivariate Analyse wurde zur Detektion von Abhängigkeits- beziehungsweise Zusammenhangsstrukturen zwischen den einzelnen Untersuchungsvariablen (Empfänger- und Spendereigenschaften und Vorliegen einer DGF und Rejektion) verwendet.

3.5.2.5 Boxplot

Der Boxplot dient der grafischen Wiedergabe der Verteilung von kardinalskalierten Daten, in der vorliegenden Studie wurde er zur Darstellung und dem Vergleich der Länge des Krankenhausaufenthaltes der ETKAS und ESP Patienten verwendet.

3.6 Statistische Signifikanz

Eine statistische Signifikanz lag vor, wenn der p-Wert kleiner/gleich 0.05 ist.

Die vorliegenden Tests wurden dementsprechend auf einem Signifikanzniveau von 5% durchgeführt ($p \leq 0.05$ =signifikant).

4. Ergebnisse

4.1 Deskriptive Datenanalyse der Patientenpopulation

Zunächst erfolgte die deskriptive Datenanalyse der Eigenschaften der Nierentransplantatempfänger.

4.1.1 Eigenschaften der Nierenempfänger

Die nachfolgende Tabelle 15 gibt einen Überblick über die für die Studie untersuchten Eigenschaften der Nierentransplantatempfänger.

Tabelle 15: Eigenschaften der Nierenempfänger

Empfängereigenschaften	Anzahl gesamt (n=586)
Geschlecht	♀ 40.1% ♂ 59.9%
Alter (Jahre)	53.6 (±13.3)
> 65 Jahre	31.2% (n=183)
Körpergröße (cm)	169.8 (±9.8)
Aufnahmegewicht (kg)	74.9 (±15.6)
BMI (kg/m ²)	25.9 (±4.5)
Krankenhausaufenthalt zum Zeitpunkt NTx (Tage)	23.7 (±16.2)
OP-Dauer (Stunden)	4.1 (±1.1)
Kalte Ischämiezeit (Stunden)	12.1 (±5.3)
< 10 Stunden	42.0% (n=246)
10-20 Stunden	49.8% (n=292)
> 20 Stunden	8.2% (n=48)
MMA_broad	0.78 (±0.74)
MMB_broad	1.0 (±0.8)
MMDR_broad	0.9 (±0.74)
MM_broad	2.7 (±1.8)

4.1.2 Eigenschaften der Nierenspender

Die nachfolgende Tabelle 16 gibt einen Überblick über die für die Studie untersuchten Eigenschaften der Nierenspender.

Tabelle 16: Eigenschaften der Nierenspender

Spendereigenschaften	Anzahl gesamt (n=586)
Geschlecht	♀ 45.9% ♂ 54.1%
Spenderalter (Jahre)	54.3 (±15.9)
> 65 Jahre	31.7% (n=186)
Spender-Kreatininwert (mg/dl)	1.1 (±0.7)
Hypotensive Phasen in den letzten 24h vor Explantation (n=315)	25.7% (n=81)
Herzstillstand in den letzten 24h vor Explantation (n=360)	18.1% (n=65)

(Zur Erläuterung: Eine hypotensive Phase ist über einen systolischen Blutdruckwert von unter 80mmHg definiert)

4.2 Deskriptive Datenanalyse der Komplikationen nach der Nierentransplantation

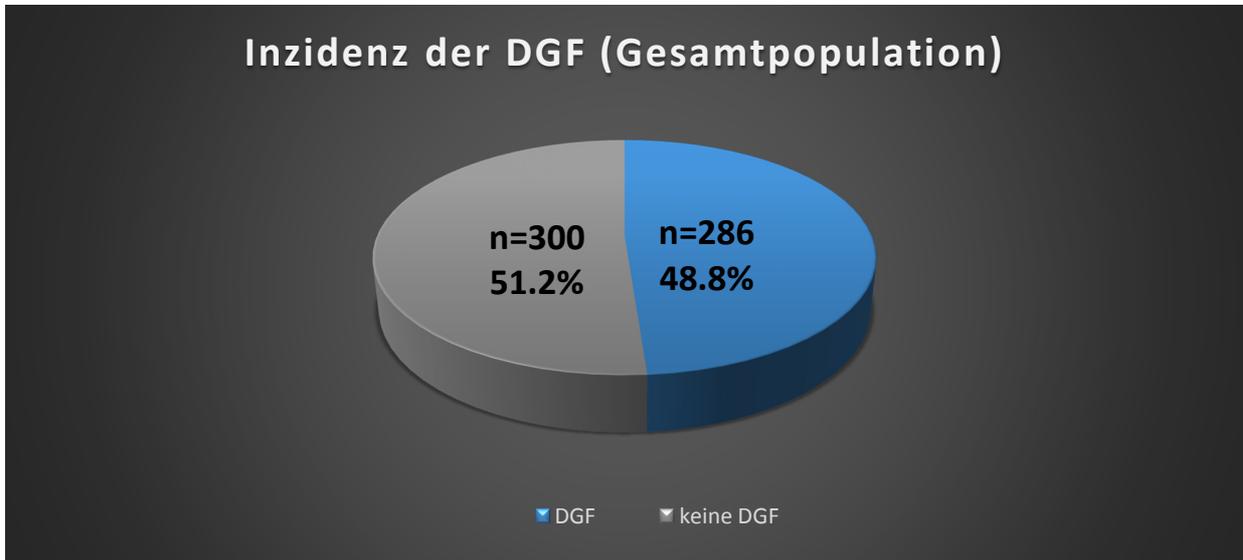
Zu den in der vorliegenden Studie untersuchten und ausgewerteten Komplikationen bei einer Nierenspende eines Verstorbenen zählen das Auftreten einer DGF und eines Transplantatversagens sowie der Tod des Transplantatempfängers. Diese genannten Komplikationen wurden hinsichtlich ihrer Inzidenz in der gesamten Patientenpopulation sowie in der Gruppe der ETKAS und ESP Patienten ausgewertet.

4.2.1 Inzidenz der DGF (Gesamtpopulation)

Von den 586 gesamten untersuchten Patienten trat bei 286 Patienten eine DGF auf. Das heißt, dass bei 286 Patienten innerhalb der ersten Woche nach der Nierentransplantation eine Dialyse

notwendig wurde. Dies entspricht einer DGF-Rate von 48.8% in der gesamten untersuchten Studienpopulation. Die nachfolgende Abbildung 4 veranschaulicht die Häufigkeit der DGF in der Gesamtpopulation.

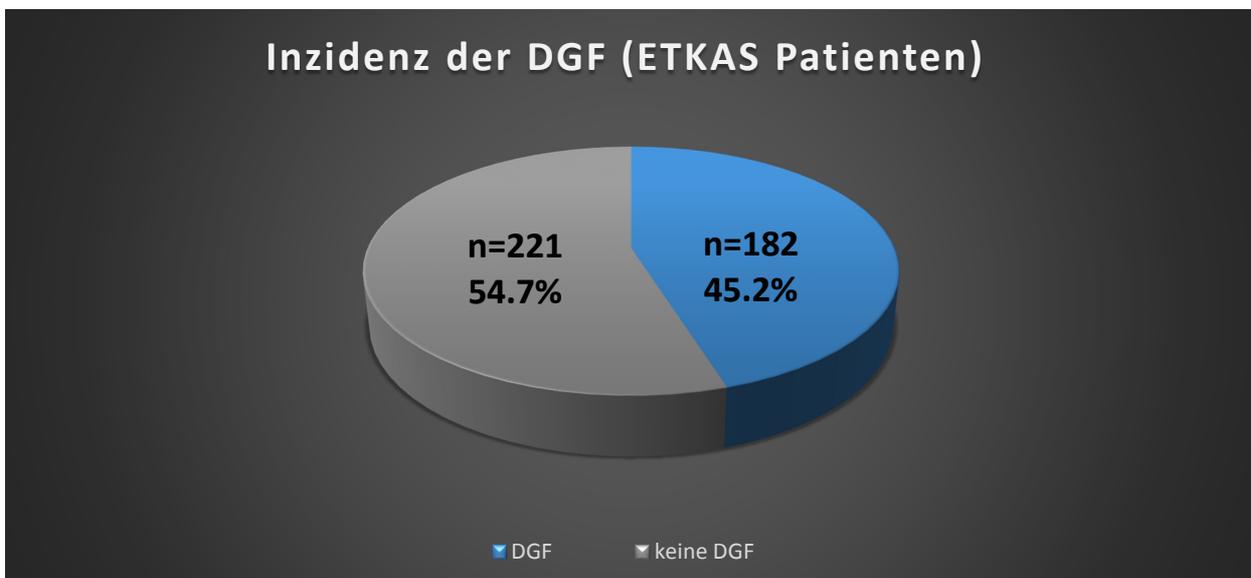
Abbildung 4: Inzidenz der DGF (Gesamtpopulation)



4.2.1.1 Inzidenz der DGF (ETKAS Patienten)

Von den 403 untersuchten ETKAS Patienten trat bei 182 Patienten eine DGF auf. Dies entspricht 45.2% der ETKAS Studienpopulation (Abbildung 5).

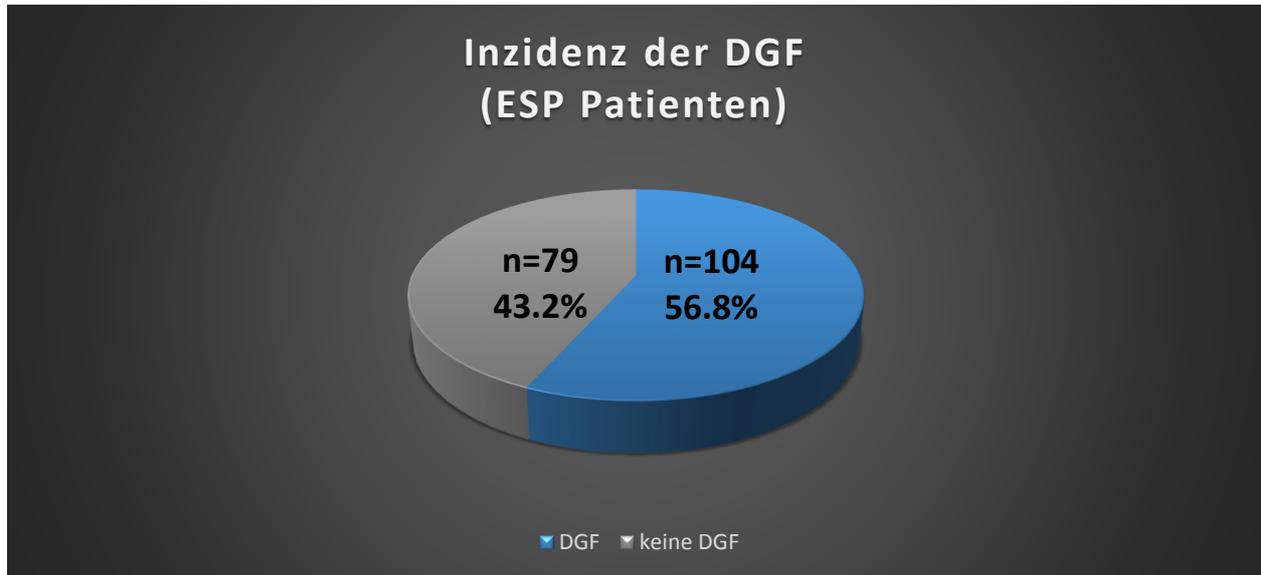
Abbildung 5: Inzidenz der DGF (ETKAS Patienten)



4.2.1.2 Inzidenz der DGF (ESP Patienten)

Von den 183 untersuchten ESP Patienten trat bei 104 Patienten eine DGF auf. Dies entspricht 56.8% der ESP Studienpopulation (Abbildung 6).

Abbildung 6: Inzidenz der DGF (ESP Patienten)



4.2.2 Inzidenz der Rejektionen

Die Studienpopulation wurde im Hinblick auf das Auftreten von Rejektionen (BPAR) untersucht. Dabei erfolgte eine Unterteilung in leichte und schwere Rejektionen. Zusätzlich erfolgte eine Unterteilung des Auswertungszeitraumes: es wurde das Auftreten von Rejektionen innerhalb der ersten Woche, das Auftreten von Rejektionen innerhalb des ersten Monats sowie das Auftreten von Rejektionen innerhalb des ersten Jahres nach der Nierentransplantation untersucht (Tabelle 17-19).

Tabelle 17: Rejektionen innerhalb der ersten Woche nach NTx (Gesamtpopulation)

Anzahl gesamt (n=586)	innerhalb der 1. Woche nach NTx
keine Rejektion	93.6% (n=549)
leichte Rejektion (=Banff I)	3.8% (n=22)
schwere Rejektion (\geq Banff II)	2.6% (n=15)

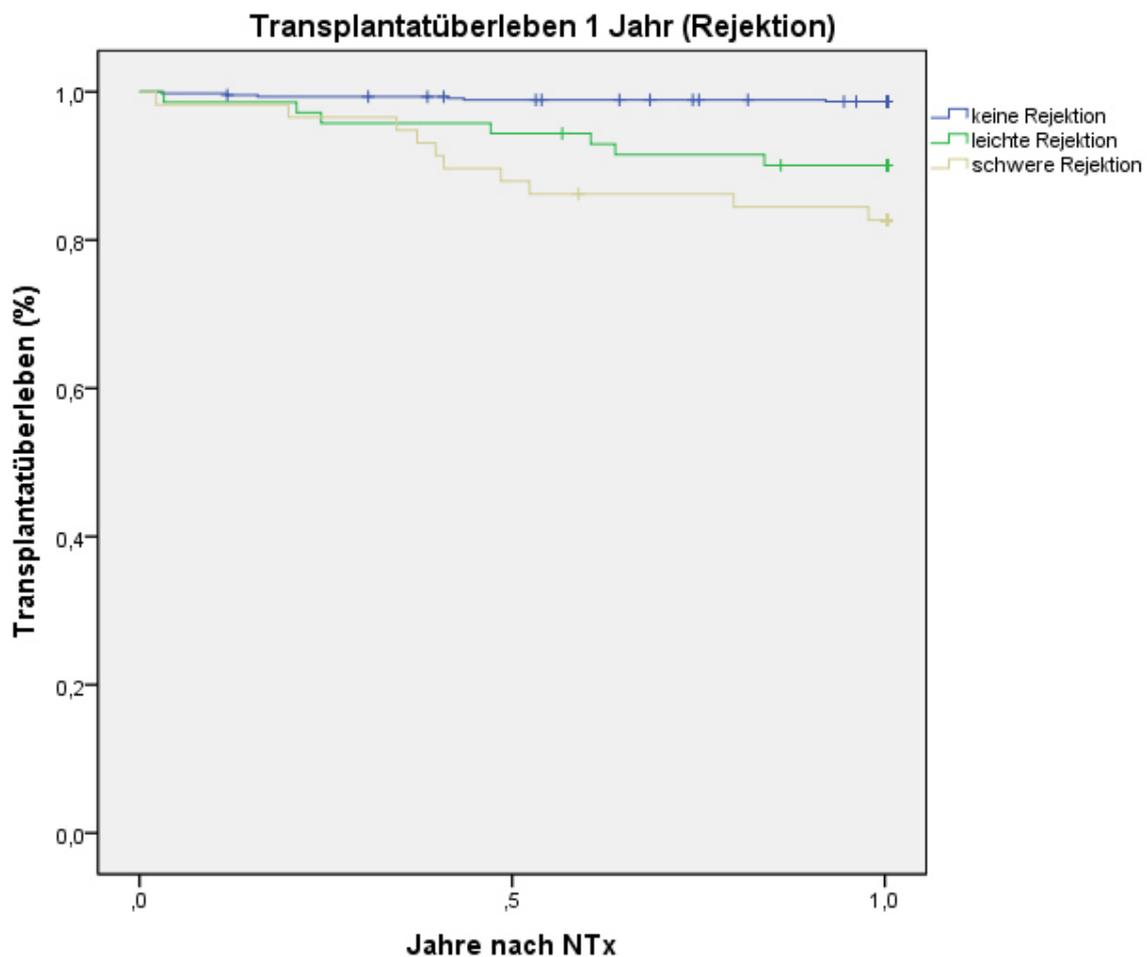
Tabelle 18: Rejektionen innerhalb des ersten Monats nach NTx (Gesamtpopulation)

Anzahl gesamt (n=586)	innerhalb des 1. Monats nach NTx
keine Rejektion	86.5% (n=507)
leichte Rejektion (=Banff I)	7.2% (n=42)
schwere Rejektion (\geq Banff II)	6.3% (n=37)

Tabelle 19: Rejektionen innerhalb des ersten Jahres nach NTx (Gesamtpopulation)

Anzahl gesamt (n=586)	innerhalb des 1. Jahres nach NTx
keine Rejektion	78.0% (n=457)
leichte Rejektion (=Banff I)	12.1% (n=71)
schwere Rejektion (\geq Banff II)	9.9% (n=58)

Abbildung 7: Transplantatüberleben und Rejektionen im ersten Jahr nach NTx (Gesamtpopulation, Kaplan-Meier-Analyse, censored for death)



Die Abbildung 7 veranschaulicht das Transplantatüberleben in Prozent im ersten Jahr nach NTx bei den Patienten ohne eine Rejektion, mit einer leichten Rejektion und mit einer schweren Rejektion. Das beste Transplantatüberleben hatten die Patienten ohne eine Rejektion (99.2%), gefolgt von den Patienten mit einer leichten Rejektion (92.8%). Das schlechteste Transplantatüberleben hatten die Patienten, die innerhalb des ersten Jahres nach NTx eine schwere Rejektion erlitten (82.8%).

4.2.3 Inzidenz der Infektionserkrankungen

Die Studienpopulation wurde bezüglich des Auftretens von Infektionserkrankungen im ersten Jahr nach NTx untersucht. Dabei erfolgte eine Einteilung der Infektionen nach leichten, mittelschweren und schweren Charakters (Tabelle 20).

