

Aus dem
CharitéCentrum 8 für Chirurgische Medizin
Klinik für Urologie, Campus Virchow-Klinikum
Direktor: Professor Dr. med. Kurt Miller

Habilitationsschrift

Untersuchungen zur Qualitätsverbesserung in der Nierentransplantation

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Urologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité-Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. Frank Friedersdorff
aus Eilenburg

Eingereicht: Februar 2015

Dekan: Prof. Dr. med. Axel Radlach Pries

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Oliver Hakenberg
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Paolo Fornara

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	2
Abkürzungen	3
1. Einleitung	4
2. Eigene Arbeiten	10
2.1 Bildgebende Diagnostik in der Evaluation des Nierenlebendspenders	10
2.2 Lernkurve der laparoskopischen Donornephrektomie	19
2.3 Intraoperative Heparinisierung der Nierenlebendspender	27
2.4 Abgelehnte marginale Nieren, an anderen Zentren transplantiert	35
2.5 Outcome abgelehnter marginaler Nieren, an unserem Zentrum transplantiert	43
3. Diskussion	52
4. Zusammenfassung	60
5. Literaturangaben	63
Danksagung	69
Eidesstattliche Erklärung gemäß § 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité	70

Abkürzungen

CT-A	Computertomographie-Angiographie
CTS	Collaborative Transplant Study
DGF	Delayed Graft Function
ESP	European Senior Program
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
LESS	Laparoendoscopic single-site surgery
LLDN	Laparoscopic Living Donor Nephrectomy
MR-A	Magnetresonanz-Angiographie
NOTES	Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery

1. Einleitung

Seit Jahrzehnten ist die Nierentransplantation die Therapie der Wahl für Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (Suthanthiran, Strom 1994). Dialyse bedeutet häufig 3 Mal pro Woche für mehrere Stunden an einem Dialysegerät verbringen mit entsprechenden Einschränkungen im Berufs- und Sozialleben. Nach einer Transplantation haben diese Patienten eine 4-16 Jahre höhere Lebenserwartung und haben eine bessere Lebensqualität als unter einer Dialysebehandlung (Wolfe, Ashby et al. 1999).

Im Jahre 1954 erfolgte in Boston / USA die erste erfolgreiche Lebendnierentransplantation zwischen eineiigen Zwillingen. Die Transplantatfunktion war exzellent bis der Empfänger 8 Jahre nach der Transplantation an einem Myokardinfarkt mit funktionierendem Transplantat verstarb. Der Spender Ronald Herrick starb 2010 im Alter von 79 Jahren an den Folgen einer Herzoperation. Der Operateur Joseph E. Murray bekam für seine Leistung im Jahre 1990 den Nobelpreis für Medizin. Bis April 1958 wurden in Boston 6 weitere Lebendnierenspenden zwischen eineiigen Zwillingen durchgeführt. Alle Nieren hatten hier eine gute Primärfunktion, allerdings starben ein Empfänger 12 Tage nach Transplantation aufgrund einer Thrombose und ein weiterer Empfänger 4 Monate nach Operation an der Rekurrenz seiner Grunderkrankung. Im Jahre 1959 erfolgte die erste Lebendnierenspende zwischen heterozygoten Zwillingen in Paris. Ein Pionier der Nierentransplantation in Frankreich war René Küss, der u. a. diese erste Transplantation bei heterozygoten Zwillingen durchführte. Seit 2014 wird der nach ihm benannte René-Küss-Preis auf der jährlichen Jahrestagung der European Association of Urology (EAU) an junge Forscher verliehen. In Deutschland wurde die erste Nierentransplantation 1963 durch W. Brosig und R. Nagel durchgeführt. Dem Problem der Organabstoßung konnte mit der Einführung von Azathioprin Anfang der 60er Jahre entgegengewirkt werden. In den folgenden 18 Monaten ab 1963 wurden 300 Nierentransplantationen weltweit durchgeführt. Im Vergleich dazu wurden im Zeitraum 1950-1963 lediglich 150 Nierentransplantationen gezählt. Um das Jahr 1965 lag die 5- Jahresüberlebensrate bei eineiigen Zwillingen bei 95 %, bei postmortalen Spenden bei 10-20 %.

In den folgenden Jahren und Jahrzehnten gab es eine Weiterentwicklung auf allen Gebieten der Nierentransplantation. So entwickelte sich die Immunsuppression immer weiter, wodurch die Abstoßungsraten minimiert und das Transplantatüberleben verlängert werden konnte. Ende der 70-er Jahre wurde beispielsweise das heute noch verwendete Cyclosporin eingeführt.

Ebenso gab es eine stetige Weiterentwicklung der chirurgischen Techniken. Die laparoskopische minimalinvasive Lebennierenspende gehört heutzutage zu den etablierten Techniken weltweit (Derweesh, Goldfarb et al. 2005; Simforoosh, Basiri et al. 2005). Diese Technik hat sich in der Nierenlebendspende zu einem Standard in vielen großen Transplantationszentren entwickelt (Banga, Nicol 2012; Cooper, Kramer et al. 2013; Hung, Lin et al. 2008; Giessing 2004). Man unterscheidet die pure laparoskopische Technik und die handassistierte laparoskopische Donornephrektomie. Bei der reinen laparoskopischen Technik werden in der Regel 4 Trokare platziert (Giessing 2004). Der Bergungsschnitt für die Spenderniere mit einer Länge von 5-6 cm kann als Flankeninzision oder auch als Pfannenstielschnitt erfolgen. Der Vorteil beider Verfahren ist, dass der Operateur viel Platz für die minimalinvasiven Instrumente hat, intraperitoneale Pathologien beurteilt werden können und eine gute Exposition der Nierengefäße gewährleistet ist. Der Hauptvorteil des minimalinvasiven Verfahrens ist die kurze Rekonvaleszenz des Spenders und das gute kosmetische Ergebnis durch Vermeidung großer Narben. Dies ist ein Ansatzpunkt, um die Hemmschwelle zur Lebendnierenspende zu senken und damit mehr Spender zu rekrutieren. Limitationen des laparoskopischen Zugangs sind u. a. ausgeprägte abdominelle Voroperationen und eine große Leber bei rechtsseitiger Donornephrektomie. Ein Nachteil der rein laparoskopischen Donornephrektomie gegenüber der handassistierten oder offenen Technik ist die verlängerte warme Ischämiezeit (Shokeir 2007). Ob die warme Ischämiezeit wirklich einen negativen Effekt auf die Primärfunktion, akute Rejektionsrate oder Langzeit-Outcome der Empfänger hat, wird diskutiert.

Eine weitere Entwicklung in der minimalinvasiven Lebendnierenspende ist die robotergestützte laparoskopische Donornephrektomie. Eine amerikanische Metaanalyse zeigte keinen Unterschied zwischen laparoskopischer und da Vinci gestützter Donornephrektomie hinsichtlich der Inzidenz von Komplikationen

(Monn, Gramm et al. 2014). Die retroperitoneoskopische Donornephrektomie wird ebenfalls häufig eingesetzt (Omoto, Nozaki et al. 2013). Eher noch experimenteller Art sind die Donornephrektomien mittels NOTES (natural orifice transluminal endoscopic surgery) und LESS (Laparoendoscopic single-site surgery). Aber auch diese Techniken haben bisher gute Ergebnisse gezeigt, sofern sie in hochspezialisierten Zentren durchgeführt wurden (Alcaraz, Musquera et al. 2011; Autorino, Brandao et al. 2015).

Trotz der Fortschritte der Transplantationsmedizin besteht nach wie vor ein eklatanter Organmangel mit deutlichen regionalen Unterschieden. Insbesondere in Deutschland sind in den letzten zwei Jahren die Transplantationszahlen spürbar zurückgegangen (www.dso.de). Ein Grund ist wahrscheinlich der Allokationsskandal, der in den letzten zwei Jahren zu einer relevanten Abnahme des Spenderaufkommens geführt hat. In Deutschland wurden im Jahr 2013 1547 Nieren nach postmortalen Organspende und 725 nach einer Lebendspende transplantiert (www.dso.de). 8000 potentielle Empfänger warten dagegen auf ein Organ (www.dso.de). Die folgende Grafik zeigt anschaulich die Schere zwischen Nierentransplantationen und Patienten auf der Warteliste.