Tabelle 20: Infektionserkrankungen im ersten Jahr nach NTx (Gesamtpopulation)

Schweregrad der Infektionen	Anzahl Infektionen	erkrankte Patienten
Gesamt	916	400 (68.3%)
Leicht	632 (69.0%)	332 (56.7 %)
Mittelschwer	220 (24.0%)	156 (26.6%)
Schwer	64 (7.0%)	52 (8.9%)

(Leichte Infektion: klin. symptomatischer Verlauf, keine/symptomatische/ambulante mikrobielle Therapie, $>37^{\circ}$ Körpertemperatur, klin. auffälliger Urinstatus ($>10^5$ Bakterien/ml), Leukozytenanzahl $>10000/\mu\text{l}$; **mittelschwere Infektion:** klin. symptomatischer Verlauf, stationäre Aufnahme bis 7 Tage oder Verlängerung der stationären Aufnahme; **schwere Infektion:** klin. symptomatischer Verlauf, stationäre Aufnahme länger als 7 Tage, Aufenthalt ITS, Tod)

4.3 Deskriptive Datenanalyse der Risikofaktoren für DGF

Folgende Untersuchungsgrößen (Alter des Empfängers, BMI des Empfängers, Alter des Spenders, Dauer der kalten Ischämiezeit, letzter gemessener Spender-Kreatininwert, HLA-Mismatches) werden in der Literatur häufig als mögliche Ursachen für das Auftreten einer DGF angegeben. Diese wurden in der vorliegenden Studie als Ursachen in Bezug auf die DGF untersucht und um weitere mögliche Ursachen (Empfängergeschlecht, OP-Dauer, Spendergeschlecht, Hypotensive Phasen in den letzten 24 Stunden vor Explantation und

Herzstillstand in den letzten 24 Stunden vor Explantation) ergänzt. Es erfolgte wiederum eine Unterteilung in empfängerbezogene und spenderbezogene Risikofaktoren (Tabelle 21 und 22).

4.3.1 Empfängerbezogene Risikofaktoren für DGF

Tabelle 21: Univariate Analyse der empfängerbezogenen Risikofaktoren für DGF (T-Test)

	DGF nein	DGF ja	Signifikanz
Anzahl	n=300	n=286	-
Geschlecht	♂ 59.0%, ♀ 41.0%	♂ 60.8%, ♀ 39,2%	p=0.650
Empfängeralter (Jahre)	52.0 (±13.2)	55.3 (±13.3)	p=0.002
BMI (kg/m ²)	25.2 (±4.3)	26.5 (±4.6)	p=0.001
OP-Dauer (Minuten)	234.2 (±59.1)	256.8 (±73.7)	p<0.001
MMA_broad	0.7 (±0.73)	0.9 (±0.8)	p=0.004
MMB_broad	0.9 (±0.8)	1.2 (±0.73)	p<0.001
MMDR_broad	0.8 (±0.74)	0.93 (±0.74)	p=0.023
MM_broad	2.4 (±1.8)	3.0 (±1.7)	p<0.001

4.3.2 Spenderbezogene Risikofaktoren für DGF

Tabelle 22: Univariate Analyse der spenderbezogenen Risikofaktoren für DGF (T-Test)

	DGF ja	DGF nein	Signifikanz
Geschlecht	42.7% ♀, 57.3% ♂	49.0% ♀, 51.0% ♂	p=0.124
Spenderalter (Jahre)	56.0 (±15.5)	52.8 (±16.1)	p=0.015
Spenderkreatininwert (mg/dl)	1.2 (±0.8)	0.97 (±0.61)	p<0.001
Kalte Ischämiezeit (Stunden)	12.6 (±5.7)	11.6 (±5.0)	p=0.018
Hypotensive Phasen in den letzten 24h vor Explantation	13.0% (n=41)	12.7% (n=40)	p=0.410
Herzstillstand in den letzten 24h vor Explantation	10.3% (n=37)	7.8% (n=28)	p=0.114

Die Auswertung der empfänger- und spenderbezogenen Risikofaktoren für DGF in der univariaten Analyse ergab einen signifikanten Zusammenhang der DGF mit dem Empfängeralter ($p=0.002$), dem BMI-Wert des Empfängers ($p=0.001$), der OP-Dauer ($p<0.001$), MMA_broad ($p=0.004$), MMB_broad ($p<0.001$), MMDR_broad ($p=0.023$) und MM_broad ($p<0.001$) sowie dem Spenderalter ($p=0.015$), dem Spenderkreatininwert ($p<0.001$) und der Dauer der kalten Ischämiezeit ($p=0.018$).

4.4 Multivariate Datenanalyse der Risikofaktoren für DGF

4.4.1 Empfängerbezogene Risikofaktoren

Tabelle 23: Multivariate Datenanalyse der empfängerbezogenen Risikofaktoren für DGF

Risikofaktoren	Signifikanz	Odds Ratio	95%- Konfidenzintervall
MM_broad	$p<0.001$	1.279	1.154-1.418
OP-Dauer (Minuten)	$p<0.001$	1.365	1.157-1.612
Empfängeralter (Jahre)	$p=0.012$	1.021	1.004-1.037

Die multivariate Analyse der empfängerbezogenen Risikofaktoren ergab, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen der DGF und dem MM_broad gesamt ($p<0.001$), dem Alter des Nierentransplantatempfängers ($p=0.012$) sowie der Länge der OP-Dauer ($p<0.001$) besteht (Tabelle 23).

4.4.2 Spenderbezogene Risikofaktoren

Tabelle 24: Multivariate Datenanalyse der spenderbezogenen Risikofaktoren für DGF

Risikofaktoren	Signifikanz	Odds Ratio	95%-Konfidenzintervall
kalte Ischämiezeit (Stunden)	$p=0.004$	1.053	1.017-1.090
Spender-Kreatininwert (mg/dl)	$p<0.001$	1.763	1.306-2.380

Bei der multivariaten Datenanalyse der spenderbezogenen Risikofaktoren ergab sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der DGF und der Dauer der kalten Ischämiezeit ($p=0.004$) sowie dem Spender-Kreatininwert ($p<0.001$).

4.5 Auswirkungen der DGF auf die 1-Jahres-Morbidität und das Langzeittransplantat- und Patientenüberleben

4.5.1 DGF und Infektionserkrankungen

Die nachfolgende Tabelle 25 zeigt den Zusammenhang der Häufigkeit und Schwere des Auftretens von Infektionen mit der DGF.

Tabelle 25: DGF und das Auftreten von Infektionserkrankungen (Gesamtpopulation, T-Test)

	DGF nein (n=300)	DGF ja (n=286)	Signifikanz
Erkrankte Patienten gesamt (n=400)	65.7% (n=197)	71.0% (n=203)	p=0.17
leicht (n=332)	56.7% (n=170)	56.6% (n=162)	p=1.00
mittelschwer (n= 155)	22.7% (n=68)	30.4% (n=87)	p=0.033
schwer (n=52)	4.3% (n=13)	13.6 % (n=39)	p<0.001

(Leichte Infektion: klin. symptomatischer Verlauf, keine/symptomatische/ambulante mikrobielle Therapie, $>37^{\circ}$ Körpertemperatur, klin. auffälliger Urinstatus ($>10^5$ Bakterien/ml), Leukozytenanzahl $>10000/\mu\text{l}$; **mittelschwere Infektion:** klin. symptomatischer Verlauf, stationäre Aufnahme bis 7 Tage oder Verlängerung der stationären Aufnahme; **schwere Infektion:** klin. symptomatischer Verlauf, stationäre Aufnahme länger als 7 Tage, Aufenthalt ITS, Tod)

Die Patienten mit einer DGF erlitten im ersten Jahr nach der Nierentransplantation signifikant häufiger mittelschwere (**p=0.033**) und schwere (**p<0.001**) Infektionen als die Patienten ohne eine DGF.

4.5.2 DGF und GFR

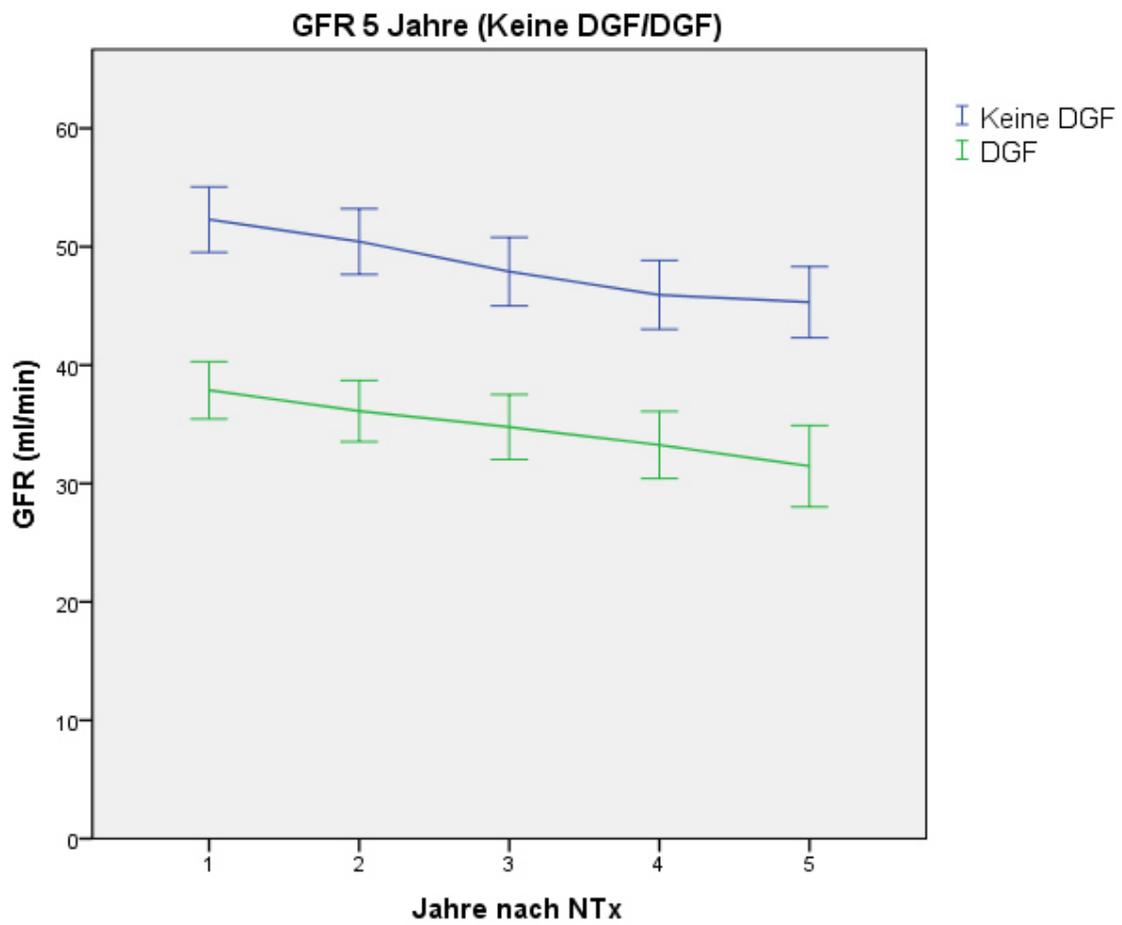
Der Zusammenhang zwischen der DGF und den Werten der GFR im ersten bis zum fünften Jahr nach der Nierentransplantation wird in der folgenden Tabelle 26 veranschaulicht.

Tabelle 26: Einfluss der DGF auf die GFR (ml/min) im ersten bis fünften Jahr nach NTx (T-Test, mit Imputation: GFR=0, wenn TPV)

Zeitraum nach NTx	DGF nein		DGF ja		Signifikanz
GFR 1 Jahr	52.3 (±23.8)	n=287	37.9 (±20.2)	n=270	p<0.001
GFR 2 Jahre	50.4 (±23.5)	n=278	36.1 (±20.9)	n=254	p<0.001
GFR 3 Jahre	47.9 (±23.6)	n=258	34.8 (±21.7)	n=242	p<0.001
GFR 4 Jahre	45.9 (±23.6)	n=253	33.3 (±21.8)	n=229	p<0.001
GFR 5 Jahre	45.3 (±23.2)	n=231	31.5 (±24.1)	n=190	p<0.001

Die Patienten mit einer DGF hatten im gesamten Untersuchungszeitraum (erstes bis fünftes Jahr nach NTx) eine signifikant niedrigere GFR hatten als Patienten ohne eine DGF (**p<0.001**). Die GFR von den Patienten mit einer DGF war im Vergleich mit den Patienten ohne eine DGF durchschnittlich über fünf Jahre postoperativ um 11.4ml/min reduziert. In Abbildung 8 werden die Ergebnisse dieser Untersuchung noch einmal grafisch dargestellt.

Abbildung 8: Verlauf der GFR über 5 Jahre nach NTx (DGF/keine DGF, mit Imputation: GFR=0, wenn TPV)



4.5.3 DGF und Rejektionen (Gesamtpopulation)

Die Tabellen 27-29 fassen die Ergebnisse der Untersuchung des Vorliegens von Rejektionen bei den Patienten der Gesamtpopulation mit einer DGF und ohne eine DGF zusammen. Es erfolgte eine Unterteilung des Auswertungszeitraumes: erste Woche, erster Monat und erstes Jahr nach der Nierentransplantation.

Tabelle 27: DGF und Rejektionen in der ersten Woche nach NTx (Gesamtpopulation, T-Test)

1. Woche nach NTx	DGF (n=286)	keine DGF (n=300)	Signifikanz
Rejektionen gesamt (n=37)	10.5% (n=30)	2.3% (n=7)	p<0.001

Tabelle 28: DGF und Rejektionen im ersten Monat nach NTx (Gesamtpopulation, T-Test)

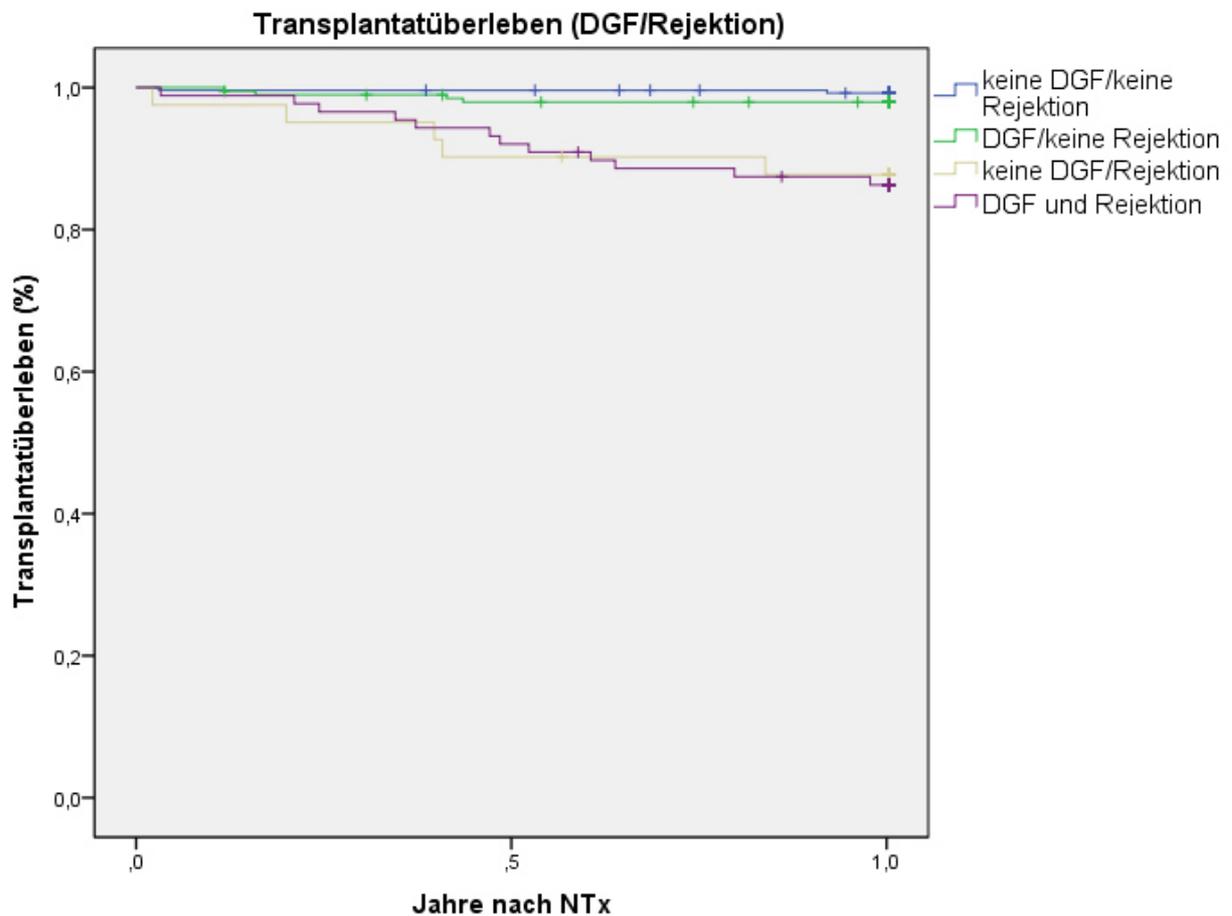
1. Monat nach NTx	DGF (n=286)	keine DGF (n=300)	Signifikanz
Rejektionen gesamt (n=79)	21.3% (n=61)	6.0% (n=18)	p<0.001

Tabelle 29: DGF und Rejektionen im ersten Jahr nach NTx (Gesamtpopulation, T-Test)

1. Jahr nach NTx	DGF (n=286)	keine DGF (n=300)	Signifikanz
Rejektionen gesamt (n=129)	30.8% (n=88)	13.7% (n=41)	p<0.001
leichte Rejektionen (n=71)	14.3% (n=41)	10.0% (n=30)	p=0.128
schwere Rejektionen (n=58)	16.4% (n=47)	3.7% (n=11)	p<0.001

Die Patienten der Gesamtpopulation mit einer DGF erlitten innerhalb der ersten Woche und innerhalb des ersten Monats nach NTx signifikant mehr Rejektionen (**p<0.001**) als die Patienten ohne eine DGF. Bei den Patienten mit einer DGF wurden zudem eine signifikant erhöhte Gesamtanzahl (**p<0.001**) sowie mehr schwere Rejektionen (**p<0.001**) innerhalb des ersten Jahres nach NTx verzeichnet.

Abbildung 9: 1-Jahres-Transplantatüberleben (Gesamtpopulation, DGF/Rejektion, Kaplan-Meier-Analyse, censored for death)



Die Abbildung 9 macht deutlich, dass das 1-Jahres-Transplantatüberleben bei der Gesamtpopulation in der Patientengruppe ohne eine DGF und ohne eine Rejektion am besten war (99.2%). Darauf folgten die Patienten mit einer DGF und ohne eine Rejektion (98.0%) sowie die Patienten ohne eine DGF und mit einer Rejektion (87.8%). Das schlechteste 1-Jahres-Transplantatüberleben hatten die Patienten, die sowohl eine DGF als auch eine Rejektion hatten (84.4%).

4.5.3.1 DGF und Rejektionen (ETKAS Patienten)

Die Tabellen 30-32 fassen die Ergebnisse der Untersuchung des Vorliegens von Rejektionen innerhalb der ersten Woche, des ersten Monats und des ersten Jahres bei den ETKAS Patienten mit und ohne eine DGF zusammen.