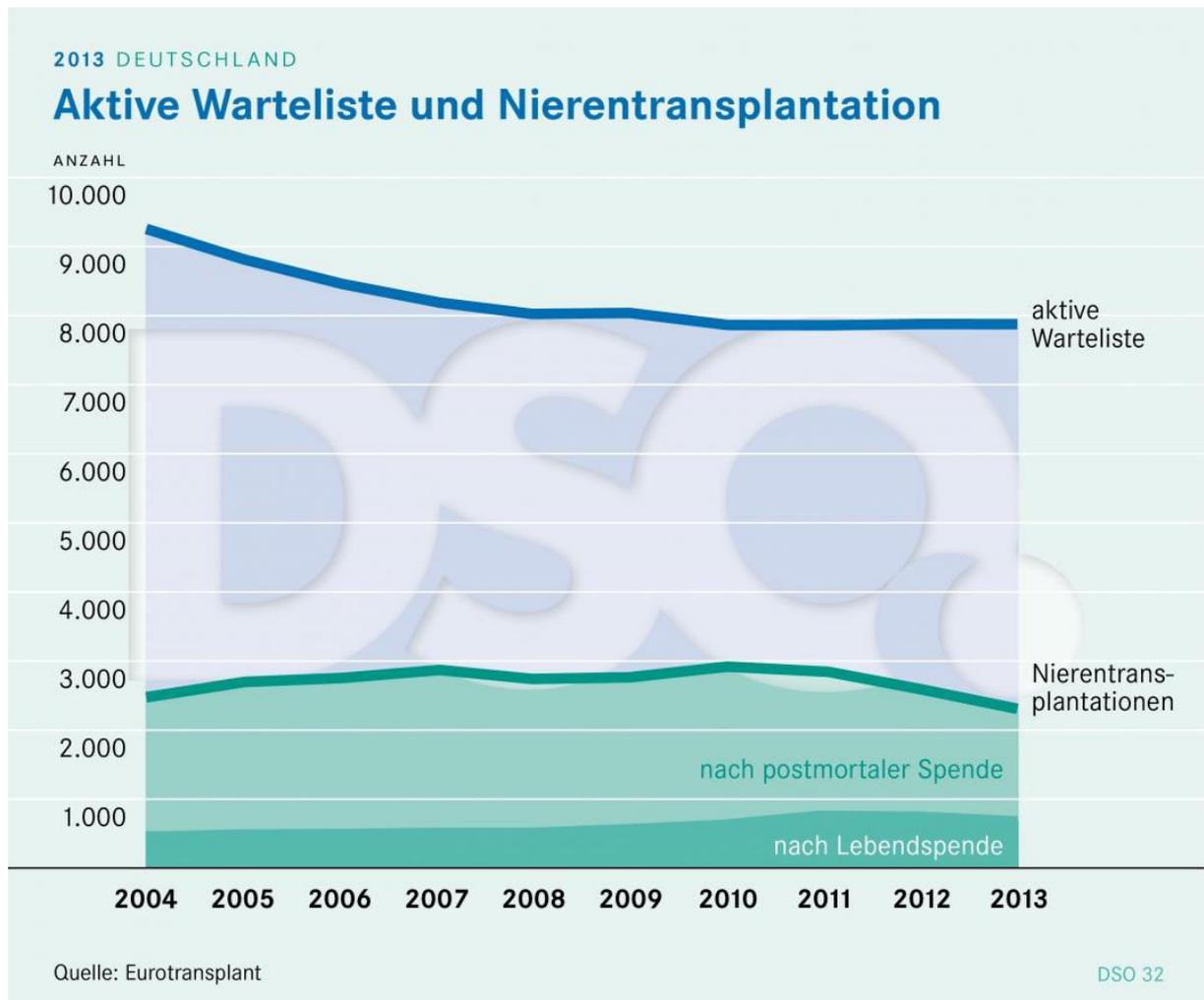


Abbildung 1: Aktive Warteliste und Nierentransplantation von 2004 bis 2013 (Quelle: www.dso.de).

Aufgrund des vorhandenen Organmangels muss mit den zur Verfügung stehenden Ressourcen sorgfältig umgegangen werden. Es gibt verschiedene Möglichkeiten die Qualität in der Nierentransplantation zu optimieren. Eine Möglichkeit besteht in der Aktivierung einer höheren Anzahl an Lebendspendern. Mittlerweile gibt es auch immer mehr ältere Lebendnierenspender (Toyoda, Yamanaga et al. 2014). Diesen Trend können wir auch an unserem Transplantationszentrum beobachten. Seit einiger Zeit steht die ABO-inkompatible Lebendnierenspende zur Verfügung (Hickstein, Koball et al. 2014) und trägt somit zur Erweiterung des Spenderpools bei. Protokolle mit antigenspezifischer Immunadsorption, Rituximab und konventioneller Immunsuppression haben sich in vielen Zentren etabliert (Hickstein, Koball et al. 2014). Auch in unserer Klinik werden jährlich ca. 5-10 ABO-inkompatible Nierenlebendspenden durchgeführt.

Bei einem Rückgang des postmortalen Organspendeaufkommens in Deutschland ist es umso wichtiger die vorhandenen Ressourcen optimal zu nutzen. Einige Länder (z. B. England und Holland) können „Non-heart-beating“ Spender nutzen, um den Spenderpool zu erweitern. Dies sind Spender, die trotz eines Kreislaufstillstandes als Organspender in Betracht gezogen werden. Diese Möglichkeit ist in den entsprechenden Ländern gesetzlich geregelt. In Deutschland ist diese Form der Nierenspende gesetzlich verboten. Es dürfen nur Patienten mit funktionierendem Kreislauf nach Feststellung des Hirntodes spenden. Das „European Senior Program“ (ESP) wurde 1999 eingeführt. Einschlusskriterium für dieses Programm ist ein Spender- und Empfängeralter > 65 Jahre. Dadurch kann die Wartezeit für ältere Empfänger auf der Warteliste verkürzt werden. Die Ergebnisse der sogenannten „old-for-old“ Nieren waren schon in den Anfangszeiten dieses Programms ermutigend (Giessing, Budde et al. 2003). Daten zum Empfängerüberleben und der Morbidität legen den Schluss nahe, dass eine Nierentransplantation ab dem 65. Lebensjahr medizinisch sinnvoll ist (Frei, Noeldeke et al. 2008; Giessing, Budde et al. 2003).

Der ideale Spender ist jung und hat keine Vorerkrankungen, weder einen Hypertonus noch einen Diabetes mellitus. Allerdings werden diese Spender immer seltener. Nicht nur durch das ESP Programm werden die Spender immer älter und weisen häufiger Komorbiditäten auf. Es werden immer mehr Nieren mit Arteriosklerose angeboten und immer mehr Empfänger mit schlechtem Gefäßstatus transplantiert. Der Erfolg einer Transplantation ist immer auch von einer guten Risiko-Nutzenabwägung und einer passenden Spender-Empfänger-Konstellation abhängig.

Zielstellung der vorliegenden Habilitationsschrift ist es, Möglichkeiten der Qualitätsverbesserung in der Nierentransplantation aufzuzeigen, um mehr Spender zu gewinnen und um die vorhandenen Ressourcen optimal zu nutzen. Dabei wird zum einen auf die Evaluation und Durchführung der Lebendnierenspende eingegangen, zum anderen auf die optimale Nutzung von postmortalen Spendern mit erweiterten bzw. marginalen Spenderkriterien.

Konkret haben sich die vorgelegten wissenschaftlichen Arbeiten mit den folgenden Zielsetzungen auseinandergesetzt:

- Untersuchungen von bildgebenden Verfahren (Computertomographie versus Magnetresonanztomographie) zur Evaluation der Gefäßanatomie bei Nierenlebendspendern.
- Analyse der frühen Lernkurve in der laparoskopischen Donornephrektomie.
- Untersuchungen zur intraoperativen Heparinisierung der Nierenlebendspender.
- Analyse von postmortalen Spendernieren mit erweiterten Spenderkriterien, die an unserer Klinik abgelehnt wurden und an anderen Zentren trotzdem transplantiert wurden.
- Vergleich von marginalen Nieren, die an anderen Transplantationszentren abgelehnt wurden und an unserem Zentrum transplantiert wurden, mit regulären postmortalen Nierentransplantationen an unserem Zentrum.

2. Eigene Arbeiten

2.1 Bildgebende Diagnostik in der Evaluation des Nierenlebendspenders

Pre-operative assessment of living renal transplant donors with state-of-the-art imaging modalities: computed tomography angiography versus magnetic resonance angiography in 118 patients. F. Engelken, F. Friedersdorff, T. F. Fuller, A. Magheli, K. Budde, F. Halleck, S. Deger, L. Liefeldt, B. Hamm, M. Giessing, G. Diederichs. *World J Urol* (2013); 31:983–90.

Die vorliegende Studie hatte zum Ziel, - die multislice CT-Angiographie (CT-A) mit der Magnetresonanztomographie (MR-A) im Rahmen der Lebendspenderevaluation zu vergleichen. Das Hauptaugenmerk lag auf der präzisen Darstellung der Nierengefäße.

Insgesamt wurden 118 Lebendspender und damit 236 Nieren in die Studie eingeschlossen. Die Auswertung erfolgte unabhängig durch zwei erfahrene radiologische Untersucher. Der Referenzstandard bestand aus der chirurgischen Korrelation und einem Konsensusreading beider Modalitäten. Die Overall Detektionsrate lag in der CT-A für die Arterien bei 99,1 % und 95 % (Untersucher 1 und Untersucher 2). Für die MR-A zeigten sich für die Arterien Detektionsraten von 95 % und 94,3 %. Die Gesamtdetektionsraten für die Venen lagen bei 99,6 % und 97,8 % (CT-A) sowie 97 % und 95,1 % (MR-A). Die meisten unentdeckten Arterien waren kleiner als 1 mm. Die Detektionsraten für Arterien > 2 mm lagen daher bei Werten von 97,8 % bis 99,6 %. Die Detektionsrate für Arterien, die 1 mm oder kleiner waren, zeigte eine Signifikanz zugunsten der CT-A. Eine doppelte arterielle Versorgung lag bei rund 25 % der Nieren vor, eine dreifache bei 3,4 % und eine vierfache arterielle Versorgung bei 0,8 %. Eine doppelte venöse Entsorgung der Nieren lag in 13 % der Fälle vor, wobei diese fast ausschließlich auf der rechten Seite zu finden war. Bewegungsartefakte wurden in der MR-A signifikant häufiger beobachtet. In der CT-A lag die Sensitivität für Untersuchungen mit Bewegungsartefakten bei 100 %, in der MR-A dagegen zwischen 89,6 % und 98,2 %.