Tabelle 30: DGF und Rejektionen in der ersten Woche nach NTx (ETKAS Patienten, T-Test)

1. Woche nach NTx	DGF (n=184)	keine DGF (n=222)	Signifikanz
Rejektionen gesamt (n=20)	8.7% (n=16)	1.8% (n=4)	p=0.002

Tabelle 31: DGF und Rejektionen im ersten Monat nach NTx (ETKAS Patienten, T-Test)

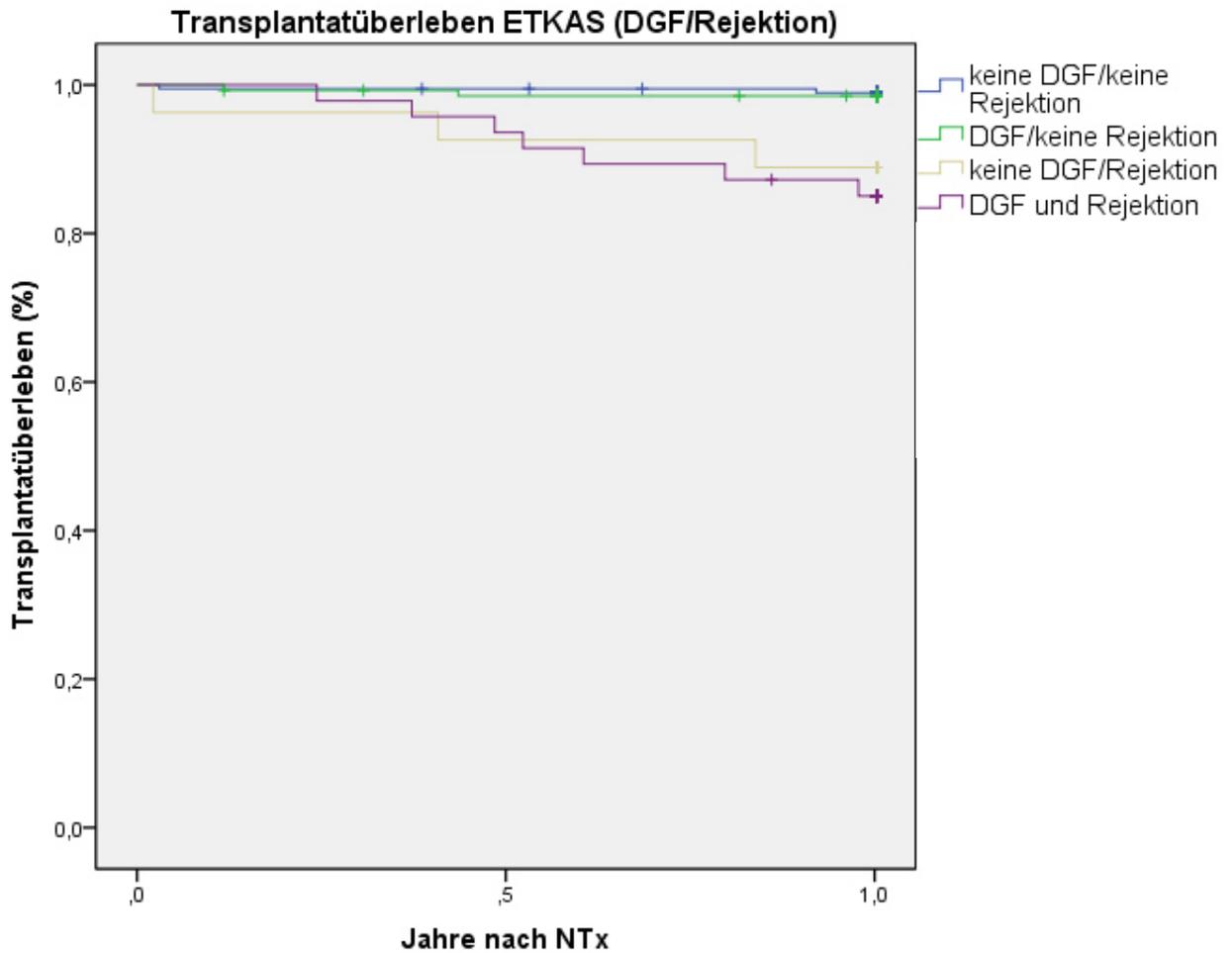
1. Monat nach NTx	DGF (n=184)	keine DGF (n=222)	Signifikanz
Rejektionen gesamt (n=49)	20.1% (n=37)	5.4% (n=12)	p<0.001

Tabelle 32: DGF und Rejektionen im ersten Jahr nach NTx (ETKAS Patienten, T-Test)

1. Jahr nach NTx	DGF (n=184)	keine DGF (n=222)	Signifikanz
Rejektionen gesamt (n=74)	25.5% (n=47)	12.2% (n=27)	p=0.001

Die Auswertung der Daten ergab, dass die ETKAS Patienten mit einer DGF verglichen mit den ETKAS Patienten ohne eine DGF signifikant mehr Rejektionen innerhalb der ersten Woche (**p=0.002**), innerhalb des ersten Monats (**p<0.001**) sowie innerhalb des ersten Jahres (**p=0.001**) nach der NTx hatten.

Abbildung 10: 1-Jahres-Transplantatüberleben (ETKAS Patienten, DGF/Rejektion, Kaplan-Meier-Analyse, censored for death)



Innerhalb der ETKAS Patientengruppe war das 1-Jahres-Transplantatüberleben bei den Patienten ohne eine DGF und ohne eine Rejektion (99.0%) vergleichbar mit dem 1-Jahres-Transplantatüberleben der Patienten mit einer DGF und ohne eine Rejektion (98.5%). Darauf folgten die ETKAS Patienten ohne eine DGF aber mit einer Rejektion (88.9%). Das schlechteste 1-Jahres-Transplantatüberleben innerhalb der ETKAS Patientengruppen hatten die Patienten sowohl mit einer DGF als auch mit einer Rejektion (85.1%).

4.5.3.2 DGF und Rejektionen (ESP-Patienten)

Die Tabellen 33-35 fassen die Ergebnisse der Untersuchung des Vorliegens von Rejektionen innerhalb der ersten Woche, des ersten Monats und des ersten Jahres bei den ESP Patienten mit und ohne eine DGF zusammen.

Tabelle 33: DGF und Rejektionen in der ersten Woche nach NTx (ESP Patienten, T-Test)

1. Woche nach NTx	DGF (n=102)	keine DGF (n=78)	Signifikanz
Rejektionen gesamt (n=17)	13.7% (n=14)	3.8% (n=3)	p=0.037

Tabelle 34: DGF und Rejektionen im ersten Monat nach NTx (ESP Patienten, T-Test)

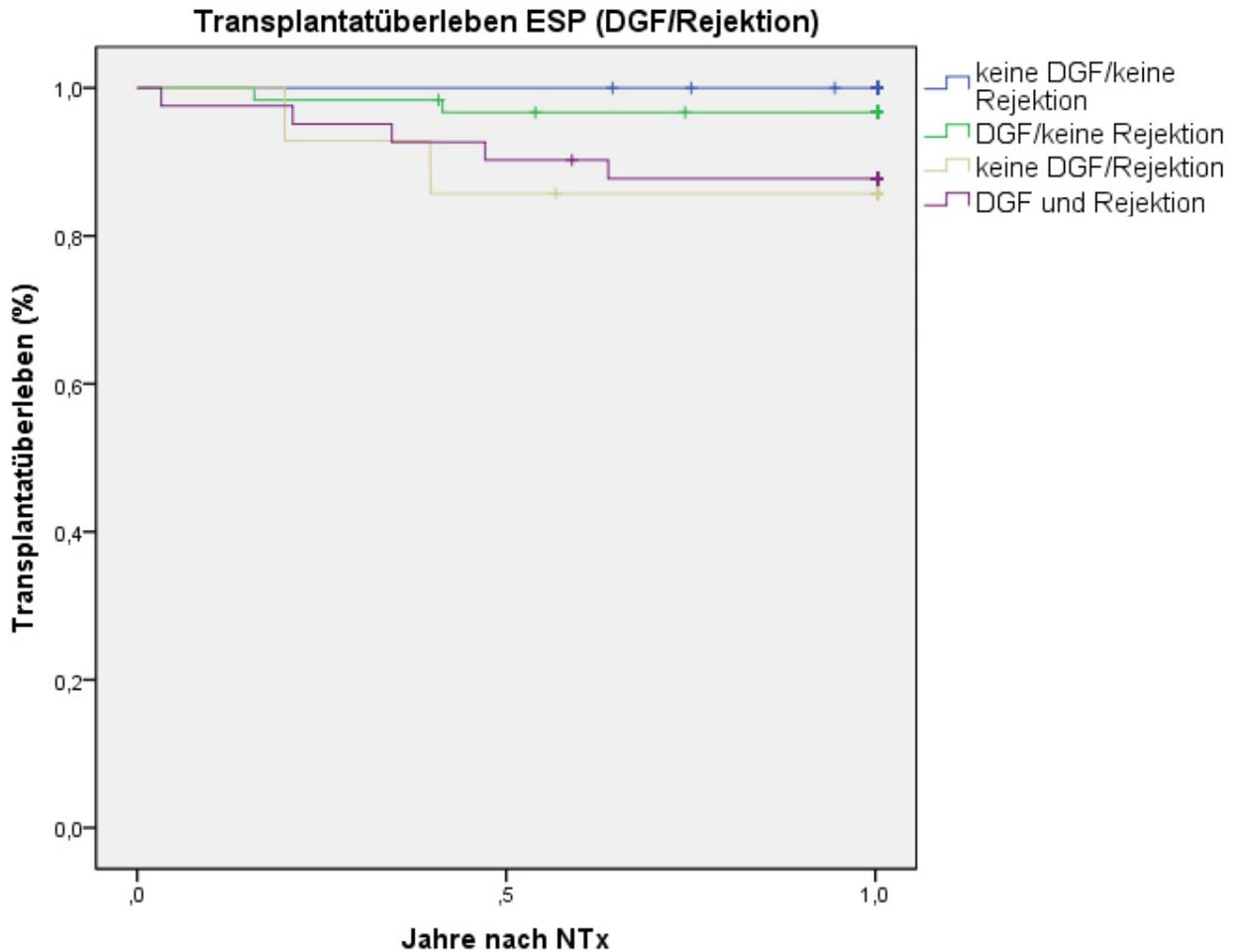
1. Monat nach NTx	DGF (n=102)	keine DGF (n=78)	Signifikanz
Rejektionen gesamt (n=30)	23.5% (n=24)	7.7% (n=6)	p=0.005

Tabelle 35: DGF und Rejektionen im ersten Jahr nach NTx (ESP Patienten, T-Test)

1. Jahr nach NTx	DGF (n=102)	keine DGF (n=78)	Signifikanz
Rejektionen gesamt (n=55)	40.2% (n=41)	17.9% (n=14)	p=0.002

Auch innerhalb der ESP Patientengruppe wurde signifikant mehr Rejektionen innerhalb der ersten Woche (**p=0.037**), innerhalb des ersten Monats (**p=0.005**) und innerhalb des ersten Jahres (**p=0.002**) nach der NTx verzeichnet.

Abbildung 11: 1-Jahres-Transplantatüberleben (ESP Patienten, DGF/Rejektion, Kaplan-Meier-Analyse, censored for death)



Die Abbildung 11 macht deutlich, dass das 1-Jahres-Patientenüberleben bei den ESP Patienten ohne eine DGF und ohne eine Rejektion am besten war (100%). Darauf folgten die Patienten mit einer DGF und ohne eine Rejektion (96.7%) sowie die Patienten mit einer DGF und einer Rejektion (87.8%). Das schlechteste 1-Jahres-Transplantatüberleben hatten die ESP Patienten ohne eine DGF aber mit einer Rejektion (85.7%).

4.5.3.3 Datenanalyse der Risikofaktoren für Rejektionen

Es erfolgte eine univariate sowie eine multivariate Datenanalyse der möglichen spender- und empfängerbezogenen Risikofaktoren für das Erleiden einer Rejektion. Die nachfolgenden Tabellen 36 und 37 fassen die Ergebnisse zusammen.

4.5.3.3.1 Univariate Datenanalyse

Tabelle 36: Univariate Datenanalyse der Risikofaktoren für Rejektionen

Risikofaktoren Rejektion	Signifikanz	Odds Ratio	95%-Konfidenzintervall
kalte Ischämiezeit (Stunden)	p=0.106	1.027	0.994-1.061
Spender-Kreatininwert (mg/dl)	p=0.505	1.078	0.865-1.342
Anzahl der Mismatches	p<0.001	1.439	1.169-1.297
OP-Dauer (Minuten)	p=0.160	1.121	0.956-1.315
Empfängeralter (Jahre)	p=0.862	0.999	0.986-1.012
Spenderalter (Jahre)	p=0.067	1.011	0.999-1.022
DGF	p<0.001	4.679	3.173-6.901

Die univariate Datenanalyse ergab, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen Rejektionen und der Anzahl der Mismatches (**p<0.001**) sowie dem Auftreten einer DGF (**p<0.001**) besteht.

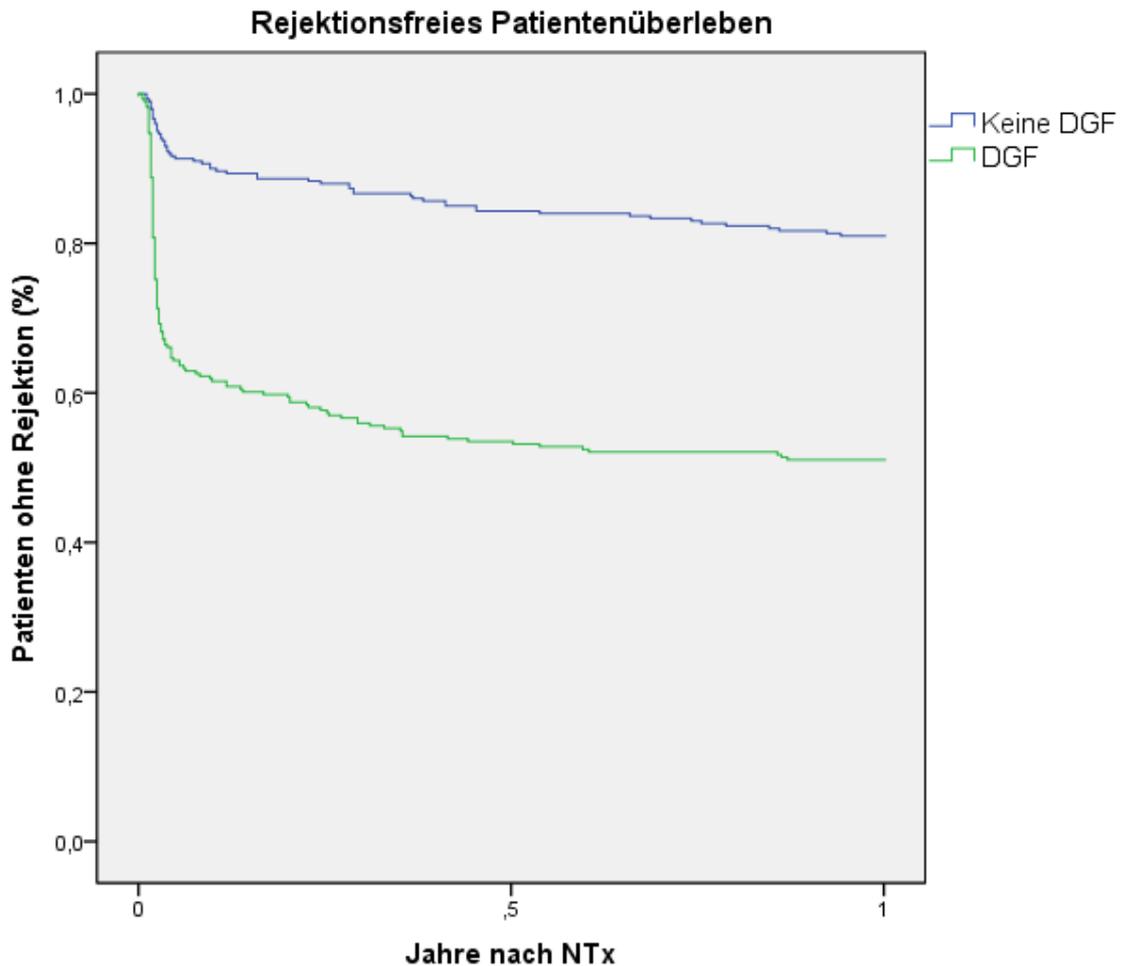
4.5.3.3.2 Multivariate Datenanalyse

Tabelle 37: Multivariate Datenanalyse der Risikofaktoren für Rejektionen (beinhaltet keine Signifikanz bei kalter Ischämiezeit, Spender-Kreatininwert, OP-Dauer, Empfängeralter, Spenderalter)

Risikofaktoren Rejektion multivariat	Signifikanz	Odds Ratio	95%-Konfidenzintervall
kalte Ischämiezeit	p=0.021	1.045	1.007-1.085
Mismatches	p<0.001	1.376	1.205-1.572
Empfängeralter	p=0.011	0.979	0.963-0.995
DGF	p<0.001	4.488	2.933-6.869

Die multivariate Datenanalyse der Risikofaktoren ergab, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen Rejektionen und der kalten Ischämiezeit (**p=0.021**), der Anzahl der Mismatches (**p<0.001**), dem Empfängeralter (**p=0.011**) sowie der DGF (**p<0.001**) besteht.

Abbildung 12: Rejektionsfreies Patientenüberleben im ersten Jahr nach NTx (DGF/keine DGF)



In der Abbildung 12 ist das rejektionsfreie Patientenüberleben über ein Jahr nach der NTx dargestellt. Ersichtlich sind die Prozentzahl und der Zeitpunkt der BPAR im Vergleich der Patienten mit einer DGF und ohne eine DGF. Innerhalb des ersten Monats nach NTx wurden vermehrt Rejektionen bei den Patienten mit einer DGF verzeichnet. Das rejektionsfreie 1-Jahres-Patientenüberleben bei den Patienten mit einer DGF betrug 51.0% verglichen mit dem rejektionsfreien 1-Jahres-Patientenüberleben der Patienten ohne eine DGF (81.0%).

4.5.4 DGF und Krankenhausaufenthalt bei NTx (Gesamtpopulation)

Die Patientenpopulation wurde im Hinblick auf die Länge des Krankenhausaufenthaltes zum Zeitpunkt der Nierentransplantation untersucht (Tabelle 38-40). Dabei kam es zu folgenden Ergebnissen:

Tabelle 38: Länge des Krankenhausaufenthaltes der Gesamtpopulation (DGF/keine DGF, T-Test)

Gesamtpopulation	DGF (n=286)	keine DGF (n=300)	Signifikanz
Krankenhausaufenthalt bei NTx (Tage)	29.2 (±18.7)	18.5 (±11.1)	p<0.001

4.5.4.1 DGF und Krankenhausaufenthalt bei NTx (ETKAS Patienten)

Tabelle 39: Länge des Krankenhausaufenthaltes bei NTx der ETKAS Patienten (DGF/keine DGF, T-Test)

ETKAS-Patienten	DGF (n=184)	keine DGF (n=219)	Signifikanz
Krankenhausaufenthalt bei NTx (Tage)	28.7 (±17.3)	18.3 (±11.6)	p<0.001

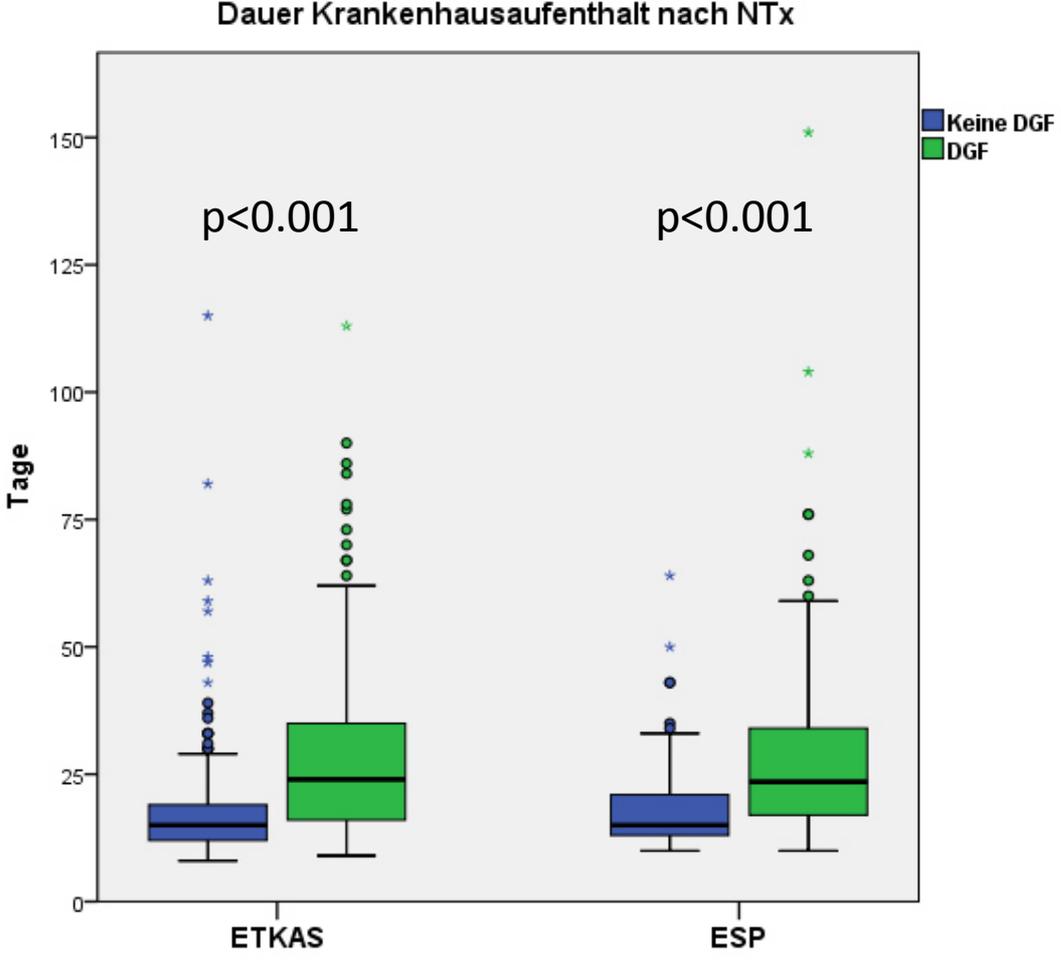
4.5.4.2 DGF und Krankenhausaufenthalt bei NTx (ESP Patienten)

Tabelle 40: Länge des Krankenhausaufenthaltes bei NTx der ESP Patienten (DGF/keine DGF, T-Test)

ESP-Patienten	DGF (n=102)	keine DGF (n=78)	Signifikanz
Krankenhausaufenthalt bei NTx (Tage)	30.1 (±21.2)	18.9 (±9.5)	p<0.001

Sowohl die Patienten der Gesamtpopulation als auch die ETKAS und ESP Patienten mit einer DGF hatten zum Zeitpunkt der Nierentransplantation einen signifikant verlängerten Krankenhausaufenthalt (Gesamtpopulation: **p<0.001**, ETKAS Patienten: **p<0.001**, ESP Patienten: **p<0.001**). Die nachfolgende Abbildung 13 veranschaulicht den Vergleich der Länge des Krankenhausaufenthaltes zwischen den ETKAS und ESP Patienten.

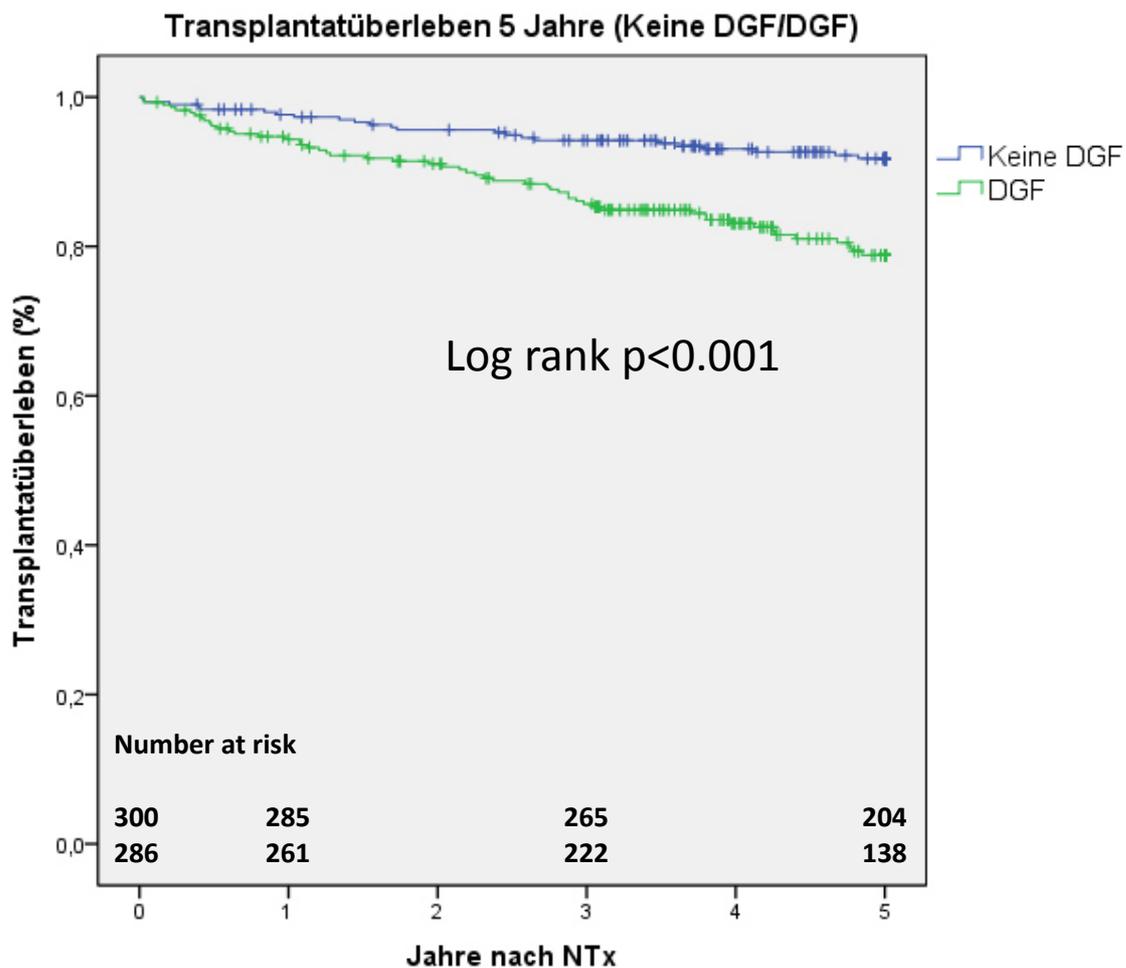
Abbildung 13: Länge des Krankenhausaufenthaltes bei NTx: Vergleich ETKAS/ESP-Patienten (keine DGF/DGF, Boxplot)



4.5.5 DGF und Transplantatüberleben (Gesamtpopulation)

In der vorliegenden Studie wurden die Auswirkungen der DGF auf das Transplantatüberleben in den ersten fünf Jahren nach der Nierentransplantation untersucht (Abbildung 14).

Abbildung 14: 5-Jahres-Transplantatüberleben der Gesamtpopulation (DGF/keine DGF, Kaplan-Meier-Analyse, censored for death)



Es wird ersichtlich, dass das Transplantatüberleben innerhalb der Gesamtpopulation bei den Patienten mit einer DGF (81.5%) verglichen mit den Patienten ohne eine DGF (92.3%) über einen Zeitraum von fünf Jahren nach der Nierentransplantation signifikant verringert war ($p<0.001$).

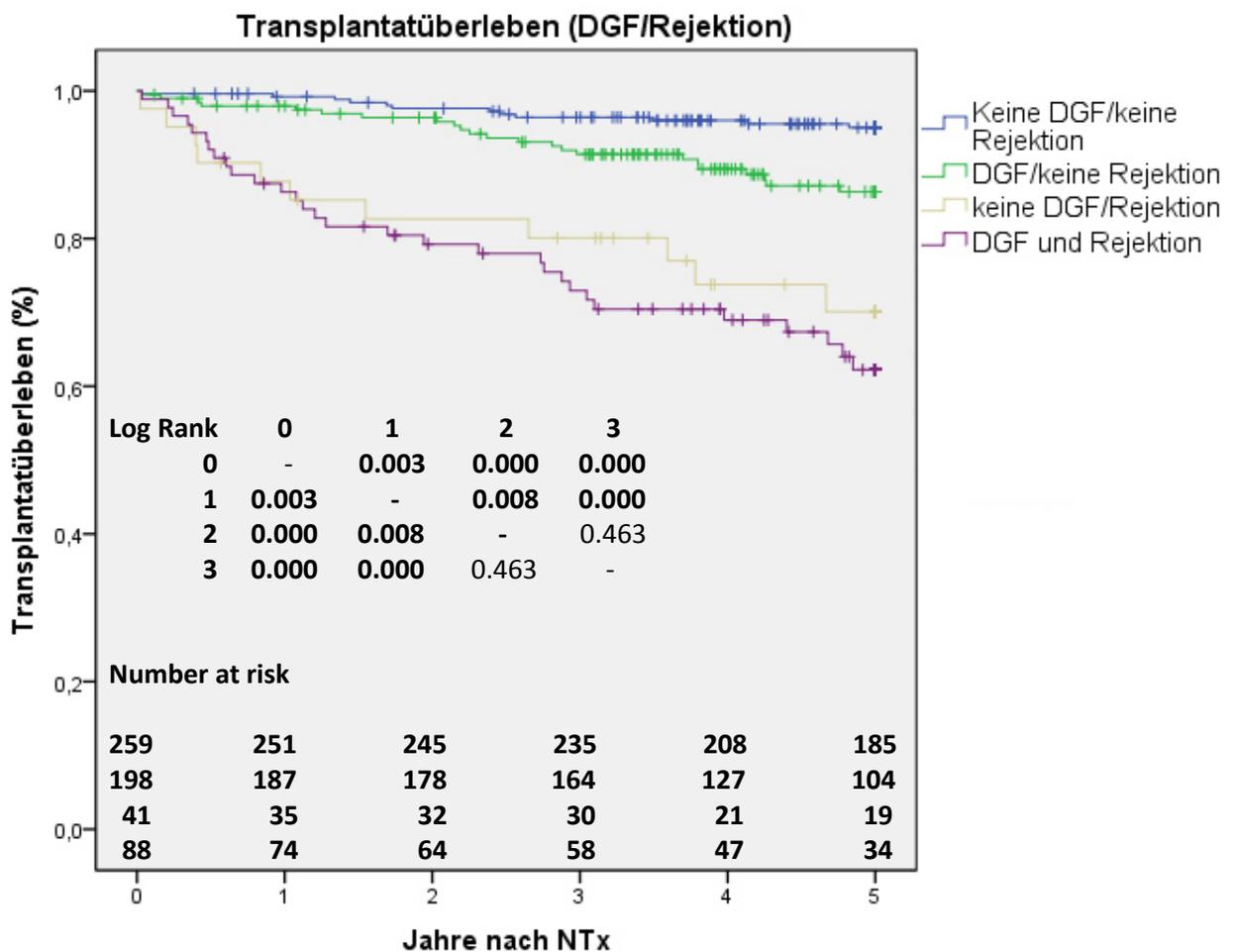
Die nachfolgende Tabelle 41 zeigt die Anzahl der Patienten der Gesamtpopulation, bei denen innerhalb des ersten bis fünften Jahres nach der Nierentransplantation ein Transplantatversagen auftrat.

Tabelle 41: Transplantatversagen der Gesamtpopulation im ersten bis fünften Jahr nach NTx

Anzahl gesamt (n=586)	TPV gesamt (n=77)
1. Jahr (n=547)	4.2%, n=23
2. Jahr (n=519)	2.9%, n=15
3. Jahr (n=487)	3.7%, n=18
4. Jahr (n=402)	2.2%, n=9
5. Jahr (n=342)	3.5%, n=12

Der Vergleich des 5-Jahres-Transplantatüberlebens bei den Patienten mit einer DGF und ohne eine DGF sowie mit einer Rejektion und ohne eine Rejektion wird in Abbildung 15 dargestellt.

Abbildung 15: 5-Jahres-Transplantatüberleben (DGF/keine DGF, Rejektion/keine Rejektion, Kaplan-Meier-Analyse, censored for death)



(Zur Erläuterung: 0-ETKAS keine DGF, 1-ETKAS mit DGF, 2-ESP keine DGF, 3-ESP mit DGF)

Die Abbildung 15 sowie die Tabelle 42 machen deutlich, dass das 5-Jahres-Transplantatüberleben bei den Patienten ohne eine DGF und ohne eine Rejektion am besten war (95.8%). Darauf folgten die Patienten mit einer DGF und ohne eine Rejektion (88.4%) sowie die Patienten ohne eine DGF und mit einer Rejektion (73.2%). Das schlechteste 5-Jahres-Transplantatüberleben hatten die Patienten mit einer DGF und mit einer Rejektion (65.9%).

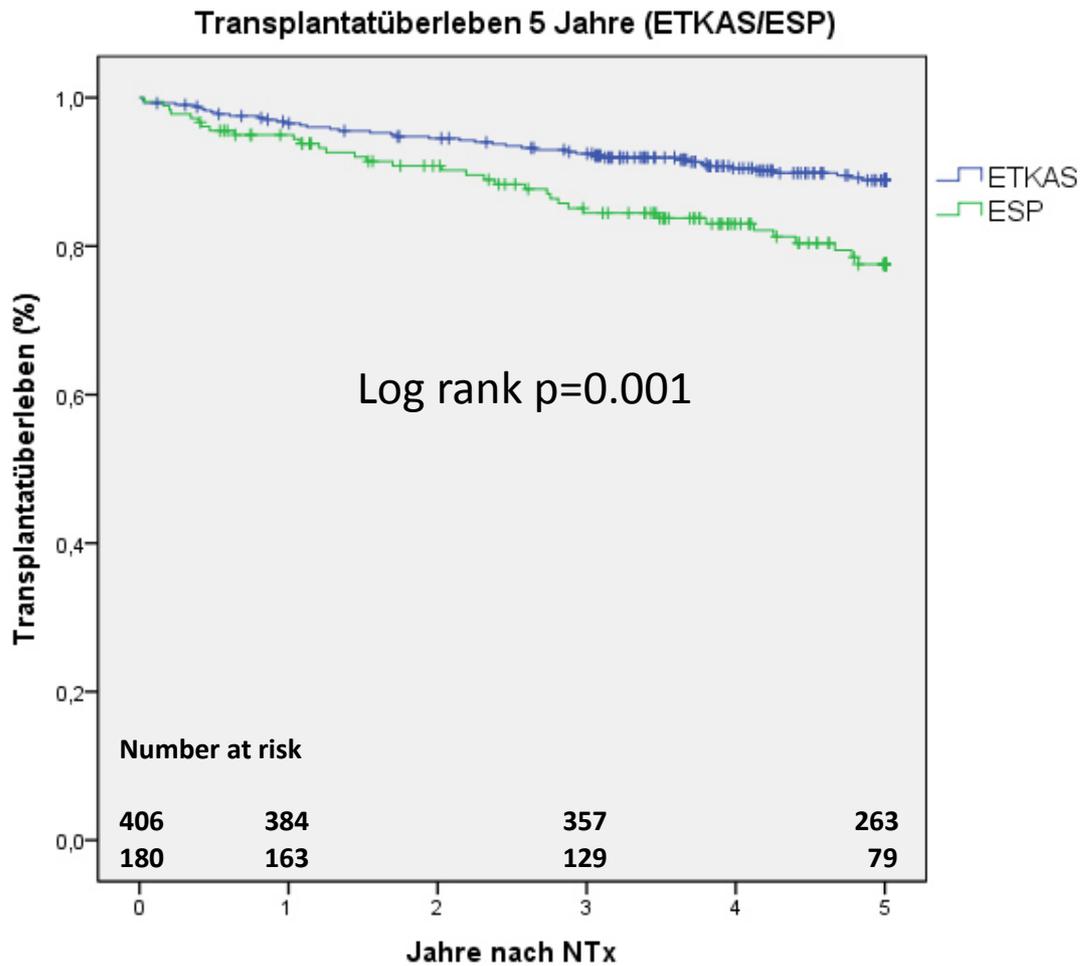
Tabelle 42: Transplantatüberleben erstes bis fünftes Jahr nach NTx (DGF/keine DGF, Rejektion/keine Rejektion)

	Transplantatüberleben (in Prozent)
keine DGF/keine Rejektion	95,8%
DGF/keine Rejektion	88,4%
keine DGF/Rejektion	73,2%
DGF/Rejektion	65,9%