Zusammenfassend lässt sich schlussfolgern, dass die CT-A eine leicht höhere Sensitivität für kleine Gefäße aufweist im Vergleich zur MR-A. Eine mögliche Untersucherabhängigkeit sollte berücksichtigt werden.

Engelken F, Friedersdorff F et al.: Pre-operative assessment of living renal transplant donors with state-of-the-art imaging modalities: computed tomography angiography versus magnetic resonance angiography in 118 patients.

World J Urol. 2013 Aug;31(4):983-90.

DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00345-012-1022-y>

2.2 Lernkurve der laparoskopischen Donornephrektomie

Outcomes after laparoscopic living donor nephrectomy: comparison of two laparoscopic surgeons with different levels of expertise. Frank Friedersdorff, Peter Werthemann, Hannes Cash, Carsten Kempkensteffen, Ahmed Magheli, Stefan Hinz, Johannes Waiser, Lutz Liefeldt, Kurt Miller, Serdar Deger, T. Florian Fuller. *BJU Int* (2013); 111:95-100.

Die vorige Studie zeigte die Wichtigkeit der präzisen radiologischen Bildgebung der Nierengefäße beim Lebendspender (Engelken, Friedersdorff et al. 2013). Neben der sorgfältigen Evaluation des Spenders kommt dem Organentnahmeverfahren eine hohe Bedeutung für das langfristige Wohlergehen des Spenders zu. Die Standardisierung der Operationsschritte bei der Donornephrektomie erleichtert den Wissenstransfer an jüngere Operateure.

Deswegen beschäftigte sich die folgende Studie mit der frühen Lernkurve des Operateurs bei der laparoskopischen Donornephrektomie. Diese Technik wird an der urologischen Klinik der Charité seit 1999 durchgeführt. Ausgewertet wurde retrospektiv das Spender- und Empfänger-Outcome. Es wurden die ersten 20 Lebendspenden eingeschlossen, die vom sogenannten „unerfahrenen“ Operateur durchgeführt wurden. Verglichen wurden diese Ergebnisse mit den zum damaligen Zeitpunkt letzten 20 Donornephrektomien des erfahrenen Operateurs. Der unerfahrene Operateur hatte zuvor 60 Assistenzen in der laparoskopischen Donornephrektomie durchgeführt. Zudem führte er mehr als 30 laparoskopische Tumornephrektomien eigenverantwortlich durch. Nicht unerwartet zeigten sich für die warme Ischämiezeit (231 s versus 162 s) und die Operationszeit (253 min versus 147 min) signifikante Unterschiede. Auf die Komplikationsraten beim Spender hatte das keinen Einfluss. Die Inzidenz war niedrig und unterschied sich statistisch nicht zwischen beiden Gruppen. Nach der Clavien-Dindo Klassifikation kam es in keiner Gruppe zu Grad 3 oder 4 Komplikationen. Hinsichtlich des Empfänger-Outcomes zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Das 1-Jahres Transplantatüberleben lag in beiden Gruppen bei 100 %. Auffällig war aber eine tendenziell höhere Rejektionsrate in der Gruppe der frühen Lernkurve (20 % versus 40 %), was möglicherweise auf die verlängerte warme Ischämiezeit zurückzuführen ist.

Aus der Arbeit lässt sich schlussfolgern, dass bei gutem initialem Mentoring und vorheriger Erfahrung in der minimalinvasiven Nierenchirurgie ein gutes Spender- und Empfänger-Outcome erzielt werden kann. Möglicherweise können eine verlängerte Operations- und warme Ischämiezeit in der Frühphase der Lernkurve potentielle Risikofaktoren für eine Rejektion und Beeinträchtigung der Transplantatfunktion sein.

Friedersdorff F et al.: Outcomes after laparoscopic living donor nephrectomy: comparison of two laparoscopic surgeons with different levels of expertise.

BJU Int. 2013 Jan;111(1):95-100.

DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-410X.2012.11348.x>

2.3 Intraoperative Heparinisierung der Nierenlebendspender

No need for systemic heparinization during laparoscopic donor nephrectomy with short warm ischemia time. Frank Friedersdorff, Ingmar Wolff, Serdar Deger, Jan Roigas, John Buckendahl, Hannes Cash, Markus Giessing, Lutz Liefeldt, Kurt Miller, T. Florian Fuller. *World J Urol* (2011); 29:561–66.

Während es in der letzten Arbeit (Friedersdorff, Fuller et al. 2013) um die frühe Lernkurve des Operateurs in der laparoskopischen Donornephrektomie und damit um mögliche Risiken des Spenders und des Transplantat-Outcomes ging, soll nun die intraoperative Heparinisierung der Spender besprochen werden, die auch potentielle Risiken für den Spender birgt. Ziel der intraoperativen Heparinisierung der Lebendspender ist die Vermeidung von Thrombosen im Transplantat während der Gefäßdurchtrennung und Bergung des Organs und der unvermeidlichen warmen Ischämiezeit. Demgegenüber steht das potentielle Risiko der Spender eine intra- oder postoperative Blutung zu erleiden. Ziel der vorliegenden Studie war es, heparinisierte und nicht heparinisierte Spender sowie das Spender- und Empfänger-Outcome zu vergleichen.

Wir evaluierten dazu 65 Lebendnierenspender, die eine intraoperative systemische Heparinisierung erhielten (Operationszeitraum 2005 – 2007). Die Heparinisierung erfolgte mit 5000 IE Heparin intravenös ca. 5 Minuten vor Clipping der Arteria renalis. Direkt nach Extraktion der Niere erfolgte die Gabe von Protaminsulfat intravenös als Antidot. Verglichen wurde diese Gruppe mit 54 Lebendnierenspendern, die keine systemische Heparinisierung erhielten (Operationszeitraum 2008 – 2009). Bezüglich der demografischen Daten zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Die Operationszeit war signifikant länger in der heparinisierten Gruppe. Auch die Inzidenz von multiplen Arterien war in dieser Gruppe höher. Die warme Ischämiezeit sowie die postoperative Krankenhausverweildauer unterschieden sich nicht. In der heparinisierten Gruppe gab es 3 Spender mit einer Nachblutung sowie 1 Spender in der nicht heparinisierten Gruppe. Zwei Donoren erhielten Bluttransfusionen und 2 mussten sich einer laparoskopischen Revisionsoperation unterziehen. Das 1-Jahres Transplantatüberleben lag bei 96,6 % und das 1-Jahres Serumkreatinin bei 1,41 mg / dl ohne Signifikanz. Es gab 3 Transplantatverluste in der heparinisierten Gruppe und 1 in der nicht heparinisierten Gruppe.

Die Arbeit zeigte, dass ohne eine intraoperative Heparinisierung in der laparoskopischen Donornephrektomie mit kurzer warmer Ischämiezeit eine niedrige Komplikationsrate zu erzielen ist und keine negativen Effekte auf das Transplantat-Outcome auftreten.

Friedersdorff F et al.: No need for systemic heparinization during laparoscopic donor nephrectomy with short warm ischemia time.

World J Urol. 2011 Aug;29(4):561-6.

DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00345-011-0704-1>

An erratum to this article can be found at <http://dx.doi.org/10.1007/s00345-011-0716-x>

2.4 Abgelehnte marginale Nieren, an anderen Zentren transplantiert

Outcome of expanded criteria donor kidneys that were transplanted at other Eurotransplant centers after being rejected by our institution. F. Friedersdorff, C. Roller, G. Klein, P. Werthemann, H. Cash, K. Budde, T. Slowinski, C. Kempkensteffen, J. Busch, T. F. Fuller, M. Giessing. *World J Urol* (2013); 31:947–52.

In den ersten drei Arbeiten (Engelken, Friedersdorff et al. 2013; Friedersdorff, Werthemann et al. 2013; Friedersdorff, Wolff et al. 2011), die bisher besprochen wurden ging es um verschiedene Punkte zur Qualitätsverbesserung in der Nierenlebendspende. Die Lebendnierenspende reicht bei Weitem nicht aus, um den Bedarf an Spenderorganen in Deutschland zu decken. Daher ist es sehr wichtig auch potentiell marginale Organangebote nach postmortalen Spende genau zu evaluieren, um sie ausgewählten Empfängern anzubieten.

Zielstellung der vorliegenden Arbeit war es herauszufinden, ob es vertretbar ist, Organangebote wegen marginaler Organqualität abzulehnen. Schlechte Organqualität subsummiert Organe mit mikroskopischen, makroskopischen sowie donorspezifischen Kriterien (Tittelbach-Helmrich, Thurow et al. 2014). Nach der Definition von Port ist ein Organ als marginal zu bezeichnen, wenn der Spender älter als 60 Jahre ist ohne Komorbiditäten oder älter als 50 Jahre mit mindestens 2 Komorbiditäten wie Hypertonus, Tod durch zerebrovaskuläre Erkrankungen oder Serumkreatinin > 1,5 mg/dl (Port, Bragg-Gresham et al. 2002).