4.5.6 Transplantatüberleben Vergleich ETKAS/ESP

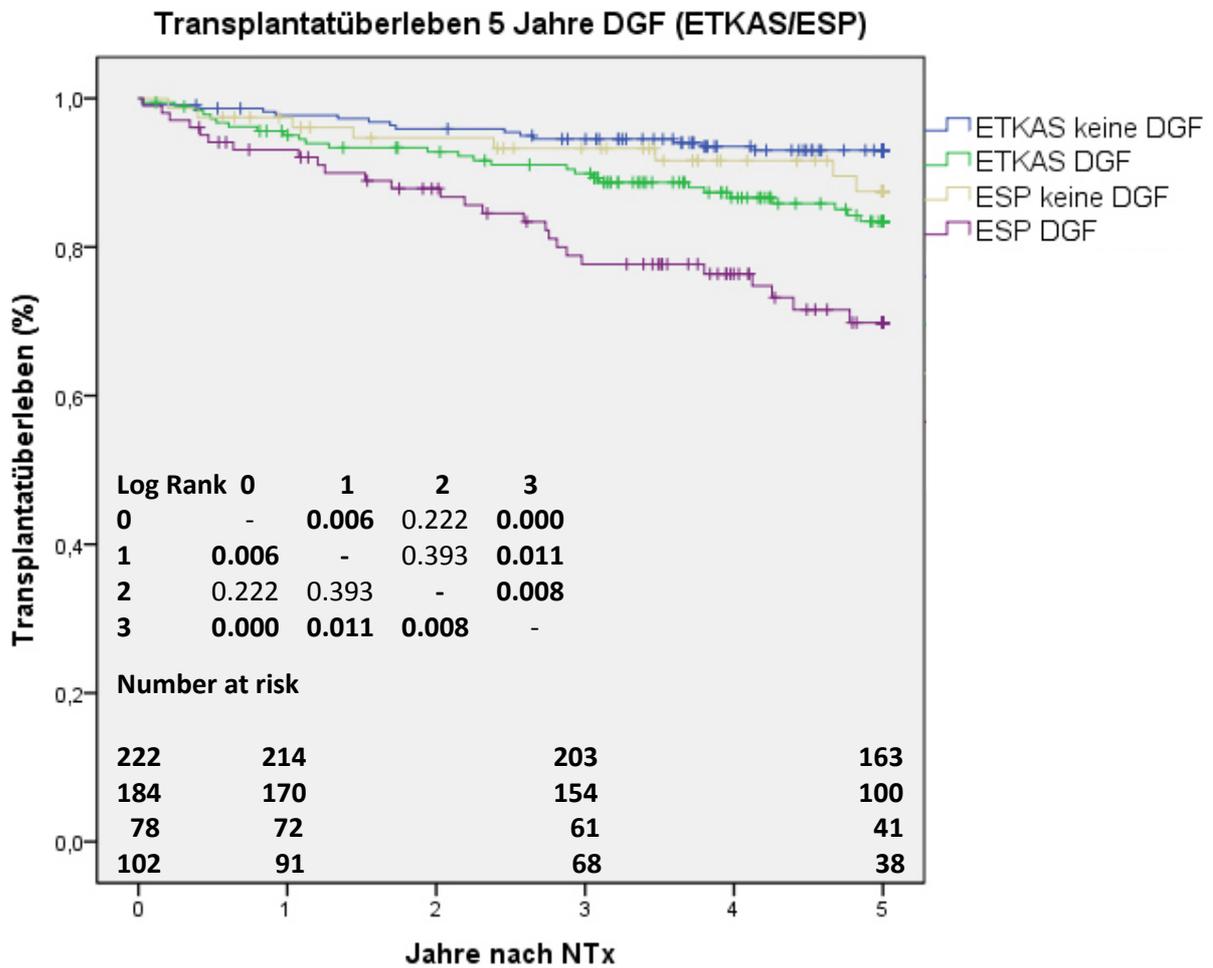
Die Abbildung 16 veranschaulicht den direkten Vergleich des 5-Jahres-Transplantatüberlebens der ETKAS und ESP Patienten.

Abbildung 16: Vergleich des 5-Jahres-Transplantatüberlebens von ETKAS/ESP-Patienten (Kaplan-Meier-Analyse, censored for death)



Das 5-Jahres-Transplantatüberleben war bei den ESP-Patienten (81.1%) verglichen mit dem 5-Jahres-Transplantatüberleben der ETKAS Patienten (89.7%) signifikant verkürzt ($p=0.001$).

Abbildung 17: Vergleich des 5-Jahres-Transplantatüberlebens der ETKAS- und ESP-Patienten (DGF/keine DGF, Kaplan-Meier-Analyse, censored for death)



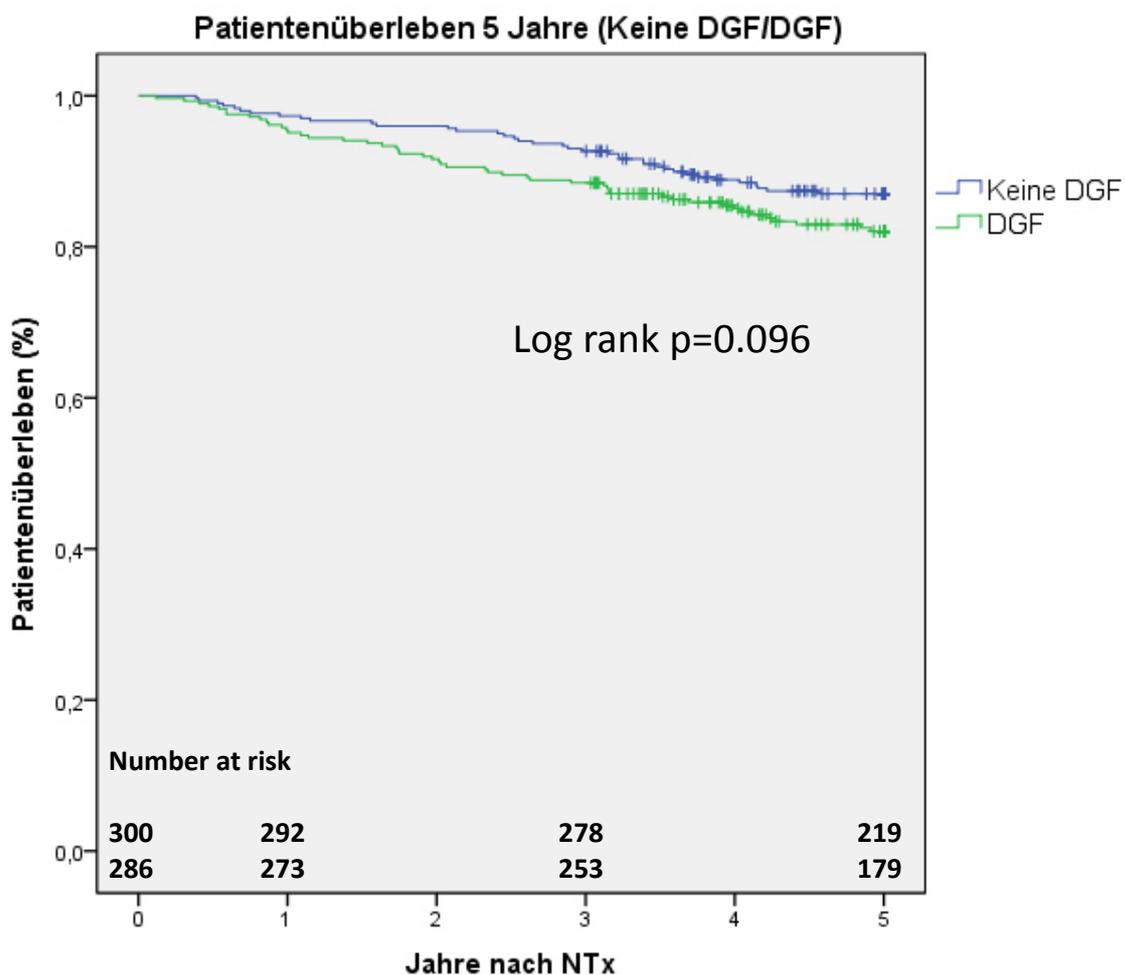
(Zur Erläuterung: 0-ETKAS keine DGF, 1-ETKAS mit DGF, 2-ESP keine DGF, 3-ESP mit DGF)

Die ETKAS Patienten ohne eine DGF konnten das beste 5-Jahres-Transplantatüberleben aufweisen (93.2%). Darauf folgen die ESP Patienten ohne eine DGF (89.7%) sowie die ETKAS Patienten mit einer DGF (85.3%). Das schlechteste 5-Jahres-Transplantatüberleben hatten die ESP Patienten mit einer DGF (74.5%, Abbildung 17).

4.5.7 DGF und Patientenüberleben (Gesamtpopulation)

Die Abbildung 18 zeigt den Vergleich des 5-Jahres-Patientenüberlebens der Gesamtpopulation (DGF/keine DGF). Es gab keine signifikante Verschlechterung des 5-Jahres-Patientenüberlebens ($p=0.096$) bei den Patienten mit einer DGF (82.9%) verglichen mit den Patienten ohne eine DGF (87.3%).

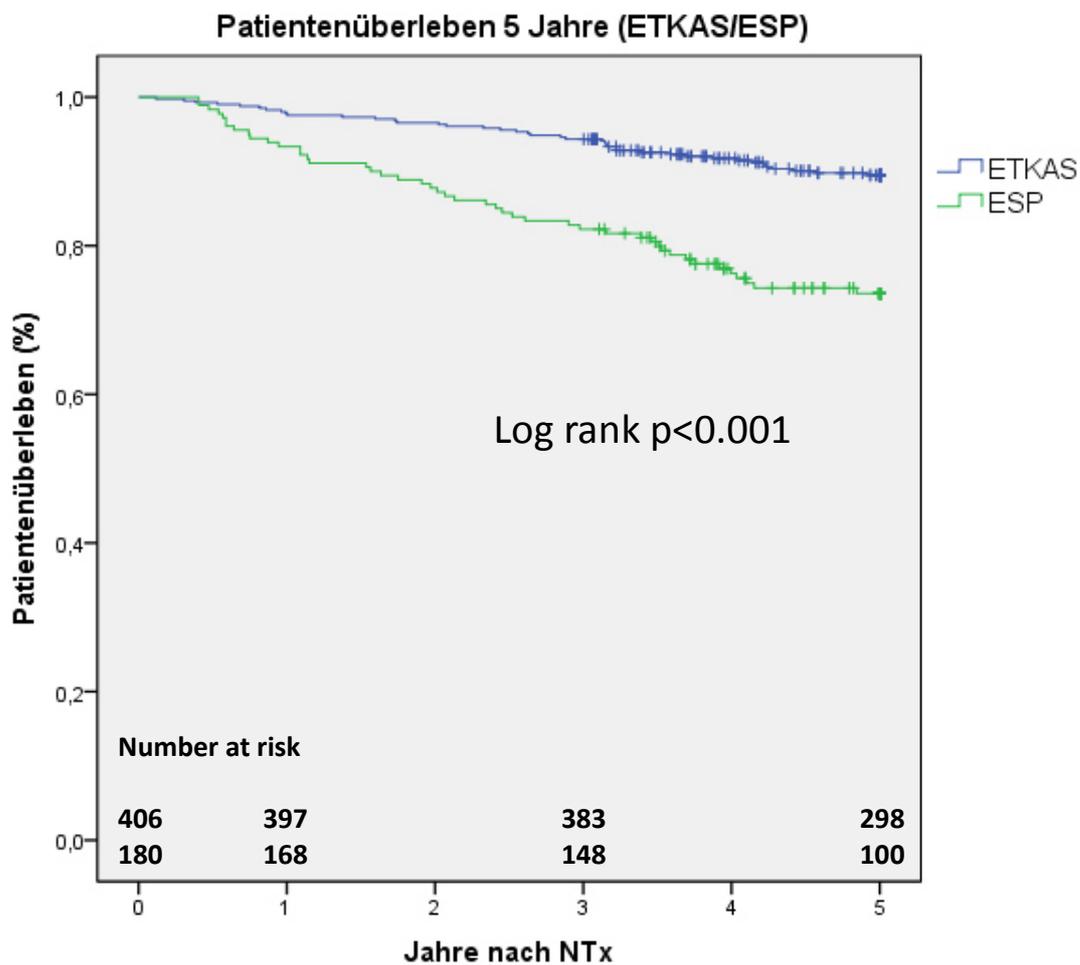
Abbildung 18: 5-Jahres-Patientenüberleben der Gesamtpopulation (DGF/keine DGF, Kaplan-Meier-Analyse, censored for lost-to-follow-up)



4.5.8 Patientenüberleben Vergleich ETKAS/ESP

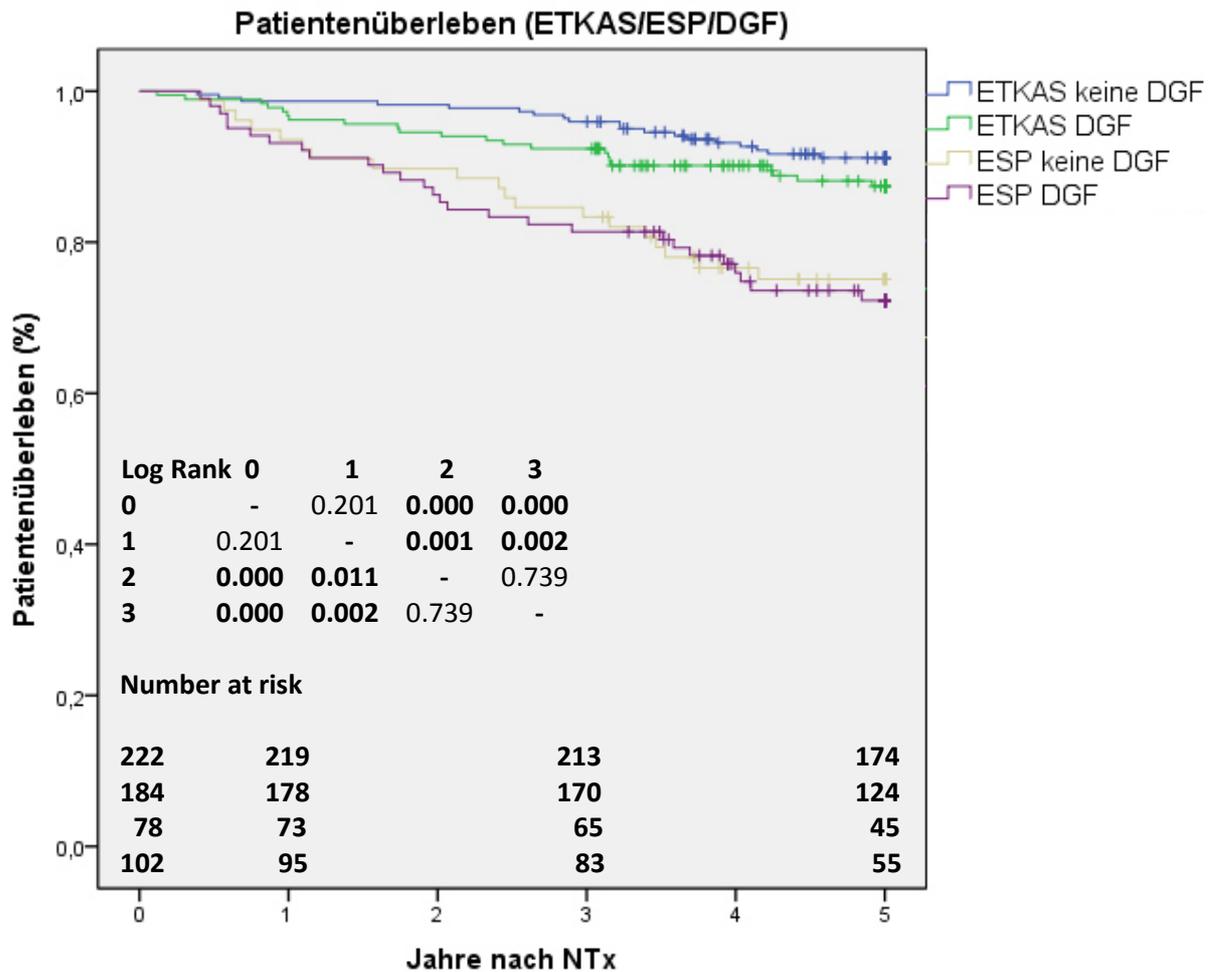
Die Abbildung 19 zeigt den Vergleich des 5-Jahres-Patientenüberlebens der ETKAS und ESP Patienten. Bei den ESP Patienten war das 5-Jahres-Patientenüberleben (74.4%) verglichen mit dem 5-Jahres-Patientenüberleben der ETKAS Patienten (89.9%) signifikant verschlechtert ($p < 0.001$).

Abbildung 19: 5-Jahres-Patientenüberleben Vergleich ETKAS/ESP (Kaplan-Meier-Analyse, censored for lost-to-follow-up)



Die nachfolgende Abbildung 20 veranschaulicht den Vergleich des 5-Jahres-Patientenüberlebens der ETKAS und ESP Patienten (DGF/keine DGF).

Abbildung 20: Vergleich 5-Jahres-Patientenüberleben der ETKAS- und ESP-Patienten (DGF/keine DGF, Kaplan-Meier-Analyse, censored for lost-to-follow-up)



(Zur Erläuterung: 0-ETKAS keine DGF, 1-ETKAS mit DGF, 2-ESP keine DGF, 3-ESP mit DGF)

Die ETKAS Patienten ohne eine DGF hatten das beste Patientenüberleben über fünf Jahre nach der Nierentransplantation (91.4%). Darauf folgten die ETKAS Patienten mit einer DGF (88.0%) und die ESP Patienten ohne eine DGF (75.6%). Die ESP Patienten mit einer DGF hatten das schlechteste 5-Jahres-Patientenüberleben (73.5%, Abbildung 20).

Die nachfolgende Tabelle 43 gibt einen Überblick über die Häufigkeit von verstorbenen Patienten im Vergleich der Gesamtpopulation mit den ETKAS und ESP Patienten innerhalb der ersten fünf Jahre nach der Nierentransplantation.

Tabelle 43: Vergleich Tod erstes bis fünftes Jahr nach NTx (DGF/keine DGF)

	Tod 1 Jahr		Tod 3 Jahre		Tod 5 Jahre	
	DGF	keine DGF	DGF	keine DGF	DGF	keine DGF
Gesamtpopulation	4.5%	2.7%	11.5%	7.3%	17.1%	12.7%
ETKAS Patienten	3.3%	1.4%	7.6%	4.1%	12.0%	8.6%
ESP Patienten	6.9%	6.4%	18.6%	16.7%	26.5%	24.4%

5. Diskussion

Während und nach einer Nierentransplantation können verschiedene internistische und chirurgische Komplikationen auftreten. Die DGF ist eine bedeutende frühe postoperative Komplikation nach der Nierentransplantation [31]. Sie wird durch einen Ischämie-Reperfusionsschaden, welcher aus der Organkonservierung nach der Entnahme vom Spender und der der vaskulären Reanastomose folgenden Reperfusion des Transplantates im Empfänger resultiert, verursacht [18]. Die DGF dient als signifikanter prognostischer Indikator nach der Nierentransplantation [37]. Trotz der Verbesserung der Immunsuppression, der Organkonservierung und Organwiederherstellung, der Gewährleistung möglichst kurzer kalter Ischämiezeiten sowie einer optimierten Spenderbetreuung bleibt die DGF ein klinisches Problem mit verschiedenen Anteilen bei der Nierentransplantation eines Verstorbenen [11, 22]. Weltweit variieren die Häufigkeitsangaben für das Auftreten einer DGF stark und die Spanne der angegebenen Häufigkeiten ist mit 19.4% bis 70.8% groß [11, 15, 22, 23, 25]. Durch die Verschiedenartigkeit der international durchgeführten und publizierten Studien, differierenden Ein- und Ausschlusskriterien für Nierenspender und Nierenempfänger, unterschiedlichen beziehungsweise subjektiven klinikinternen Kriterien für die Entscheidung über den Beginn einer postoperativen Dialysetherapie sowie der Definitionsvielfalt der DGF sind einige mögliche Ursachen für die großen Unterschiede bei den Häufigkeitsangaben erwähnt. Auch die unterschiedliche Anzahl an untersuchten Patienten durch die verschiedenen nationalen und internationalen Transplantationsregister und der Einschluss sowohl von „heart-beating“ als auch „non-heart-beating“ Spendern und die Vieldeutigkeit der Definition der DGF selbst verursacht die Variabilität der Häufigkeiten der DGF [18]. Dies führt zu einem erschwerten nationalen und internationalen Vergleich der Studien zur Fragestellung der Inzidenz und des Auftretens einer DGF und der Beurteilung deren Folgen für das Patienten-Outcome.

In der vorliegenden Studie wurden insgesamt 586 Nierentransplantationen von Verstorbenen bei einer Berliner Patientenpopulation bezüglich des Auftretens einer DGF und deren Auswirkungen auf das Patienten-Outcome untersucht. Dabei betrug die Inzidenz der DGF innerhalb der gesamten Studienpopulation 48.8%. Im internationalen Vergleich ist dieser Wert im oberen Drittel einzuordnen. Die Vergleichbarkeit der Inzidenz der DGF in den unterschiedlichen Untersuchungsgruppen wird aufgrund der Definition der DGF eingeschränkt. Dies ist dadurch bedingt, dass die Liberalität der Indikationsstellung zur postoperativen Dialyse maßgeblich die DGF Rate beeinflussen kann. Der Vergleich zweier amerikanischer Transplantationszentren in

Minneapolis zeigte, dass die stark differierenden DGF Raten beider Zentren trotz allem zu einem vergleichbaren Transplantatüberleben führten. Eine hohe DGF Rate war hier *per se* kein Grund für schlechte Transplantat-Outcomes. In der tiefgehenden Analyse konnte die Herangehensweise bei der Indikationsstellung der postoperativen Dialysetherapie als der entscheidende Faktor identifiziert werden. Von Bedeutung sind demnach eher die klinikinternen Unterschiede des Einsatzes der Dialysetherapie in den verschiedenen Transplantationszentren [52]. Die erhöhte DGF Rate in unserer Studie ließe sich demnach dadurch erklären, dass am Charité Campus Mitte die Entscheidung für die Durchführung einer Dialysetherapie eher liberaler und entgegen eines abwartenden Verhaltens nach der Nierentransplantation getroffen wird.

Darüber hinaus weist die hier untersuchte Studienpopulation einen besonders hohen Anteil an älteren Nierentransplantatempfängern auf (30.7% ESP Patienten). Die DGF Rate innerhalb der ESP Patienten bildet mit 56.8% einen hohen Anteil der gesamten DGF Fälle. Diesbezüglich zeigt unsere Untersuchung einen vergleichsweise modernen Blick in Anbetracht des aufgrund des demografischen Wandels bedingten, beständig steigenden Anteils älterer Nierentransplantatempfänger in Europa [68]. Die hohe DGF Rate innerhalb der Gruppe der ESP Patienten lässt sich auf verschiedene Ursachen zurückführen und wurde bereits in diversen Studien belegt [48, 55, 56]. Zum einen ist die Qualität der verwendeten Organe geringer, weil bei den ESP Patienten *per definitionem* sogenannte „marginale Nieren“ transplantiert werden. Dabei handelt es sich um Nieren geringerer Qualität, da die altersbedingten Begleiterkrankungen des Nierenspenders (z.B. Hypertonie, Arteriosklerose), das hohe Spenderalter (>65 Jahre) und die verlängerte kalte Ischämiezeit zu einer Beeinträchtigung der Organfunktion geführt haben [18]. Zusätzlich wurden ausschließlich Nierentransplantationen von Verstorbenen untersucht. Die Organqualität bei Nierentransplantationen von verstorbenen Patienten ist generell schlechter als die Organqualität bei Lebendnierentransplantationen [53]. Dies birgt eine höhere Suszeptibilität für das Erleiden eines ausgeprägten Ischämie-Reperfusionsschadens innerhalb dieser Patientengruppe [63]. Des Weiteren ist die Transplantation von „marginalen Nieren“ signifikant assoziiert mit einem erhöhten Risiko für das Erleiden einer DGF [18, 57], insbesondere bei einer verlängerten kalten Ischämiezeit [72].

5.1 Risikofaktoren für eine DGF

Die vorliegende Studie versucht die Frage zu beantworten, welche Risikofaktoren für die Entstehung einer DGF relevant sind und welche Auswirkungen die DGF auf die 1-Jahres-

Morbidität und das Langzeittransplantat- und Patientenüberleben hat. Die Voraussage ob bei einem Patienten das Risiko für eine DGF aufgrund von vorliegenden Risikofaktoren erhöht ist, wird angestrebt. Besondere Bedeutung haben die Untersuchung und Evaluierung der spender- und empfängerbezogenen Risikofaktoren der DGF, präventive Maßnahmen vor der Nierentransplantation sowohl beim Nierenspender als auch beim Nierenempfänger sowie eine geeignete Therapie beim Auftreten einer DGF. Die multivariate Analyse der spender- und empfängerbezogenen Risikofaktoren (**Tabelle 23 und 24**) für eine DGF ergab, dass die DGF signifikant mit der Anzahl der Mismatches (MM_broad, $p < 0.001$), der OP-Dauer ($p < 0.001$), dem Empfängeralter ($p = 0.012$), der kalten Ischämiezeit ($p = 0.004$) und dem letzten gemessenen Spender-Kreatininwert ($p < 0.001$) assoziiert ist.

Zahlreiche internationale Studien [22, 23, 24, 25, 36, 38] haben sich in der Vergangenheit bereits mit der Evaluation von Risikofaktoren für das Auftreten einer DGF beschäftigt. Dabei wurden ähnliche Ergebnisse wie in der hier vorliegenden Studie verzeichnet. In einer Studie von Jeldres et al. wurden 532 Nierentransplantationen von Verstorbenen untersucht. Bei 103 Patienten (19.4%) trat eine DGF auf. Risikofaktoren für das Auftreten einer DGF waren das Empfängergeschlecht, die Anzahl der reaktiven Antikörper, das Spenderalter, die Länge der kalten Ischämiezeit sowie das Vorliegen beziehungsweise die Anzahl von HLA-Mismatches [25]. Jushinskis et al. untersuchten in einer Studie vom 01. Januar 2004 bis zum 30. November 2007 290 am Latvian Transplantation Center durchgeführte Nierentransplantationen von Verstorbenen. 61 Patienten (21%) entwickelten eine DGF. Die Entstehung einer DGF war assoziiert mit dem Empfängeralter, einem weiblichen Geschlecht, dem Spenderalter, dem BMI-Wert des Nierenempfängers, dem Vorliegen von schweren hämodynamischen Beeinträchtigungen, der zusätzlichen Anwesenheit von glomerulärer oder interstitieller Sklerose sowie der Länge der kalten Ischämiezeit. Annähernd signifikant war ein Empfängergewicht über 100 Kilogramm und das Vorliegen eines Diabetes mellitus beim Nierentransplantatempfänger [23]. Für eine Studie in Brasilien untersuchten Helfer et al. 346 Nierentransplantationen von verstorbenen Patienten. 245 Patienten entwickelten eine DGF, dies entspricht 70.8% des Gesamtkollektivs. Die DGF war assoziiert mit dem letzten gemessenen Spender-Kreatininwert, dem Spenderalter, dem Erhalt einer Niere von einem Spender der gleichen Nationalität sowie der Notwendigkeit einer Antikörperinduktion [22]. Ojo et al. untersuchten in den Jahren 1985-1992 mit Hilfe des United States Renal Data System (USRDS) Registers 37.216 Erstnierentransplantationen im Hinblick auf Risikofaktoren für eine DGF und kamen zu dem Ergebnis, dass die Länge der kalten Ischämiezeit, das Spenderalter sowie das Empfängeralter und Empfängergeschlecht, der CMV-Match, der

Antikörper-Status, und der HLA-Match unabhängige Risikofaktoren für das Auftreten einer DGF sind. Die DGF war in dieser Studie ein unabhängiger Prädiktor für einen Transplantatverlust innerhalb der ersten 5 Jahre nach der Nierentransplantation [24]. Nicoletto et al. fanden mit Hilfe von systematischen Reviews und Metaanalysen heraus, dass Fettleibigkeit bei Patienten, die ein Nierentransplantat erhalten haben, zu einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer DGF führt. Zusätzlich war die Fettleibigkeit in den vergangenen Jahren noch ein Risikofaktor für einen Transplantatverlust, den Tod aufgrund von Herz-Kreislaufkrankungen sowie einer erhöhten Gesamtmortalität nach der Nierentransplantation. Heutzutage (Juli 2014) ist das Transplantat- sowie das Patientenüberleben bei fettleibigen nierentransplantierten Patienten jedoch mit dem Transplantat- und Patientenüberleben normalgewichtiger Patienten vergleichbar [36]. Bahde et al. wiederum kommen in einer Studie mit 89 Nierentransplantationen zu dem Ergebnis, dass ein erhöhter BMI ($\geq 25 \text{ kg/m}^2$) einen Risikofaktor für das Auftreten einer DGF darstellt [38]. Die nachfolgende Tabelle fasst die wichtigsten Ergebnisse der oben erwähnten Studien noch einmal zusammen.

Tabelle 44: DGF-Rate und Risikofaktoren für DGF in internationalen Studien

Autor	Anzahl der NTx von Verstorbenen	DGF-Rate	Risikofaktoren für DGF
Marschke	n=586	48.8% (n=286)	MM_broad OP-Dauer Spender-Kreatininwert Länge der kalten Ischämiezeit Empfängeralter
Helfer et al. [22]	n=346	70.8% (n=245)	Spender-Kreatininwert Spenderalter Erhalt einer Niere von einem Spender der gleichen Nationalität Notwendigkeit einer Antikörperinduktion
Jeldres et al. [25]	n=532	19.4% (n=103)	Empfängergeschlecht PRA-Status Spenderalter Länge der kalten Ischämiezeit HLA-Mismatches

Autor	Anzahl der NTx von Verstorbenen	DGF-Rate	Risikofaktoren für DGF
Ojo et al. [24]	n=37216	26.2% (n=9751)	Länge der kalten Ischämiezeit Spenderalter Empfängeralter Empfängergeschlecht CMV-Match PRA-Status HLA-Match
Jushinskis et al. [23]	n=290	21.0% (n=61)	Empfängeralter weibliches Geschlecht Spenderalter BMI schwere hämodynamische Beeinträchtigungen glomeruläre oder interstitielle Sklerose Länge der kalten Ischämiezeit

5.2 Auswirkungen der DGF das Transplantat- und Patientenüberleben

Die DGF ist bekanntermaßen ein guter Prädiktor für das Langzeittransplantatüberleben und ist entsprechend signifikant mit einem deutlich verkürzten Langzeittransplantatüberleben assoziiert [24, 37, 53]. Ein Großteil der Studien macht das Auftreten einer DGF als Ursache für ein generell verkürztes Transplantatüberleben verantwortlich. Feldman et al. untersuchten in ihrer Studie 338 Nierenempfänger von Verstorbenen bezüglich der Transplantat-Outcomes. Das Auftreten einer DGF war signifikant mit einem verkürzten Transplantatüberleben assoziiert [33]. In einer Studie von Ojo et al., in der Risikofaktoren für eine DGF und deren Auswirkungen auf das Kurzzeit- und Langzeittransplantatüberleben untersucht wurden, war das Auftreten einer DGF ein unabhängiger Prädiktor für einen Transplantatverlust innerhalb der ersten 5 Jahre nach der Nierentransplantation. Auch Ojo et al. kommen zu dem Schluss, dass das Auftreten einer DGF auf eine Verringerung des Kurzzeit- und des Langzeittransplantatüberleben hindeutet. Das Auftreten einer DGF und einer akuten Rejektion zusammen führte zu einer miserablen 5-Jahresüberlebensrate von 35% [24]. Zusätzlich zur Verschlechterung der Outcomes nach der Nierentransplantation kompliziert die

DGF das Patientenmanagement: es besteht der Bedarf nach Dialyse, ein längerer Krankenhausaufenthalt und die DGF erschwert die klinische Diagnose einer akuten Rejektion [15]. Shoskes und Cecka untersuchten den Effekt der DGF auf das Transplantatüberleben bei 27.096 Erstnierentransplantationen postmortaler Spender mit Hilfe der United Network for Organ Sharing (UNOS) Datenbank. Der Risikofaktor DGF erhöhte die Inzidenz akuter Rejektionen vor Entlassung (8% ohne DGF vs. 25% mit DGF) und innerhalb der ersten 6 Monate nach Transplantation (25% ohne DGF vs. 42% mit DGF). Zusätzlich waren auch das 1-Jahres-Transplantatüberleben (91% vs. 75%) und die Transplantat-Halbwertszeit (12.9 vs. 8.0 Jahre) bei Patienten mit DGF im Vergleich zu Patienten ohne eine DGF reduziert. Bei Patienten mit einer akuten Rejektion innerhalb der ersten 6 Monate nach Transplantation verringerte der zusätzliche Risikofaktor DGF das 3-Jahres-Transplantat-Überleben von 77% auf 60% und die Transplantat-Halbwertszeit von 9.4 auf 6.2 Jahre. Auch aus diesen Untersuchungen ergibt sich, dass die DGF ein unabhängiger Risikofaktor für akute Rejektionen und ein wichtiger Prädiktor für das Transplantatüberleben ist [27]. Andere Studien kommen zu dem Ergebnis, dass die DGF keine oder nur geringe Auswirkungen auf das Patienten-Outcome nach der Nierentransplantation hat. Cacciarelli et al. haben in einer Studie mit 495 transplantierten Nieren von Verstorbenen die Auswirkungen des Auftretens einer DGF sowohl auf das Kurzzeit- als auch auf das Langzeittransplantatüberleben untersucht. Sie kamen zu dem Schluss, dass die DGF zwar zu einem verringerten Kurzzeittransplantatüberleben führt aber keinerlei negative Auswirkungen auf das Langzeittransplantatüberleben hat [32]. Die nachfolgende Tabelle fasst die Folgen der DGF für das Patienten-Outcome noch einmal übersichtlich zusammen.

Tabelle 45: Auswirkungen der DGF auf das Patienten-Outcome

Autor	Folgen der DGF
Marschke (vorliegende Studie)	Verkürzung des Kurzzeit- und Langzeittransplantatüberlebens verringerte GFR nach NTx mehr Rejektionen im ersten Jahr nach NTx mehr schwere Rejektionen im ersten Jahr nach NTx häufiger mittelschwere und schwere Infektionen mehr Infektionserkrankungen pro Patient verlängerter Krankenhausaufenthalt
Ojo et al. [24]	Verkürzung des Kurzzeit- und Langzeittransplantatüberlebens

Autor	Folgen der DGF
McLaren et al. [15]	kompliziert das Patientenmanagement (Bedarf nach Dialyse) verlängerter Krankenhausaufenthalt erschwert die klin. Diagnose einer akuten Rejektion verringertes Transplantatüberleben
Cacciarelli et al. [32]	Verkürzung des Kurzzeittransplantatüberlebens
Feldman et al. [33]	Verkürzung des Transplantatüberlebens
Brennan et al. [26]	erhöht Risiko für akute Abstoßung
Shoskes et al. [27]	erhöhte Inzidenz für akute Rejektionen reduziertes 1-Jahres-Transplantatüberleben reduzierte Transplantathalbwertszeit
Jushinskis et al. [23]	erhöhte Inzidenz für akute Rejektionen längerer Krankenhausaufenthalt erhöhter Serum-Kreatininwert
Helfer et al. [22]	längerer Krankenhausaufenthalt erhöhte Inzidenz für akute Rejektionen reduziertes 1-Jahres-Transplantatüberleben erhöhte Serum-Kreatininwerte

Die vorliegende Analyse unterscheidet sich in dem Risikofaktor kalte Ischämiezeit wesentlich von den oben genannten bisherigen Studien. In internationalen Studien ist die kalte Ischämiezeit einer der am stärksten signifikanten Risikofaktoren für das Erleiden einer DGF [24, 53, 54, 75, 78, 79] und einer der wichtigsten Prädiktoren für ein schlechtes Kurzzeit- und Langzeittransplantatüberleben [24, 53, 75, 78]. Kurze kalte Ischämiezeiten wirken sich positiv auf die Organqualität und das Outcome nach der Transplantation aus. Die kalte Ischämiezeit in unserer Studie ist verglichen mit der kalten Ischämiezeit in anderen Studien sowohl bei den Patienten mit einer DGF als auch bei den Patienten ohne eine DGF sehr kurz [22, 23, 24].

Tabelle 46: Vergleich der kalten Ischämiezeiten verschiedener Studien (DGF/keine DGF)

kalte Ischämiezeit (Stunden)	DGF	keine DGF
Marschke	12.6 (±5.7)	11.6 (±5.0)
Jushinskis et al. [23]	17.3 (±4.5)	15.4 (±4.9)
Helfer et al. [22]	23.1 (±5.5)	21.0 (±4.6)
Ojo et al. [24]	18.5 (±11.1)	19.0 (±11.2)

Trotz der insgesamt deutlich verringerten kalten Ischämiezeit besteht eine DGF Inzidenz von 48.8%. Das Langzeittransplantatüberleben über fünf Jahre ist in der gesamten Population mit DGF signifikant verkürzt (**Abbildung 14: 5-Jahres-Transplantatüberleben: keine DGF 92.3% vs. DGF 81.5%, $p < 0.001$**). In der gemeinsamen Kaplan Meier Analyse des Einflusses von DGF und Rejektionen auf das 5-Jahres Transplantatüberleben zeigt sich zwar ein signifikant schlechteres Outcome durch die DGF gegenüber der Patientengruppe ohne Rejektion und DGF, dennoch besteht ein deutlich stärkere Auswirkung auf das Transplantatüberleben durch eine Rejektion (**Abbildung 15: 5-Jahres-Transplantatüberleben DGF/Rejektion**). Eine Kombination aus den beiden Einflussfaktoren auf das Transplantatüberleben bildet interessanterweise keine weitere signifikante Verschlechterung.