Im Rahmen der Studie konnten wir 110 Nieren identifizieren, die an der Charité Campus Mitte wegen marginaler Donorkriterien oder insuffizienter Organqualität für eine Transplantation abgelehnt wurden. Diese Nieren wurden an anderen Zentren trotzdem transplantiert. Immunologische oder infektionsbedingte Gründe, die zur Ablehnung von Organangeboten führten, wurden nicht berücksichtigt. Mittels der Collaborative Transplant Study (CTS) konnten wir u. a. Daten zur Transplantatfunktion, Rejektion, Patientenüberleben und Immunsuppression sammeln. In 38 Fällen wurden beide Nieren angeboten, so dass es letztlich insgesamt 72 Spender gab. Knapp 28 % der Spender waren an einem Diabetes mellitus erkrankt. Die kalte Ischämiezeit lag im Durchschnitt bei 16 Stunden, wobei in 1/4 der Fälle, die Ischämiezeit > 20 Stunden war. Ein Jahr nach Transplantation hatten 1/3 der Empfänger einen Kreatinin < 1,47 mg / dl. 96 % der Empfänger hatten

ein Kreatininlevel < 2,97 mg / dl. Das mittlere Transplantatüberleben lag bei 71,4 Monaten. Das Transplantatüberleben nach 1, 3 und 5 Jahren lag bei ca. 79 %, 70 % und 69 %. Das mittlere Empfängerüberleben lag bei 87,5 Monaten. Das Empfängerüberleben nach 1, 3 und 5 Jahren lag bei 88 %, 80 % und 79 %.

Die Ergebnisse dieser Studie lassen zu dem Schluss kommen, dass die Akzeptanzkriterien für marginale Nieren erweitert werden sollten.

Friedersdorff F et al.: Outcome of expanded criteria donor kidneys that were transplanted at other Eurotransplant centers after being rejected by our institution.

World J Urol. 2013 Aug;31(4):947-52.

DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00345-012-0929-7>

2.5 Outcome abgelehnter marginaler Nieren, an unserem Zentrum transplantiert

Fate of Finally Transplanted Deceased Donor Kidneys Initially Rejected at Other Kidney Transplantation Centers. Frank Friedersdorff, Chris Roller, Philipp Manus, Hannes Cash, Katja Stier, Danilo Schmidt, Klemens Budde, Carsten Kempkensteffen, Jonas Busch, Tom Florian Fuller, Markus Giessing. Urol Int (2014); 93:474-81.

Die vorige Studie (Friedersdorff, Roller et al. 2013) beschäftigte sich mit Nierenangeboten, die am Transplantationszentrum der Charité Campus Mitte aufgrund marginaler Organqualität abgelehnt wurden und an anderen Zentren trotzdem transplantiert wurden. Die Ergebnisse waren gut, auch wenn andere Arbeiten zu etwas besseren Ergebnissen kamen. Die Konsequenz war unsere Entscheidungskriterien zu erweitern und ggf. jedes Angebot noch einmal kritisch zu hinterfragen bevor es wirklich abgelehnt wird. Nun haben wir uns mit der Frage beschäftigt, welche Ergebnisse mit Nieren erzielt wurden, die an unserer Klinik transplantiert wurden und zuvor wegen marginaler Donorkriterien von anderen Zentren abgelehnt wurden. Vor diesem Hintergrund wurde die folgende Studie initiiert. Im Rahmen dieser Untersuchung evaluierten wir 111 Empfänger, die eine Niere an unserem Zentrum erhalten haben, die zuvor an anderen Zentren wegen marginaler Organqualität abgelehnt wurden. Um die Ergebnisse vergleichen zu können wurde eine Kontrollgruppe (n = 343) mit den gleichen Outcome-Parametern untersucht, die im gleichen Zeitraum an unserer Klinik transplantiert wurden. Es zeigte sich eine signifikant höhere Rate an DGF in der marginalen Gruppe (46 % versus 30 %). Das Relative Risiko für eine DGF lag bei 1,7. Die kalte Ischämiezeit war in der marginalen Gruppe signifikant höher (12,5 h versus 11 h), was am ehesten der Verzögerung durch die initiale Ablehnung zuzuschreiben ist. Bezüglich der perioperativen Daten und des Empfänger-Outcomes zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen, außer 1 Woche und 3 Monate postoperativ.

Diese Arbeit belegte, dass die Donorakzeptanzkriterien vor dem Hintergrund des eklatanten Organmangels erweitert werden sollten. Jedes Zentrum kann die eigenen Kriterien kritisch prüfen. Eine Vermeidung längerer Transportwege und Verzögerungen durch Reallokationen können die kalte Ischämiezeit senken und zu einem besseren Transplantat-Outcome beitragen.

Friedersdorff F et al.: Fate of Finally Transplanted Deceased Donor Kidneys Initially Rejected at Other Kidney Transplantation Centers.

Urol Int. 2014;93(4):474-81.

DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000360302>

3. Diskussion

Die Nierenlebenspende ist eine Möglichkeit der Organknappheit entgegenzuwirken und den Empfänger mit einem qualitativ hochwertigen Spenderorgan auszustatten, mit dem Ziel, das Transplantatüberleben zu verlängern. Vor einer Lebenspende ist eine genaue Kenntnis der Nierenanatomie erforderlich. Sollte beispielsweise eine kleine Unterpolararterie intraoperativ übersehen und ligiert werden, kann dies eine Harnleiternekrose zur Folge haben. Bei einer einseitigen komplizierten Gefäßanatomie, würde man, sofern eine gute Funktion der verbliebenen Niere gewährleistet ist, die Niere mit der einfachen Gefäßversorgung für die Transplantation auswählen. Eine valide präoperative Bildgebung hat somit bei der Lebenspende einen entscheidenden Einfluss auf die Seitenwahl. Die vorliegende Arbeit (Engelken, Friedersdorff et al. 2013) zeigte, dass sowohl die CT-A als auch die MR-A eine hohe Detektionsrate für die Nierengefäße aufweisen. Die Rate der falsch positiven Befunde lag bei 0 – 2,5 %. In bis zu 30 % der Fälle lag mindestens eine doppelte arterielle Gefäßversorgung vor. Eine doppelte venöse Entsorgung war in 1/4 der Fälle zu registrieren und betraf fast ausschließlich die rechten Nieren. Die hohe Inzidenz von Nierengefäßanomalien im Sinne einer Mehrfachversorgung untermauert die Wichtigkeit einer zuverlässigen radiologischen Bildgebung. Verschiedene Studien zeigten ähnliche Ergebnisse (Pollak, Prusak et al. 1986; Satyapal, Rambiritch et al. 1995). Die Validität der CT-A sowie der MR-A bei der Darstellung der Nierengefäßversorgung von Lebendspendern wurde bereits in früheren Arbeiten untersucht (Bhatti, Chugtai et al. 2005; Gluecker, Mayr et al. 2008; Rankin, Jan et al. 2001). Die Detektionsraten für die Nierenarterien lagen zwischen 93 – 100 % (Bhatti, Chugtai et al. 2005; Gluecker, Mayr et al. 2008; Rankin, Jan et al. 2001). Für die MR-A lag die Detektionsrate für die Nierenarterien in diesen Studien bei 68 – 97 % und somit deutlich niedriger (Bhatti, Chugtai et al. 2005; Gluecker, Mayr et al. 2008; Rankin, Jan et al. 2001). Im direkten Vergleich zeigten einige Studien einen Vorteil für die CT-A gegenüber der MR-A im Hinblick auf die Sensitivität (Bhatti, Chugtai et al. 2005; Kim, Murakami et al. 2006; Tsuda, Murakami et al. 1998). Diese Ergebnisse decken sich weitgehend mit den unsrigen. Andere Arbeiten wiederum zeigten keinen Unterschied zwischen beiden bildgebenden

Verfahren hinsichtlich der Sensitivität und Spezifität (Gluecker, Mayr et al. 2008; Halpern, Mitchell et al. 2000; Rankin, Jan et al. 2001).

In unserer Studie war die Untersucherabhängigkeit teilweise statistisch signifikant. Daher muss der Faktor „Untersucher“ in jedem Fall beachtet werden. Diese Ergebnisse bestätigte auch die Arbeitsgruppe um Halpern, die postulierten, dass die Wahl des Untersuchers ein wichtigerer Einflussfaktor sei als die bildgebende Modalität selbst (Halpern, Mitchell et al. 2000). In der Regel werden Arterien kleiner als 1 mm nicht angeschlossen und versorgen keine relevanten Anteile an Nephronen (Kok, Dols et al. 2008). Trotzdem kann gerade beim Vorliegen von Unterpolararterien die Seitenwahl der Spenderniere einen wesentlichen Einfluss auf den Langzeiterfolg der Lebendnierentransplantation haben. Falsch positiv detektierte Venen zeigten sich in 9 von 10 Fällen auf der rechten Seite. Dies kann sowohl für den Spender als auch für den Empfänger von Bedeutung sein. Möglicherweise hat die engere Lagebeziehung der rechten Niere zur Vena cava einen negativen Einfluss auf die Genauigkeit bei der Darstellung der venösen Abflussverhältnisse.

Beide bildgebenden Verfahren zeigen eine gute Sensitivität für Arterien und Venen. Die CT-A zeigte eine höhere Sensitivität für kleine Gefäße, was bei der Auswahl der Seite für die Lebendspende von Relevanz sein kann. Ebenso kann eine in der Evaluation detektierte kleine Unterpolararterie wichtig für eine Harnleiterversorgung sein. Die Erfahrung des Radiologen hat einen wichtigen Einfluss auf die Qualität der Befunderhebung. Da das CT eine niedrigere Rate an Bewegungsartefakten aufweist, ist es die Untersuchung der Wahl bei Patienten mit eingeschränkter Compliance. Weitere Punkte, die die Wahl der einen oder anderen Modalität beeinflussen, sind die Untersuchungskosten sowie die Strahlenbelastung.

Nicht nur eine akkurate bildgebende Evaluation des Nierenlebendspenders, sondern auch der Wissenstransfer standardisierter Operationsverfahren hilft, die Nierentransplantation von lebend-gespendeten Organen nicht nur sicherer zu machen, sondern sie auch weiterzubreiten.

Die Frage, ab welcher Fallzahl die Lernkurve der laparoskopischen Donornephrektomie abflacht und von einem Routineeingriff gesprochen werden kann, ist noch weitgehend unbeantwortet und hängt von vielen Faktoren ab. Verschiedene Autoren sahen bei 40 selbständig durchgeführten Fällen die Grenze

für das Erreichen einer gewissen Expertise (Martin, Guise et al. 2007; Siqueira, Gardner et al. 2002). Nach unserer Auffassung können 20 Fälle schon reichen unter der Voraussetzung, dass bereits Erfahrung mit laparoskopischen Niereneingriffen besteht. In der besprochenen Studie (Friedersdorff, Werthemann et al. 2013) konnte gezeigt werden, dass in der frühen Lernphase der laparoskopischen Donornephrektomie ein gutes Transplantat-Outcome mit geringer Spendermorbidity erlangt werden kann. Um die Lernkurve zu verkürzen, sollte der Operateur zuvor Erfahrung mit laparoskopischen Niereneingriffen gesammelt haben. Ob die verlängerte warme Ischämiezeit einen Einfluss auf die akute Rejektion und eine DGF hat, kann momentan nicht mit letzter Sicherheit gesagt werden. Bei der laparoskopischen Donornephrektomie gilt eine warme Ischämiezeit unter 5 Minuten als akzeptabel (Cheng, Leiser et al. 2010; Perry, Zisman et al. 2002; Ramani, Gill et al. 2005).

Eine große Studie zeigte, dass trotz einer längeren Operationszeit und warmen Ischämiezeit das Donor- und Empfänger-Outcome gut sind (Chin, Hazzan et al. 2009). Diese Ergebnisse konnten durch unsere Daten bestätigt werden. In den meisten Untersuchungen variiert die warme Ischämiezeit zwischen 2-5 Minuten (Martin, Guise et al. 2007; Giessing 2004; Soulsby, Evans et al. 2005). Eine Arbeit von Simforoosh zeigte keinen signifikanten Einfluss einer verlängerten warmen Ischämiezeit auf die Transplantatfunktion und das Überleben (Simforoosh, Basiri et al. 2006). Andere Arbeitsgruppen sehen einen Effekt der verlängerten warmen Ischämiezeit. So konnten z. B. ein Trend zu einer höheren Rejektionsrate und Delayed Graft Function (DGF) mit prolongierter warmer Ischämiezeit gezeigt werden (Nogueira, Haririan et al. 2009; Soulsby, Evans et al. 2005). Auch wenn die Datenlage widersprüchlich ist, sollte eine möglichst kurze warme Ischämiezeit (< 5 min) angestrebt werden. Lucas et al. verglichen die pure und die handassistierte laparoskopische Donornephrektomie im Hinblick auf Früh- und Langzeit-Outcome. Es zeigte sich eine kürzere warme Ischämiezeit der handassistierten Gruppe, aber ein vergleichbares Ergebnis der perioperativen Morbidity und des Transplantat-Outcomes (Lucas, Llaw et al. 2013).

Die systemische Heparinisierung des Spenders galt viele Jahre als sichere Methode, um eine intravasale Gerinnung der Spenderniere während der Bergungsphase zu verhindern. Angesichts von Blutungskomplikationen in unserem Spenderkollektiv

stellten wir die Notwendigkeit dieser invasiven Maßnahme anhand einer retrospektiven Studie auf den Prüfstand (Friedersdorff, Wolff et al. 2011). Wir verglichen 65 Patienten mit systemischer intraoperativer Heparinisierung mit 54 Patienten ohne intraoperative Heparinisierung und fanden keine Unterschiede hinsichtlich des Transplantatüberlebens und der perioperativen Komplikationsrate beim Spender und Empfänger (Friedersdorff, Wolff et al. 2011). Tendenziell hatten mehr Spender (3:1) in der Heparin-Gruppe eine Nachblutung. Dies deckt sich mit früheren Angaben aus der Literatur, in der Transfusionsraten von bis 3,4 % angegeben werden (Chin, Hazzan et al. 2009; Jacobs, Cho et al. 2004; Nanidis, Antcliffe et al. 2008; Su, Ratner et al. 2004). Je ein Spender musste wegen der postoperativen Nachblutung laparoskopisch exploriert werden. Bei einem Spender zeigte sich ein suprarenales Hämatom, bei dem anderen Spender eine signifikante disseminierte Blutung. Bei einem Patienten wurde laborchemisch eine 2-fache Überdosierung des Heparins gefunden. Sowohl Ergebnisse der Literatur (Perry, Zisman et al. 2002; Ramani, Gill et al. 2005) als auch die Erfahrung mit Blutungskomplikationen beim Spender führte dazu, dass wir von einer systemischen Heparinisierung der Spender seit Ende 2007 Abstand genommen haben.

Das 1-Jahres Transplantatüberleben lag in der Heparin-Gruppe bei 95,4 % und in der nicht heparinisierten Gruppe bei 98,1 % (Friedersdorff, Wolff et al. 2011). Signifikant waren diese Unterschiede nicht. Die Transplantatfunktion unterschied sich nicht signifikant (Friedersdorff, Wolff et al. 2011). Das 1-Jahres Kreatinin unter 1,5 mg / dl in beiden Gruppen entspricht den Daten aus der Literatur (Perry, Zisman et al. 2002; Ramani, Gill et al. 2005). Ebenso ist die DGF Rate von 5 % mit einer Metaanalyse vergleichbar (Nanidis, Antcliffe et al. 2008).

Bei verlängerter warmer Ischämiezeit besteht das potentielle Risiko für intrarenale Mikrothrombenbildung, was Einfluss auf das Transplantat-Outcome haben kann oder gar zu einem Transplantatverlust führen kann. Verschiedene amerikanische Studien zeigten ebenfalls, dass ohne intraoperative Heparinisierung der Spender kein schlechteres Transplantat-Outcome zu erwarten ist, wenn die warme Ischämiezeit < 5 Minuten beträgt (Cheng, Leeser et al. 2010; Perry, Zisman et al. 2002; Ramani, Gill et al. 2005).

Zusammenfassend kann aus der vorgestellten Arbeit (Friedersdorff, Wolff et al. 2011) geschlussfolgert werden, dass der Verzicht auf eine intraoperative Heparinisierung

beim Spender zu keiner erhöhten Gefahr für Transplantatthrombosen oder schlechteres Transplantat Outcome führt, wenn die warme Ischämiezeit < 5 Minuten ist. Durch den Verzicht auf die Heparinisierung kann das potentielle Risiko für den Spender für eine Nachblutung minimiert werden.

Neben der Qualitätsverbesserung in der Nierenlebenspende, besteht ein weiterer Schwerpunkt der Arbeit in der Analyse des Outcomes von marginalen Spendernieren. Der Begriff „marginal“ impliziert, dass man heute aufgrund des eklatanten Organmangels auch auf Organe von älteren, multimorbiden post-mortem Spendern zurückgreifen muss. Dies geht mit Qualitätseinbußen einher. Dennoch profitieren vor allem ältere Dialysepatienten von der Transplantation marginaler Nieren (engl. "expanded criteria donors").

Eine frühere Arbeit zeigte schon, dass das Empfängerüberleben nach Transplantation von Organen marginaler Spender besser war als das Überleben von Wartelistenpatienten an der Dialyse (Ojo, Hanson et al. 2001). Gerade durch die vermehrte Aufnahme älterer Patienten auf die Warteliste, steigt deren Morbidität und Mortalität während der Dialyse proportional schneller als die von jüngeren Dialysepatienten (Meier-Kriesche, Kaplan 2002; Ojo, Hanson et al. 2001). Insbesondere für diese Empfängerpopulation stellen Organe marginaler Spender eine Alternative zur Langzeitdialyse dar. Selbst in den größeren Transplantationszentren gibt es keine einheitlichen reproduzierbaren Kriterien für die Entscheidung, ob ein Organangebot angenommen oder abgelehnt wird. Vielmehr trifft jedes Zentrum eine individuelle Entscheidung aufgrund eigener Kriterien. An unserer Klinik war bis dato die Entscheidungsfindung bei marginalen Organen folgendermaßen: Zunächst erfolgt eine ausgiebiges Screening (Giessing, Fuller et al. 2009). Der Patient und der ambulant behandelnde Nephrologe müssen das Einverständnis bezüglich des marginalen Organs gegeben haben. Bei Spenderfaktoren wie hohes Alter, renovaskulärer Erkrankungen in Kombination mit Hypertension oder Diabetes mellitus versuchen wir mehr Informationen über den Spender zu bekommen. Wichtig sind hier die Zeiträume des Diabetes und der Hypertonie, die Schwere der Erkrankungen sowie die Ursache des Hirntodes. Auch die Nierenfunktion bei Einlieferung des Spenders und zum Zeitpunkt der Entnahme ist von Bedeutung. Nieren von Spendern, die eine maligne Erkrankung oder Infektionserkrankungen in der Anamnese hatten und ein hohes Risiko der

Transmission haben, wurden bisher von unserem Zentrum abgelehnt. Begutachtet werden eine mögliche Proteinurie des Spenders, die Kreatininclearance und die renale Morphologie in der Abdomensonographie. Im Falle einer suspekten renalen Raumforderung oder Einschränkungen der glomerulären Filtrationsrate (GFR) wird in der Regel eine Biopsie gefordert. Die genannten Parameter, die voraussichtliche kalte Ischämiezeit sowie das Alters- und Gewichtsmatch zwischen Spender und Empfänger sind die Grundlage für eine Risiko-Nutzenabwägung und beeinflussen die Entscheidung. In den Entscheidungsprozess werden sowohl das Transplantationsteam als auch der Empfänger und behandelnde Nephrologe integriert.