Die Fragestellung ob das Auftreten einer DGF vermehrt zu Rejektionen führen kann oder ob die frühen Rejektionen erst zu der Manifestation einer DGF beitragen, wird in der weltweiten Literatur kontrovers diskutiert. Für die vorliegende Studie wurde das Auftreten von Rejektionen innerhalb der ersten Woche, innerhalb des ersten Monats sowie innerhalb des ersten Jahres nach der Nierentransplantation untersucht. Hervorzuheben ist die Tatsache, dass bei der Betrachtung der Inzidenz und des Schweregrades von Rejektionen im genanntem Zeitraum signifikant mehr Rejektionen und signifikant mehr schwere Rejektionen bei der Patientengruppe mit einer DGF innerhalb des ersten Jahres nach NTx verzeichnet wurden (**Tabelle 29: 30.8% Rejektionen bei Patienten mit einer DGF ($p < 0.001$) und 14.3% schwere Rejektionen bei Patienten mit DGF ($p < 0.001$)**). Diese Beobachtung spricht dafür, dass das Auftreten einer DGF die Entstehung vor allem schwerer Rejektionen begünstigt. Dies bestätigte auch die durchgeführte multivariate Analyse der Risikofaktoren für eine Rejektion. Der am stärksten mit der Entstehung einer Rejektion assoziierte Risikofaktor war die DGF (**Tabelle 37: $p < 0.001$**). Zusätzlich von Bedeutung für die Entstehung einer Rejektion waren die Länge der kalten Ischämiezeit, das Empfängeralter

sowie die Anzahl der Mismatches. Auch Quiroga et al. kommen zu dem Ergebnis, dass der wichtigste Prädiktor für das Erleiden einer Rejektion die Anzahl der Mismatches sowie das Auftreten einer DGF ist [53]. Zusätzlich konnte eine Analyse von Humar et al. nachweisen, dass die DGF mit einer erhöhten Rate für akute Rejektionen und einem folgendem schlechten Transplantatüberleben assoziiert ist [61].

Ein weiterer wesentlicher Unterschied zu bisherigen Untersuchungen bildet der hohe Anteil an älteren Spendernieren und älteren Nierentransplantatempfängern (>65 Jahre). Wie bereits vorhergehend beschrieben, trifft diese Definition etwa auf ein Drittel des Patientenkollektivs zu. Durch die Einführung des Eurotransplant Senior Programs (ESP) wurde der Spender- und Empfängerpool für Nierentransplantationen merklich erweitert. Das ESP basiert auf der Allokation von Organen älterer Spender (>65 Jahre) für ältere Patienten (>65 Jahre). Innerhalb des ESP hat das HLA-Matching nur eine untergeordnete Bedeutung- primär wichtig ist die örtliche Nähe des potentiellen Nierenspenders, um möglichst kurze kalte Ischämiezeiten zu gewährleisten. Der hohe Anteil an ESP Patienten in der vorliegenden Studie führt programmbedingt dazu, dass generell eine erhöhte Anzahl an Mismatches und folglich eine erhöhte Anzahl von DGF sowie Rejektionen verzeichnet wurde. Die UNOS Datenanalyse von Tullius et al. hat jedoch gezeigt, dass das Empfängeralter protektive Auswirkungen für das Erleiden einer Rejektion hat [81]. Umso älter der Nierentransplantatempfänger ist, desto weniger Rejektionen werden letztlich verzeichnet. Diese Tatsache konnte auch die multivariate Analyse der Risikofaktoren für eine Rejektion verdeutlichen (**Tabelle 37**).

Aufgrund der Natur des ESP-Programmes überrascht nicht, dass bei dem direkten Vergleich von ETKAS Patienten (<65 Jahre) mit den ESP Patienten (>65 Jahre) das Patientenüberleben und das Transplantatüberleben signifikant verkürzt ist (**Abbildung 16: $p=0.001$ und Abbildung 19: $p<0.001$**). Für das Patientenüberleben ist die Alterstrennung und nicht das Auftreten oder vermehrte Auftreten einer DGF der entscheidende Faktor. Dies ergibt sich aus dem fehlenden Einfluss der DGF auf das Patientenüberleben an sich (**Abbildung 20: Vergleich des 5-Jahres-Patientenüberlebens der ETKAS- und ESP Patienten**). Bei dem Vergleich der ETKAS- und der ESP-Patientengruppe bezogen auf das Langzeittransplantatüberleben in Abhängigkeit einer DGF ergibt sich ein interessantes Bild. Zwar besteht ein zu erwartender und auch signifikanter Unterschied zwischen ETKAS und ESP Nieren ohne DGF im Langzeittransplantatüberleben über 5 Jahre, jedoch ist die absolute Abweichung gering (**Abbildung 17: 5-Jahres-Transplantatüberleben ETKAS keine DGF 93.2%, ETKAS DGF 85.3%, ESP keine DGF**

89.7%, ESP DGF 74.5%, $p < 0.001$ bis $p = 0.011$). Der Effekt der DGF ist im direkten Vergleich ETKAS vs. ESP aber ungleich stärker ausgeprägt (**Abbildung 16: Vergleich 5-Jahres-Transplantatüberleben ETKAS 89.7% vs. ESP 81.1%**). Hieraus ergibt sich eine deutlich erhöhte Vulnerabilität von älteren Nierentransplantaten bzw. Empfängern durch eine DGF. Dies impliziert die Notwendigkeit gerade in der Population der älteren Nierentransplantatempfänger noch vermehrte Anstrengungen zu unternehmen eine DGF abzuschwächen oder gar zu verhindern.

5.3 DGF und Morbidität

Die statistische Auswertung ergab, dass die Patienten mit einer DGF signifikant häufiger mittelschwere und schwere Infektionen als Patienten ohne eine DGF hatten. Generell traten in der Patientengruppe mit einer DGF signifikant mehr Infektionserkrankungen pro Patient auf. Die Auswirkungen von Infektionserkrankungen nach einer Nierentransplantation sind vielfältig. In einer Studie von Tanrisev et al. führte das Auftreten von Infektionserkrankungen bei Nierentransplantatempfängern von Verstorbenen mit erweiterten Kriterien zu einer erhöhten Anzahl an Todesfällen in der Frühphase nach der Transplantation [34]. Eine Erklärung für das vermehrte Auftreten von Infektionen in der Gruppe der DGF Patienten könnte eine Verstärkung der Immunsuppression sein, die durch die ebenso höhere Inzidenz von Abstoßungsreaktionen in dieser Patientengruppe bedingt wird. Überdies besteht in der DGF Gruppe eine von Beginn an signifikant niedrigere Nierenfunktion mit einer im Durchschnitt über 5 Jahre um 11.4 ml/min reduzierten GFR (**Tabelle 26 und Abbildung 8: GFR keine DGF: 48.1 (± 20.7) ml/min vs. GFR DGF: 39.4 (± 20.1) ml/min nach 5 Jahren, $p < 0.001$**). Auch andere Studien konnten eine verminderte GFR bei den Patienten mit einer DGF belegen [73]. In der hier vorliegenden Studie bedingt dies bereits einen Unterschied in der Einordnung der Klasse der chronischen Niereninsuffizienz. Die Gruppe ohne DGF hält ohne Einbeziehung der Transplantatverluste die Kategorie G3a, während die Gruppe mit DGF bereits von der Transplantation an in die Kategorie G3b einzuordnen sind. Dies führt zur Verstärkung der bekannten Nebenwirkungen der chronischen Niereninsuffizienz mit Veränderungen wie Anämie, kardiovaskulären Nebenwirkungen, Veränderungen des Knochenstoffwechsels und mitunter des Säure-Basen-Haushalts [4]. Die konsekutive Verminderung des Transplantatüberlebens macht eine weitere Aufklärung über die DGF und die Suche nach einer wirkungsvollen Therapie dringend notwendig [35].

Ein weiteres Ergebnis der vorliegenden Studie ist die Tatsache, dass die Patienten der Gesamtpopulation, die ETKAS- und ESP Patienten mit einer DGF einen signifikant verlängerten

Krankenhausaufenthalt zum Zeitpunkt der Nierentransplantation verglichen mit den Patienten ohne eine DGF hatten. Auch zahlreiche andere Studien kamen zu dem Ergebnis, dass die DGF zu einem verlängerten Krankenhausaufenthalt zum Zeitpunkt der Nierentransplantation führt und somit mit höheren Kosten für die Betreuung der Nierentransplantatempfänger einhergeht [58, 59, 60, 62] und das auch speziell innerhalb der Gruppe der ESP-Patienten [64]. Der verlängerte Krankenhausaufenthalt und die damit einhergehenden erhöhten Pflegekosten lassen sich zusätzlich durch die zunehmende Verwendung von „marginalen Nieren“ erklären, da hierbei das Risiko für das Erleiden einer DGF und eines Transplantatversagens erhöht ist [62].

5.4 Ausblick

Trotz umfangreicher Optimierung bei der Nierenspender- und Empfängerbetreuung, der Verbesserung der Organkonservierung und der Immunsuppression sowie der Ausweitung der klinischen Forschung wird die DGF mittelfristig gesehen ein bedeutendes Problem mit verschiedenen Anteilen bei einer Nierentransplantation von Verstorbenen bleiben. Neuere Studien befassen sich mit der Erprobung von Medikamenten, die zu einer Abschwächung beziehungsweise gänzlichen Verhinderung des Auftretens einer DGF beitragen sollen [66, 74, 80]. Die Zielsetzung bei der Entwicklung dieser neuen Medikamente ist unter anderem die Verhinderung der Entstehung einer DGF und somit die Vorbeugung des Ischämie-Reperfusionsschadens nach einer Nierentransplantation. Abzuwarten bleibt, inwiefern sich der Einsatz im klinischen Alltag bewährt. Der durch den beständig fortschreitenden demografischen Wandel bedingte zunehmende Anteil an älteren Nierentransplantatspendern sowie Nierenempfängern und die damit einhergehende erhöhte DGF-Rate unterstreicht nochmals die Notwendigkeit in der Zukunft den Fokus der klinischen Forschung auf verstärkte Bemühungen bezüglich einer Abschwächung bzw. Verhinderung der DGF zu unternehmen. Auch die mit der DGF einhergehenden erhöhten Kosten und der verlängerte Krankenhausaufenthalt machen die Suche nach einer wirkungsvollen Therapie dringend notwendig.

5.5 Stärken und Limitationen

Die vorliegende Arbeit inkludiert eine der größeren Studien, die sich mit den Risikofaktoren für eine DGF und dem resultierenden Patienten- und Transplantatüberleben über einen Zeitraum von fünf Jahren nach der Nierentransplantation von Verstorbenen auseinandersetzt. Hervorzuheben sind die große Patientenpopulation (n=586), der Vergleich der Gesamtpopulation mit den ESP- und ETKAS Patienten als auch der Vergleich der ESP- und ETKAS Patienten untereinander sowie der lange Beobachtungszeitraum und die somit vorhandene Möglichkeit der Erhebung von

Langzeitdaten. Die „Lost-to-follow-up“-Patientenanzahl ist gering. Die multivariate Analyse der Risikofaktoren für eine DGF wurde durchgeführt, um eine größere Anzahl von beeinflussenden Faktoren untersuchen zu können und die Beziehungen der Faktoren untereinander herausstellen zu können. Limitiert wird diese Studie durch die Durchführung einer Single-Center-Analyse (Campus Charité Mitte), deren Daten nur retrospektiv erhoben wurden. Die Single-Center-Analyse wurde bewusst gewählt, um detaillierte Daten einer annähernd homogenen Patientengruppe auswerten zu können. Die Ergebnisse der statistischen Auswertung sind mit Bedacht zu interpretieren, da die statistische Signifikanz teilweise durch die geringen Patientenzahlen (siehe „number at risk“-Tabellen) und durch die geringe Gruppengröße der ETKAS- und ESP Patienten bei fortschreitendem Untersuchungszeitraum begrenzt wird.

6. Literaturverzeichnis

- [1] Eknoyan G, Lameire N, Barsoum R et alii. The burden of kidney disease: Improving global outcomes. *Kidney International* 2004; 66:1310-1314.
- [2] Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y et alii. Definition and classification of chronic kidney disease: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney International* 2005; 67:2089-2100.
- [3] Levey AS, Stevens LA, Coresh J. Conceptual Model of CKD: Applications and Implications, *Am J Kidney Dis* 2009; 53(S3):4-16.
- [4] Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group, KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney inter* 2013; Suppl.(3):1-150.
- [5] Herold G et alii. *Innere Medizin. Köln, Deutschland: Herold G, 2011:584-636.*
- [6] Deutsche Gesellschaft für Nephrologie, *Das Nierenportal* 2014. (Accessed January 18, 2015, at <http://www.dgfn.eu/patienten/behandlungsmoeglichkeiten-bei-nierenversagen/dialyse.html>)
- [7] Combs SA, Davison SN. Palliative and end-of-life care issues in chronic kidney disease. *Curr Opin Support Palliat Care* 2015; 9(1):14-19.
- [8] Deutsche Stiftung Organtransplantation (DSO), 2015. (Accessed January 18, 2015, at <http://www.dso.de/organspende-und-transplantation/warteliste-und-vermittlung/niere.html>)
- [9] Dickenmann M, Gürke L. Kidney Transplantation. *Ther Umsch* 2005; 62(7):443-447.
- [10] Dahm F, Weber M. Kidney Transplantation- new developments. *Swiss Surg* 2003; 9(5):205-212.
- [11] Matas AJ, Smith JM, Skeans MA et alii. OPTN/SRTR 2012 Annual Data Report: kidney, pp. 1-34.
- [12] Schnuelle P, Lorenz D, Trede M. Impact of Renal Cadaveric Transplantation on Survival in End-Stage Renal Failure: Evidence for Reduced Mortality Risk Compared with Hemodialysis during Long-Term Follow-Up. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9:2135-2141.
- [13] Gill JS, Tonelli M, Johnson N et alii. The impact of waiting time and comorbid conditions on the survival benefit of kidney transplantation. *Kidney International* 2005; 68:2345-2351.

- [14] Oniscu GC, Brown H, Forsythe JLR. Impact of Cadaveric Renal Transplantation on Survival in Patients Listed for Transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:1859-1865.
- [15] McLaren AJ, Jassem W, Gray DWR et alii. Delayed graft function: risk factors and the relative effects of early function and acute rejection on long-term survival in cadaveric renal transplantation. *Clin Transplantation* 1999; 13:266-272.
- [16] Mikhalski D, Wissing KM, Ghisdal L et alii. Cold ischemia is a major determinant of acute rejection and renal graft survival in the modern era of immunosuppression. *Transplantation* 2008; 85(7 Suppl):3-9.
- [17] Patel HV, Kute VB, Ghelani GH et alii. Outcome of deceased donor renal transplantation - a single-center experience from developing country. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2013; 24(2):403-407.
- [18] Perico N, Cattaneo D, Sayegh MH et alii. Delayed graft function in kidney transplantation. *Lancet* 2004; 364:1814-1827.
- [19] Mallon DH, Summers DM, Bradley JA et alii. Defining Delayed Graft Function after Renal Transplantation: Simplest Is Best. *Transplantation* 2013; 96:885-889.
- [20] Yarlagadda SG, Coca SG, Garg AX et alii. Marked variation in the definition and diagnosis of delayed graft function: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23:2995-3003.
- [21] Cheung CY, Chan HW, Chan YH et alii. Impact of delayed graft function on renal function and graft survival in deceased kidney transplantation. *Hong Kong Med J* 2010; 16:378-382.
- [22] Helfer MS, Vicari AR, Spaldaro F et alii. Incidence, Risk Factors, and Outcomes of Delayed Graft Function in Deceased Donor Kidney Transplantation in a Brazilian Center. *Transplantation Proceedings* 2014; 46:1727-1729.
- [23] Jushinskis J, Trushkov S, Bicans J et alii. Risk Factors for the Development of Delayed Graft Function in Deceased Donor Renal Transplants. *Transplantation Proceedings* 2009; 41:746-748.
- [24] Ojo AO, Wolfe RA, Held PJ et alii. Delayed graft function: risk factors and implications for renal allograft survival. *Clinical Transplantation* 1997; 63(7):968-974.
- [25] Jeldres C, Cardinal H, Duclos A et alii. Prediction of delayed graft function after renal transplantation. *Can Urol Assoc J* 2009; 3(5):377-382.

- [26] Brennan TV, Freise CE, Fuller TF et alii. Early Graft Function After Living Donor Kidney Transplantation Predicts Rejection But Not Outcomes. *American Journal of Transplantation* 2004; 4:971-979.
- [27] Shoskes DA, Cecka JM. Deleterious effects of delayed graft function in cadaveric renal transplant recipients independent of acute rejection. *Transplantation* 1998; 66(12):1697-1701.
- [28] United States Renal Data System, USRDS 2014, Annual Data Report: Epidemiology of kidney disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2014.
- [29] United States Renal Data System, USRDS 2002 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2002.
- [30] Sinnakirouchenan R, Holley JL. Peritoneal dialysis versus hemodialysis: risks, benefits, and access issues. *Adv Chronic Kidney Dis* 2011; 18(6):428-432.
- [31] Vlachopoulos G, Kassimatis TI, Agrafiotis A. Peri-operative administration of high dose recombinant human erythropoietin for delayed graft function prevention in kidney transplantation: a meta-analysis. *Transpl Int* 2015; 28(3):330-340.
- [32] Cacciarelli T, Sumrani N, Delaney V et alii. The influence of delayed renal allograft function on long-term outcome in the cyclosporine era. *Clin Nephrol* 1993; 39(6):335-339.
- [33] Feldman HI, Gayner R, Berlin JA et alii. Delayed function reduces renal allograft survival independent of acute rejection. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11:1306-1313.
- [34] Tanrisev M, Hoscoskun C, Asci G et alii. Long-term outcome of kidney transplantation from elderly living and expanded criteria deceased donors. *Ren Fail* 2015; 37(2):249-253.
- [35] Scandling JD, Myers BD. Pathophysiology of reduced glomerular filtration rate in delayed graft function. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1997; 6(4):405-409.
- [36] Burgos Revilla FJ, Hevia V, Diez V et alii. Machine Perfusion: Initial Results in an Expanded Criteria Donor Kidney Transplant Program. *Transplantation Proceedings* 2015; 47:19-22.