Schon vor der Einführung des „European Senior Program“ (ESP) 1999 konnte gezeigt werden, dass durch eine sehr sorgfältige Analyse der Spenderkriterien die Anzahl der ungenutzten Spender vermindert werden kann (Lee, Scandling et al. 1996). Frühere Studien konnten zeigen, dass Organe, die wegen vermeintlich minderer Qualität von Transplantationszentren abgelehnt wurden, anderweitig erfolgreich transplantiert werden konnten (Abbadie, Lobbedez et al. 2009; Farid, Aldouri et al. 2009; Foster, Weng et al. 2008). Die Arbeitsgruppe um Putz zeigte in einer neueren noch nicht veröffentlichten Arbeit, dass von den in Dresden abgelehnten Nieren rund 80 % an anderen Zentren transplantiert werden, aber eine längerfristige Transplantatfunktion nur in weniger als 50 % der Fälle vorliegt (Putz 2013). Ablehnungsgründe hierbei waren Niereninsuffizienz, hohes Spenderalter, Morphologie der Nieren, Proteinurie und Ischämiezeit (Putz 2013). Diese Punkte sind auch bei uns in der Entscheidungsfindung, wie oben bereits beschrieben, essentiell. Aufgrund der noch fehlenden Langzeitergebnisse nach Transplantation marginaler, postmortal gespendeter Nieren, wurde der Aufbau eines Registers zur Optimierung der Organauswahl angeregt (Putz 2013).

Vergleicht man unsere Daten mit denen aus der Literatur, zeigt sich, dass die Nieren, die wir abgelehnt haben und die an anderen Zentren transplantiert wurden, einen schlechteren Verlauf hatten (Friedersdorff, Roller et al. 2013). Trotzdem waren diese Ergebnisse akzeptabel, bedenkt man, dass die Alternative eine Langzeitdialyse wäre. Eine amerikanische Studie veröffentlichte Ergebnisse von Nieren mit erweiterten Spenderkriterien, die von 1995 bis 2000 in den USA transplantiert wurden. Es zeigte sich ein 1, 3 und 5 Jahres Transplantatüberleben von 81,7 %, 65,1

% und 48,6 % (Metzger, Delmonico et al. 2003). Das Empfängerüberleben lag entsprechend bei 90,6 %, 78,5 % und 69,9 % (Metzger, Delmonico et al. 2003). Eine spanische Studie zeigte ein Transplantatüberleben von 87 %, 78 % und 70 % nach einem, drei und fünf Jahren (Cacho, Cusi et al. 2005). Alle Organe stammten von Spendern, die älter als 60 Jahre alt waren.

Nieren, die in unserem Transplantationszentrum abgelehnt wurden und letztlich an anderen Zentren erfolgreich transplantiert wurden, zeigten eine akzeptable Transplantatfunktion und ein akzeptables Transplantatüberleben. Der Schluss liegt nahe, dass das Leben mit einem marginalen Organ gut ist und eine sinnvolle Alternative zur Langzeitdialyse darstellt. Diese Feststellung gab den Anlass unsere Hauspolitik bezüglich der Akzeptanzkriterien bei marginalen Nieren anzupassen.

Des Weiteren war es interessant zu wissen, was aus den Nieren geworden ist, die an unserem Zentrum transplantiert wurden, aber zuvor an anderen Zentren wegen schlechter Organqualität abgelehnt wurden. Dazu haben wir die letzte Arbeit initiiert (Friedersdorff, Roller et al. 2014). Die kalte Ischämiezeit war in der marginalen Gruppe der zuvor besprochenen Arbeit (Friedersdorff, Roller et al. 2013) mit 16 Stunden deutlich höher als in der zweiten Studie (Friedersdorff, Roller et al. 2014). Beim Vergleich der perioperativen Daten der marginalen Gruppe mit der Kontrollgruppe zeigte sich kein signifikanter Unterschied (Friedersdorff, Roller et al. 2014). So zeigten die akute Rejektion und chronische Transplantatnephropathie nur tendenzielle Unterschiede. Bezüglich der postoperativen Komplikationen wie Lymphozelen, Ureternekrosen, Hämatome und Gefäßkomplikationen zeigten sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede. Das bedeutet, dass die Antizipation einer erhöhten Komplikationsrate nach Transplantation marginaler Organe als Ablehnungsgrund inakzeptabel ist. Das zensierte 1, 3 und 5 Jahres Transplantatüberleben lag in der marginalen Gruppe bei 95,4 %, 90 % und 80,6 %. Das 1, 3 und 5 Jahres Patientenüberleben lag in der marginalen Gruppe bei 94,2 %, 91,8 % sowie 80,4 %. Statistische Unterschiede zur Kontrollgruppe gab es nicht.

Verschiedene Studien zeigten einen Einfluss der kalten Ischämiezeit auf die frühe Transplantatfunktion sowie auf das Transplantat- und Empfängerüberleben (Mikhalski, Wissing et al. 2008; Perez Valdivia, Gentil et al. 2011; Quiroga, McShane et al. 2006). Eine Verlängerung der kalten Ischämiezeit durch beeinflussbare Faktoren wie Tages- oder Nachtzeit der Transplantation sollten vermieden werden. In

der Literatur wird ein Anstieg des Risikos des Transplantatversagens von 3 % pro Stunde kalte Ischämiezeit angegeben (Frei, Noeldeke et al. 2008). Es zeigte sich eine signifikant höhere Rate an DGF in der marginalen Gruppe (46 % versus 30 %). Das Relative Risiko für eine DGF lag bei 1,7. Dies deckt sich mit Daten der Arbeit von Dahmane (Dahmane, Audard et al. 2006).

Eine neuere Studie aus Freiburg analysierte die Entwicklung der Ablehnungsrate sowie Gründe und letztlich das Schicksal von abgelehnten Organen (Tittelbach-Helmrich, Thurow et al. 2014). Die Ablehnungsrate stieg von 47 % auf 87 % mit Hauptgründen wie schlechte Organqualität, Altersmismatch oder Größenmismatch (Tittelbach-Helmrich, Thurow et al. 2014). Fünfundfünfzig Prozent der Organe wurden an anderen Zentren transplantiert, mit vergleichbarem Outcome wie in der Kontrollgruppe der Studie (Tittelbach-Helmrich, Thurow et al. 2014). Die Arbeitsgruppe kam zu dem Schluss, dass bei einer besseren Spender-Empfänger Selektion, mehr Organe transplantiert werden können.

Zusammenfassend lässt sich basierend auf unseren Arbeiten sagen, dass die Spenderkriterien marginaler Organe erweitert werden sollten. Zumindest sollte jedes Zentrum seine eigenen Kriterien kritisch überprüfen, insbesondere angesichts des eklatanten Organmangels. Durch Vermeidung von Verzögerungen, Reallokationen oder Transporte kann die kalte Ischämiezeit ggf. verkürzt werden und das Transplantat-Outcome möglicherweise verbessert werden.

4. Zusammenfassung

Im letzten Abschnitt werde ich die vorigen Arbeiten kurz zusammenfassen und einen Ausblick auf Folgeprojekte geben. Die besprochenen Arbeiten habe ich als Erstautor über das Peer Review-Verfahren in internationalen Zeitschriften veröffentlicht.

Die Diskrepanz zwischen dem Angebot an Transplantatnieren und den Dialysepatienten die noch auf ein Organ warten, ist in den letzten Jahren in Deutschland größer geworden (www.dso.de). Im Jahr 2014 wurden in Deutschland 1508 Nieren transplantiert, während es im Jahr 2012 noch 1820 waren (www.dso.de). Gegenwärtig warten ca. 8000 Patienten auf eine Niere (www.dso.de). Vor diesem Hintergrund ist es von enormer Bedeutung mit den zur Verfügung stehenden Organen sehr bedacht umzugehen. Eine Qualitätsverbesserung der postmortalen und der Lebendnierenspende kann dazu beitragen den eklatanten Organmangel abzumildern.