- [37] Aitken E, Cooper C, Dempster N et alii. Delayed graft function is a syndrome rather than a diagnosis. *Exp Clin Transplant* 2015; 13(1):19-25.
- [38] Bahde R, Vowinkel T, Unser J et alii. Prognostic factors for kidney allograft survival in the Eurotransplant Senior Program. *Ann Transplant* 2014; 19:201-209.
- [39] Eurotransplant Manual. January 5, 2015; Chapter 4, version 4.1a:1-29.
- [40] National Kidney Foundation, 2015. (Accessed April 8, 2015, at <https://www.kidney.org/professionals/guidelines>)
- [41] Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO), 2015. (Accessed April 8, 2015, at <http://kdigo.org/home/about-us/>)
- [42] Keller C, Geberth S. *Praxis der Nephrologie*. 3. Auflage, Luxemburg: Springer Verlag, 2010:30-32, 293-320.
- [43] Schmelz HU, Sparwasser C, Weidner W. *Facharztwissen Urologie, Differenzierte Diagnostik und Therapie*. 1. Auflage, Luxemburg: Springer Verlag, 2006:650-658.
- [44] Levey AS, Stevens LA, Schmid CH et alii. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med* 2009; 150(9):604-612.
- [45] Stevens LA, Coresh J, Deyscher AE et alii. Evaluation of the MDRD Study equation in a large diverse population. *J Am Soc Nephrol* 2007;18(10):2749–2757.
- [46] Schneider M, Kissling S, Saucy F et alii. What to expect from dialysis in the future? *Rev Med Suisse* 2015; 11(463):514-516, 518-520.
- [47] Modi P, Pal B, Modi J et alii. Robotic assisted kidney transplantation. *Indian J Urol* 2014;30(3):287-292.
- [48] Moreso F, Serón D, Gil-Vernet S et alii. Donor age and delayed graft function as predictors of renal allograft survival in rejection-free patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:930-935.
- [49] Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL et alii. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 1999; 341(23):1725-1730.
- [50] Cornella C, Brustia M, Lazzarich E et alii. Quality of life in renal transplant patients over 60 years of age. *Transplant Proc* 2008; 40:1865-1866.
- [51] Orlandi PF, Cristelli MP, Araujo Rodrigues Aldworth C et alii. Long-term outcomes of elderly kidney transplant recipients. *J Bras Nephrol* 2015; 37(2):212-220.

- [52] Akkina SK, Connaire JJ, Israni AK et alii. Similar Outcomes with Different Rates of Delayed Graft Function May Reflect Center Practice, Not Center Performance. *Am J Transplant* 2009; 9(6):1460-1466.
- [53] Quiroga I, McShane P, Koo DDH et alii. Major effects of delayed graft function and cold ischaemia time on renal allograft survival. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21:1689-1696.
- [54] Kyllonen LE, Salmela KT, Eklund BH et alii. Long-term results of 1047 cadaveric kidney transplantations with special emphasis on initial graft function and rejection. *Transpl Int* 2000; 13:122-128.
- [55] Fritsche L, Horstrup J, Budde K et alii. Old for old kidney allocation allows successful expansion of the donor and recipient pool. *Am J Transplant* 2003; 3:1434-1439.
- [56] Bodingbauer M, Pakrahb B, Steininger R et alii. The advantage of allocating kidneys from old cadaveric donors to old recipients: a single-center experience. *Clin Transplant* 2006; 20:471-477.
- [57] Perico N, Ruggenenti P, Scalamogna M et alii. Tackling the shortage of donor kidneys: how to use the best that we have. *Am J Nephrol* 2003; 23:245–259.
- [58] Almond PS, Troppmann C, Escobar F et alii. Economic impact of delayed graft function. *Transplantation Proceedings* 1991; 23:1304.
- [59] Rosenthal JT, Danovitch GM, Wilkinson A et alii. The high cost of delayed graft function in cadaveric renal transplantation. *Transplantation* 1991; 51:1115-1118.
- [60] Buchanan PM, Schnitzler MA, Axelrod D et alii. The Clinical and Financial Burden of Early Dialysis After Deceased Donor Kidney Transplantation. *J Nephrol Therapeutic* 2011; S4:001.
- [61] Humar A, Johnson E, Payne W et alii. Effect of initial slow graft function on renal allograft rejection and survival. *Clinical Transplantation* 1997; 11:623-627.
- [62] Saidi RF, Elias N, Kawai T et alii. Outcome of kidney transplantation using expanded criteria donors and donation after cardiac death kidneys: realities and costs. *American Journal of Transplantation* 2007; 7: 2769-2774.
- [63] Kruger B, Zulke C, Fischereder M et alii. Early experience with the ET Senior Program “Old For Old”; better to be number one? *Transpl Int* 2002; 15:541-545.
- [64] Schlieper G, Ivens K, Voiculescu A et alii. Eurotransplant Senior Program ‘old for old’: results from 10 patients. *Clin Transplant* 2001;15:100–105.
- [65] Troppmann C, Gillingham KJ, Benedetti E et alii. Delayed graft function, acute rejection, and outcome after cadaver renal transplantation. The multivariate analysis. *Transplantation* 1995; 59:962-968.

- [66] Reilly M, Miller RM, Thomson MH et alii. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Escalating Phase I, Healthy Subjects Study of Intravenous OPN-305, a Humanized Anti-TLR2 Antibody. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 2013; 94(5):593-600.
- [67] Sis B, Mengel M, Haas M et alii. Banff '09 meeting report: antibody mediated graft deterioration and implementation of Banff working groups. *Am J Transplant* 2010; 10(3):464-471.
- [68] Lehner LJ, Staeck O, Halleck F et alii. Need for optimized immunosuppression in elderly kidney transplant recipients. *Transplant Rev (Orlando)* 2015; 29(4):237-239.
- [69] Frei U, Schober-Halstenberg HJ. Nierenersatztherapie in Deutschland, Bericht über Dialysebehandlung und Nierentransplantation in Deutschland. *Quasi Niere* 2006/2007; 1-64.
- [70] Eurotransplant Statistics Report Library, © Eurotransplant International Foundation. (Accessed January 6, 2016, at <http://statistics.eurotransplant.org>)
- [71] Organspende und Transplantation in Deutschland. Deutsche Stiftung Organtransplantation (DSO), Koordinierungsstelle Organspende, Jahresbericht 2013. (Accessed January, 4, 2016, at https://www.dso.de/uploads/tx_dsodl/2013_Jahresbericht.pdf)
- [72] Kayler LK, Magliocca J, Zendejas I et alii. Impact of Cold Ischemia Time on Graft Survival Among ECD Transplant Recipients: A Paired Kidney Analysis. *American Journal of Transplantation* 2011; 11:2647-2656.
- [73] Hall IE, Schröppel B, Doshi MD et alii. Associations of deceased donor kidney injury with kidney discard and function after transplantation. *Am J Transplant* 2015; 15(6):1623-1631.
- [74] Gaber AO, Mulgaonkar S, Kahan BD et alii. YPSL (rPSGL-Ig) for improvement of early renal allograft function: a double-blind, placebo-controlled, multi-center Phase IIa study. *Clin Transplant* 2011; 25:523-533.
- [75] Kayler LK, Srinivas TR, Schold JD. Influence of CIT-Induced DGF on Kidney Transplant Outcomes. *American Journal of Transplantation* 2011; 11:2657-2664.
- [76] Cavaille-Coll M, Bala S, Velidedeoglu E et alii. Summary of FDA workshop on ischemia reperfusion injury in kidney transplantation. *Am J Transpl* 2013; 13:1134-1148.
- [77] Cheung KP, Kasimsetty SG, McKay DB. Innate immunity in donor procurement. *Curr Opin Organ Transplant* 2013; 18:154-160.
- [78] Doshi MD, Garg N, Reese PP et alii. Recipient risk factors associated with delayed graft function: A paired kidney analysis. *Transplantation* 2011; 91:666-671.

- [79] Tandon V, Botha JF, Banks J et alii. A tale of two kidneys-how long can a kidney transplant wait? *Clin Transpl* 2000; 14:189-192.
- [80] Schnuelle P, Gottmann U, Hoeger S et alii. Effects of donor pretreatment with dopamine on graft function after kidney transplantation: a randomized controlled trial. *J Am Med Assoc* 2009; 302:1067-1075.
- [81] Tullius SG, Milford E. Kidney Allocation and the Aging Immune Response. *The New England Journal of Medicine* 2011; 364(14):1369-1370.

7. Abkürzungsverzeichnis

ABMR	antibody-mediated rejection
ACR	Albumin-to-creatinine ratio
ADPKD	autosomal-dominant vererbte polyzystische Nierenerkrankung
AER	Albumin excretion rate
ATN	acute tubular necrosis
BMI	Body-Mass-Index
BPAR	biopsy-proven acute rejection
CCM	Campus Charité Mitte
CIT	cold ischemia time
CKD	Chronic Kidney Disease
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CMV	Zytomegalievirus
DGF	delayed graft function
dl	Deziliter
Dr.	Doktor
ESP	Eurotransplant Senior Program
ESRD	end-stage renal disease
ET	Eurotransplant
et al.	et alii
etc.	et cetera
ETKAS	Eurotransplant Kidney Allocation System
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
h	Stunden
HLA	Human Leukocyte Antigen
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
KDOQI	Kidney Disease Outcome Quality Initiative
klin.	klinisch
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
mg	Milligramm
MM	Mismatches
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule

NKF	National Kidney Foundation
NTx	Nierentransplantation
OPTN	Organ Procurement and Transplantation Network
PRA	Panel Reactive Antibody
Prof.	Professor
SRTR	Scientific Registry of Transplant Recipients
TCMR	T-cell-mediated rejection
TPV	Transplantatversagen
UNOS	United Network for Organ Sharing
vs.	versus
z. B.	zum Beispiel

8. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Terminale Niereninsuffizienz und Therapieoptionen innerhalb der USA im Jahr 2012 im Vergleich mit dem Jahr 2000	7
Tabelle 2: GFR-Kategorien G1-G5	9
Tabelle 3: Albuminurie-Kategorien A1-A3.....	9
Tabelle 4: Übersicht Warteliste für ein Nierentransplantat, durchgeführte Nierentransplantationen und registrierte Nierenspenden im Jahr 2014 in Deutschland	17
Tabelle 5: Definitionen der DGF.....	20
Tabelle 6: Einschlusskriterien	23
Tabelle 7: Ausschlusskriterien.....	23
Tabelle 8: Empfänger- und Spendereigenschaften	27
Tabelle 9: Übersicht über die möglichen empfängerbezogenen Risikofaktoren für eine DGF	28
Tabelle 10: Übersicht über die möglichen spenderbezogenen Risikofaktoren für eine DGF	28
Tabelle 11: Einteilung der Patientengruppen (ETKAS/ESP).....	29
Tabelle 12: Einteilung der Infektionen nach Schweregrad	30
Tabelle 13: Diagnostische Kategorien für Nierentransplantat-Biopsien nach Banff 09.....	31
Tabelle 14: Einteilung der Rejektionen nach Schweregrad.....	32
Tabelle 15: Eigenschaften der Nierenempfänger.....	35
Tabelle 16: Eigenschaften der Nierenspender	36
Tabelle 17: Rejektionen innerhalb der ersten Woche nach der Nierentransplantation (Gesamtpopulation)	38
Tabelle 18: Rejektionen innerhalb des ersten Monats nach der Nierentransplantation (Gesamtpopulation)	39
Tabelle 19: Rejektionen innerhalb des ersten Jahres nach der Nierentransplantation (Gesamtpopulation)	39
Tabelle 20: Infektionserkrankungen im ersten Jahr nach NTx (Gesamtpopulation).....	40
Tabelle 21: Univariate Analyse der empfängerbezogenen Risikofaktoren für DGF.....	41
Tabelle 22: Univariate Analyse der spenderbezogenen Risikofaktoren für DGF.....	41
Tabelle 23: Multivariate Datenanalyse der Risikofaktoren für DGF (empfängerbezogen).....	42
Tabelle 24: Multivariate Datenanalyse der Risikofaktoren für DGF (spenderbezogen)	42
Tabelle 25: DGF und das Auftreten von Infektionserkrankungen	

(Gesamtpopulation, T-Test).....	43
Tabelle 26: Einfluss der DGF auf die GFR (ml/min) im ersten bis fünften Jahr nach NTx (T-Test, zensiert für TPV).....	44
Tabelle 27: DGF und Rejektionen in der ersten Woche nach NTx (Gesamtpopulation, T-Test).....	46
Tabelle 28: DGF und Rejektionen im ersten Monat nach NTx (Gesamtpopulation, T-Test).....	46
Tabelle 29: DGF und Rejektionen im ersten Jahr nach NTx (Gesamtpopulation, T-Test).....	46
Tabelle 30: DGF und Rejektionen in der ersten Woche nach NTx (ETKAS Patienten, T-Test).....	48
Tabelle 31: DGF und Rejektionen im ersten Monat nach NTx (ETKAS Patienten, T-Test).....	48
Tabelle 32: DGF und Rejektionen im ersten Jahr nach NTx (ETKAS Patienten, T-Test).....	48
Tabelle 33: DGF und Rejektionen in der ersten Woche nach NTx (ESP Patienten, T-Test).....	50
Tabelle 34: DGF und Rejektionen im ersten Monat nach NTx (ESP Patienten, T-Test).....	50
Tabelle 35: DGF und Rejektionen im ersten Jahr nach NTx (ESP Patienten, T-Test).....	50
Tabelle 36: Univariate Datenanalyse der Risikofaktoren für Rejektionen.....	52
Tabelle 37: Multivariate Datenanalyse der Risikofaktoren für Rejektionen.....	52
Tabelle 38: Länge des Krankenhausaufenthaltes der Gesamtpopulation (DGF/keine DGF, T-Test).....	54
Tabelle 39: Länge des Krankenhausaufenthaltes bei NTx der ETKAS Patienten (DGF/keine DGF, T-Test).....	54
Tabelle 40: Länge des Krankenhausaufenthaltes bei NTx der ESP Patienten (DGF/keine DGF, T-Test).....	54
Tabelle 41: Transplantatversagen der Gesamtpopulation im ersten bis fünften Jahr nach NTx.....	57
Tabelle 42: Transplantatüberleben erstes bis fünftes Jahr nach NTx (DGF/keine DGF, Rejektion/keine Rejektion).....	58
Tabelle 43: Vergleich Tod erstes bis fünftes Jahr nach NTx (DGF/keine DGF).....	64
Tabelle 44: DGF-Rate und Risikofaktoren für DGF in internationalen Studien	68
Tabelle 45: Auswirkungen der DGF auf das Patienten-Outcome.....	70
Tabelle 46: Vergleich der kalten Ischämiezeiten verschiedener Studien (DGF/keine DGF).....	72

9. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: CKD Nomenklatur, Prognose der CKD.....	10
Abbildung 2: Ursachen der ESRD in den United States im Jahr.....	11
Abbildung 3: Patienten-Flow-Diagramm.....	24
Abbildung 4: Inzidenz der DGF (Gesamtpopulation).....	37
Abbildung 5: Inzidenz der DGF (ETKAS Patienten)	37
Abbildung 6: Inzidenz der DGF (ESP Patienten).....	38
Abbildung 7: Transplantatüberleben und Rejektionen im ersten Jahr nach NTx.....	39
Abbildung 8: Verlauf der GFR über 5 Jahre nach NTx	45
Abbildung 9: 1-Jahres-Transplantatüberleben (Gesamtpopulation, DGF/Rejektion, Kaplan-Meier-Analyse, censored for death)	47
Abbildung 10: 1-Jahres-Transplantatüberleben (ETKAS Patienten, DGF/Rejektion, Kaplan-Meier-Analyse, censored for death)	49
Abbildung 11: 1-Jahres-Transplantatüberleben (ESP Patienten, DGF/Rejektion, Kaplan-Meier-Analyse, censored for death).....	51
Abbildung 12: Rejektionsfreies Patientenüberleben 6 Monate postoperativ (DGF/keine DGF).....	53
Abbildung 13: Länge des Krankenhausaufenthaltes bei NTx: Vergleich ETKAS/ESP Patienten (keine DGF/DGF, Boxplot).....	55
Abbildung 14: 5-Jahres-Transplantatüberleben der Gesamtpopulation (DGF/keine DGF, Kaplan-Meier-Analyse, censored for death).....	56
Abbildung 15: 5-Jahres-Transplantatüberleben (DGF/keine DGF, Rejektion/keine Rejektion, Kaplan-Meier-Analyse, censored for death)	57
Abbildung 16: Vergleich des 5-Jahres-Transplantatüberlebens von ETKAS/ESP-Patienten (Kaplan-Meier-Analyse, censored for death).....	59
Abbildung 17: Vergleich des 5-Jahres-Transplantatüberlebens der ETKAS- und ESP-Patienten (DGF/keine DGF, Kaplan-Meier-Analyse, censored for death).....	60
Abbildung 18: 5-Jahres-Patientenüberleben der Gesamtpopulation (DGF/keine DGF, Kaplan-Meier-Analyse, censored for lost-to-follow-up).....	61
Abbildung 19: Vergleich des 5-Jahres-Patientenüberlebens von ETKAS/ESP-Patienten (Kaplan-Meier-Analyse, censored for lost-to-follow-up).....	62
Abbildung 20: Vergleich 5-Jahres-Patientenüberleben der ETKAS- und ESP-Patienten (DGF/keine DGF, Kaplan-Meier-Analyse, censored for lost-to-follow-up).....	63

10. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Lisanne Marschke, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Epidemiologie, Risikofaktoren und Konsequenzen der verzögerten Transplantatfunktion nach einer Nierentransplantation selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

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

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, 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.“

Datum

Unterschrift

11. Lebenslauf

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

12. Publikationsliste

1. Präsentation von Teilergebnissen der vorliegenden Studie im Rahmen eines Vortrags beim ATC (American Transplant Congress) 2015 May 2-6 in Philadelphia, PA, Pennsylvania Convention Center, USA: **Impact of Delayed Graft Function and Dialysis Sessions on ASD Outcome after Kidney Transplantation.**

Weitere Publikationen sind in Planung.

13. Danksagung

Als Erstes möchte ich mich bei Prof. Dr. Klemens Budde, dem Leiter der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie am Charité Campus Mitte für die Überlassung des Themas sowie für die fachliche und engagierte Betreuung beim Verfassen dieser Arbeit bedanken.

Ein besonderer Dank gilt Lukas Johannes Lehner für seine wertvolle Hilfestellung und seine unermüdliche Geduld beim Beantworten unzähliger Fragen. Die hervorragende Betreuung durch ihn trug maßgeblich zur Fertigstellung dieser Arbeit bei.

Herrn Danilo Schmidt danke ich für die technische Unterstützung bei der Erfassung der Patientendaten.

Bei meiner Familie, insbesondere bei meinen lieben Eltern Volker und Heidrun Marschke möchte ich mich von ganzem Herzen für die immerwährende Unterstützung bedanken.

Meinen größten Dank möchte ich Arnim Hohberger aussprechen. Er steht mir stets und unermüdlich zur Seite, unterstützt mich fortwährend und hat immer ein offenes Ohr für mich. Seiner lebensfrohen und liebevollen Art gilt meine unabdingbare Liebe.