Die erste Arbeit, die im Rahmen dieser Habilitationsschrift vorgestellt wurde beschäftigte sich mit der Gefäßanatomie in der Lebendspenderevaluation. Es wurden zwei moderne bildgebende Modalitäten (CT-A und MR-A) miteinander verglichen. Die Zusammenarbeit erfolgte mit den Kollegen der Radiologie an der Charité Universitätsmedizin Berlin. Das Wissen über die Gefäßanatomie und Variabilität ist vor der Lebendnierenspende von großer Bedeutung. Dadurch können mögliche Komplikationen des Spenders und negative Beeinflussung des Transplantat-Outcomes vermieden werden. Untersucht wurden insgesamt 118 Spender, die sowohl eine CT-A als auch eine MR-A erhalten hatten. Zwei unabhängige Untersucher evaluierten die Bilder. Insgesamt hatten beide Untersuchungsmodalitäten eine gute Sensitivität. Mittels CT-A konnten kleine Arterien besser entdeckt werden als mit der MR-A. Augenmerk sollte in jedem Falle auf die Erfahrung des Radiologen gelegt werden. Seit dem Ende dieser Untersuchung wird an unserem Transplantationszentrum meistens nur eine CT-A durchgeführt. In einigen Fällen, z. B. bei jungen Spendern wird auch eine MR-A durchgeführt.

In der zweiten Studie wurden die Auswirkungen der frühen Lernkurve auf die Spendermorbidity und das Transplantat-Outcome untersucht. Nach unserer

Auffassung spielen der Wissenstransfer und die Weitergabe chirurgischer Techniken eine wichtige Rolle. Prozessoptimierung und Innovationen sind zentrale Bestandteile der universitären Medizin. Die Inzidenz von Spenderkomplikationen war in beiden Gruppen (erfahrener vs. unerfahrener Operateur) gleich niedrig. Das 1-Jahres-Transplantatüberleben lag in beiden Gruppen bei 100 %. Zusammenfassend konnte in der Studie gezeigt werden, dass in der frühen Lernphase der laparoskopischen Donornephrektomie gute Spender- und Empfängerergebnisse erzielt werden können. Wichtig sind bereits gesammelte Erfahrungen in der laparoskopischen Nierenchirurgie. Somit leistet der Wissenstransfer einen Beitrag zur Qualitätssicherung in der Lebendnierentransplantation.

Die dritte Arbeit beschäftigte sich mit der Fragestellung, ob die systemische intraoperative Heparinisierung des Spenders sinnvoll ist oder nicht. Ein Vorteil der Heparinisierung könnte in der Minimierung von Mikrothrombosen liegen, während auf der anderen Seite eine Gefährdung der Spender durch eine Blutungskomplikation im Raume steht. Wir verglichen zwei Kohorten, wobei die erste Gruppe (n = 65) eine intraoperative systemische Heparinisierung erhielt und die zweite Gruppe (n = 54) keine Heparinisierung erhielt. Die Blutungskomplikationen waren nicht signifikant unterschiedlich, allerdings zeigten sich tendenziell mehr (3:1) Blutungskomplikationen in der heparinisierten Gruppe. Die Transfusionsraten waren gleich. Das Transplantatüberleben zeigte keine statistische Signifikanz. Es konnte gezeigt werden, dass der Verzicht auf eine systemische intraoperative Heparinisierung mit kurzer warmer Ischämiezeit (< 5 min) eine niedrige Komplikationsrate ohne Effekte auf das Kurz- und Langzeit-Outcome des Transplantates aufweist. Seit dem Jahr 2008 erfolgt an unserer Klinik keine systemische Heparinisierung der Spender mehr. Diese Maßnahme stellt eine Prozessoptimierung dar und dient der Qualitätssteigerung in der Lebendnierentransplantation.

Die nächsten beiden Arbeiten beschäftigten sich mit dem Thema der erweiterten Spenderkriterien bzw. marginalen Nieren nach postmortalen Spende. Da die ohnehin schon knappen Spenderorgane von immer älteren Spendern stammen, werden oft die sogenannten „erweiterten Spenderkriterien“ erfüllt. Die sinnvolle Nutzung solcher Organe ist angesichts der Organknappheit eine Herausforderung.

In der ersten dieser beiden Arbeiten wurden 110 postmortale Spendernieren untersucht, die an der Urologischen Klinik der Charité Campus Mitte, wegen schlechter Organqualität bzw. marginaler Donorkriterien abgelehnt wurden. Diese Nieren sind aber an anderen Transplantationszentren trotzdem transplantiert worden. Das mittlere follow-up lag bei 54 Monaten. Die kalte Ischämiezeit lag im Durchschnitt bei 16 Stunden. Von den Empfängern hatten 31 % ein Kreatininlevel unter 1,47 mg / dl und 94 % ein Kreatininlevel unter 2,97 mg / dl 3 Jahre nach Transplantation. Das mittlere Transplantatüberleben lag bei 71,4 Monaten und das mittlere Patientenüberleben bei 87,5 Monaten.

In der zweiten dieser Arbeiten wurden die Nieren untersucht, die an unserer Klinik transplantiert wurden und zuvor an anderen Zentren wegen schlechter Organqualität, respektive marginaler Spenderkriterien, abgelehnt wurden. Hier wurden 111 Nieren identifiziert und mit den regulären postmortalen Transplantationen (n = 343), die im selben Zeitraum an unserer Klinik durchgeführt wurden, verglichen. Es zeigte sich eine signifikant längere kalte Ischämiezeit, was an der Verzögerung im Rahmen der initialen Ablehnung gelegen haben kann. Eine DGF lag signifikant häufiger in der marginalen Gruppe vor (45,9 % versus 30,3 %). Trotzdem waren die perioperativen Daten und Komplikationsraten vergleichbar. Wir schlussfolgerten, dass die Akzeptanzkriterien für marginale Nieren insbesondere vor dem Hintergrund des eklatanten Organmangels erweitert werden sollten. Jedes Zentrum sollte die eigenen Kriterien kritisch prüfen. Durch die Vermeidung von Reallokationen und unnötigen Transporten, kann die kalte Ischämiezeit verkürzt werden und möglicherweise das Transplantatüberleben verbessert werden.

Weitere Projekte, die sich mit der Qualitätsverbesserung in der Nierentransplantation beschäftigen, werden folgen.

Die hier vorgestellten Arbeiten befassten sich mit der Qualitätsverbesserung von Lebendspendernieren und von postmortal gespendeten Nieren. In meinen zukünftigen klinischen Forschungsprojekten werde ich mich mit der Morbidität der Nierentransplantatempfänger befassen. Die Multimorbidität der Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz stellt eine große Herausforderung für das Gesundheitssystem dar und muss angesichts der langen Wartezeiten auf ein Transplantat und angesichts des demografischen Wandels hin zu einer alternden Bevölkerung, von Transplantationsmedizinern adressiert werden.

5. Literaturangaben

Abbadie O, Lobbedez T et al. (2009). Is clinical judgment a suitable method to select marginal allograft for transplantation? A single center experience. Nephrol Ther; 5:559–67.

Alcaraz A, Musquera M et al. (2011). Feasibility of transvaginal natural orifice transluminal endoscopic surgery-assisted living donor nephrectomy: is kidney vaginal delivery the approach of the future? Euro Urol; 59:1019-25.

Autorino R, Brandao LF et al. (2015). Laparoendoscopic single-site (LESS) vs laparoscopic living-donor nephrectomy: a systematic review and meta-analysis. BJU Int; 115:206-15.

Banga N, Nicol D (2012). Techniques in laparoscopic donor nephrectomy. BJU Int; 110:1368-73.

Bhatti AA, Chugtai A et al. (2005). Prospective study comparing three-dimensional computed tomography and magnetic resonance imaging for evaluating the renal vascular anatomy in potential living renal donors. BJU Int; 96:1105–08.

Cacho DT, Cusi LI et al. (2005). Elderly donor kidney transplant: factors involved in graft survival. Transpl Proc; 37:3690–92.

Cheng EY, Leeser DB et al. (2010). Outcomes of laparoscopic donor nephrectomy without intraoperative systemic heparinization. J Urol; 183:2282–86.

Chin EH, Hazzan D et al. (2009). The first decade of a laparoscopic donor nephrectomy program: effect of surgeon and institution experience with 512 cases from 1996 to 2006. J Am Coll Surg; 209:106–13.

Cooper M, Kramer A et al. (2013). Recipient outcomes of dual and multiple renal arteries following 1000 consecutive laparoscopic donor nephrectomies at a single institution. Clin Transplant; 27:261-66.

Dahmane D, Audard V et al. (2006). Retrospective follow-up of transplantation of kidneys from 'marginal' donors. Kidney Int; 69:546–52.

Derweesh IH, Goldfarb DA et al. (2005). Laparoscopic live donor nephrectomy has equivalent early and late renal function outcomes compared with open donor nephrectomy. Urology; 65:862-66.

Engelken F, Friedersdorff F et al. (2013). Pre-operative assessment of living renal transplant donors with state-of-the-art imaging modalities: computed tomography angiography versus magnetic resonance angiography in 118 patients. World J Urol; 31:983–90.

Farid S, Aldouri A et al. (2009). Outcomes of kidney grafts refused by one or more centers and subsequently transplanted at a single United Kingdom center. Transpl Proc; 41:1541–46.

Foster CE, Weng RR et al. (2008). The influence of organ acceptance criteria on long-term graft survival: outcomes of a kidney transplant program. Am J Surg; 195:149–52.

Frei U, Noeldeke J et al. (2008). Prospective age-matching in elderly kidney transplant recipients--a 5-year analysis of the Eurotransplant Senior Program. Am J Transplant; 8:50-7.

Friedersdorff F, Roller C et al. (2013). Outcome of expanded criteria donor kidneys that were transplanted at other Eurotransplant centers after being rejected by our institution. World J Urol; 31:947–52.

Friedersdorff F, Werthemann P et al. (2013). Outcomes after laparoscopic living donor nephrectomy: comparison of two laparoscopic surgeons with different levels of expertise. BJU Int; 111:95-100.

Friedersdorff F, Wolff I et al. (2011). No need for systemic heparinization during laparoscopic donor nephrectomy with short warm ischemia time. World J Urol; 29:561–66.

Giessing M (2004). Laparoscopic living-donor nephrectomy. Nephrol Dial Transplant; 19:36-40.

Giessing M, Budde K et al. (2003). "Old-for-old" cadaveric renal transplantation: surgical findings, perioperative complications and outcome. Eur Urol; 44:701-08.

Giessing M, Fuller TF et al. (2009). Outcomes of transplanting deceased-donor kidneys between elderly donors and recipients. J Am Soc Nephrol; 20:37–40.

Gluecker TM, Mayr M et al. (2008). Comparison of CT angiography with MR angiography in the preoperative assessment of living kidney donors. Transplantation; 86:1249–56.

Halpern EJ, Mitchell DG et al. (2000). Preoperative evaluation of living renal donors: comparison of CT angiography and MR angiography. Radiology; 216:434–39.

Hickstein H, Koball S et al. (2014). ABO incompatible kidney transplantation using unspecific immunoadsorption. Transfus Apher Sci; 50:263-66.

Hung CJ, Lin YJ et al. (2008). Five-year experience of adoption and evolution of laparoscopic living donor nephrectomy: results from a center without large volume of patients. Transplant Proc; 40:2112-14.

Jacobs SC, Cho E et al. (2004). Laparoscopic donor nephrectomy: the University of Maryland 6-year experience. J Urol; 171:47–51.

Kim T, Murakami T et al. (2006). Evaluation of renal arteries in living renal donors: comparison between MDCT angiography and gadoliniumenhanced D MR angiography. Radiat Med; 24:617–24.

Kok NF, Dols LF et al. (2008). Complex vascular anatomy in live kidney donation: imaging and consequences for clinical outcome. Transplantation; 85:1760–65.

Lee CM, Scandling JD et al. (1996). The kidneys that nobody wanted: support for the utilization of expanded criteria donors. Transplantation; 62:1832–41.

Lucas SM, Llaw A et al. (2013). Comparison of donor, and early and late recipient outcomes following hand assisted and laparoscopic donor nephrectomy. J Urol; 189:618-22.

Martin GL, Guise AI et al. (2007). Laparoscopic donor nephrectomy: effects of learning curve on surgical outcomes. Transplant Proc; 39:27–29.

Metzger RA, Delmonico FL et al. (2003). Expanded criteria donors for kidney transplantation. Am J Transplant; 3:114–25.

Mikhalski D, Wissing KM et al. (2008). Cold ischemia is a major determinant of acute rejection and renal graft survival in the modern era of immunosuppression. Transplantation; 85:S3–S9.

Monn MF, Gramm AR et al. (2014). Economic and utilization analysis of robot-assisted versus laparoscopic live donor nephrectomy. J Endourol; 28:780-83.

Nanidis TG, Antcliffe D et al. (2008). Laparoscopic versus open live donor nephrectomy in renal transplantation: a meta-analysis. Ann Surg; 248:691–92.

Nogueira JM, Haririan A et al. (2009). The detrimental effect of poor early graft function after laparoscopic live donor nephrectomy on graft outcomes. Am J Transplant; 9:337-47.

Ojo AO, Hanson JA et al. (2001). Survival in recipients of marginal cadaveric donor kidneys compared with other recipients and wait-listed transplant candidates. J Am Soc Nephrol; 12:589–97.

Omoto K, Nozaki T et al. (2013). Impact of right-sided nephrectomy on long-term outcomes in retroperitoneoscopic live donor nephrectomy at single center. J Transplant; Epub 2013.

Perez Valdivia MA, Gentil MA et al. (2011). Impact of cold ischemia time on initial graft function and survival rates in renal transplants from deceased donors performed in Andalusia. Transplant Proc; 43:2174–76.

Perry KT, Zisman A et al. (2002). Use of heparin and protamine sulfate during laparoscopic donor nephrectomy. Transplantation; 74:1700–02.

Pollak R, Prusak BF et al. (1986). Anatomic abnormalities of cadaver kidneys procured for purposes of transplantation. Am Surg; 52:233–35.

Port FK, Bragg-Gresham JL et al. (2002). Donor characteristics associated with reduced graft survival: an approach to expanding the pool of kidney donors. Transplantation; 74:1281-86.

Putz J (2013). Die abgelehnte postmortale Spenderniere – eine retrospektive Analyse am Tx-Zentrum Dresden. 21. Jahrestagung des Arbeitskreises Nierentransplantation.

Quiroga I, McShane P et al. (2006). Major effects of delayed graft function and cold ischaemia time on renal allograft survival. Nephrol Dial Transplant; 21:1689–96.

Ramani AP, Gill IS et al. (2005). Impact of intraoperative heparin on laparoscopic donor nephrectomy. J Urol; 174:226–28.

Rankin SC, Jan W et al. (2001). Noninvasive imaging of living related kidney donors: evaluation with CT angiography and gadolinium-enhanced MR angiography. AJR Am J Roentgenol; 177:349–55.

Satyapal KS, Rambiritch V et al. (1995). Additional renal veins: incidence and morphometry. Clin Anat; 8:51–55.

Shokeir AA (2007). Open versus laparoscopic live donor nephrectomy, a focus on the safety of donors and the need for a donor registry. J Urol; 178:1860-66.

Simforoosh N, Basiri A et al. (2005). Comparison of laparoscopic and open donor nephrectomy: a randomized controlled trial. BJU Int; 95:851-55.

Simforoosh N, Basiri A et al. (2006). Effect of warm ischemia on graft outcome in laparoscopic donor nephrectomy. J Endourol; 20:895-98.

Siqueira TM, Gardner TA et al. (2002). One versus two proficient laparoscopic surgeons for laparoscopic live donor nephrectomy. Urology; 60:406–09.

Soulsby RE, Evans LJ et al. (2005). Warm ischemic time during laparoscopic live donor nephrectomy: effects on graft function. Transplant Proc; 37:620-22.

Su L, Ratner LE et al. (2004). Laparoscopic live donor nephrectomy: trends in donor and recipient morbidity following 381 consecutive cases. Ann Surg; 240:358–63.

Suthanthiran M, Strom TB (1994). Renal Transplantation. N Engl J Med; 331:365-76.

Tittelbach-Helmrich D, Thurow C et al. (2015). Poor organ quality and donor-recipient age mismatch rather than poor donation rates account for the decrease in deceased kidney transplantation rates in a Germany Transplant Center. Transpl Int; 28:191-98.

Toyoda M, Yamanaga S et al. (2014). Long-term safety of living kidney donors aged 60 and older. Transplant Proc; 46:318-20.

Tsuda K, Murakami T et al. (1998). Helical CT angiography of living renal donors: comparison with 3D Fourier transformation phase contrast MRA. J Comput Assist Tomogr; 22:186–93.

Wolfe RA, Ashby VB et al. (1999). Comparison of Mortality in All Patients on Dialysis, Patients on Dialysis Awaiting Transplantation, and Recipients of a First Cadaveric Transplant. N Engl J Med; 341:1725-30.

Danksagung

Ich möchte mich bei den folgenden Menschen sehr für die Unterstützung bedanken:

- Prof. Dr. Kurt Miller für die Möglichkeit zu habilitieren und Unterstützung dieser Arbeit sowie das offene Ohr zu jeder Zeit.
- Bei PD Dr. Florian Fuller für die Motivation, guten Ratschläge und intensiven humorvollen Zusammenarbeit.
- Bei Prof. Jung und Prof. Stephan sowie das gesamte Forschungslabor für die gute Zusammenarbeit. Ich habe wissenschaftlich von diesen beiden herausragenden Wissenschaftlern sehr profitiert.
- Bei Ahmed Magheli, Carsten Kempkensteffen und Stefan Hinz, die mich klinisch und wissenschaftlich immer unterstützt haben.
- Bei Prof. Loening und Prof. Schnorr, die mich von Anfang an immer wieder motiviert haben und den Grundstein für die Urologie gelegt haben.
- Bei Prof. Giessing, der menschlich und wissenschaftlich ein großes Vorbild ist.
- Bei Chris Roller für die gute Zusammenarbeit zweier Projekte.
- Bei Jonas Busch für die intensiven Gespräche, Motivation und Zusammenarbeit der letzten Jahre.
- Bei Prof. Deger, Prof. Lein und Prof. Roigas für die gute Zusammenarbeit in meiner Anfangszeit an der Klinik.
- Bei den Kollegen aus der Radiologie Florian Engelken und Gerd Diederichs für die Kooperation eines interessanten Projektes.
- Bei allen Kollegen und ehemaligen Kollegen der Klinik, stellvertretend nenne ich Irena Goranova, Barbara Erber, Peter Werthemann und Hannes Cash.
- Bei Robert Peters, der mir schon in der Studentenzeit klinisch viel beigebracht hatte und bei Jürgen Kramer, mit dem ich über viele Jahre eine Station betreut habe.
- Zum Schluss gilt mein großer Dank insbesondere auch meinen Kindern Miyu, Sofia, Jakob und Lukas, die für mich eine große Motivation sind und von denen ich sehr viel gelernt habe. Ebenso bedanke ich mich bei meiner Familie und meinen Freunden für die Unterstützung der letzten Jahre.

Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern /Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

.....

Berlin, den 20.02.2015

Dr. Frank Friedersdorff