

5. DISKUSSION

Die Gabe von Röntgenkontrastmitteln kann zu einer akuten Funktionsverschlechterung der Niere führen, die von einer Erhöhung der Retentionswerte bis zum akuten Nierenversagen reichen kann. Dabei liegen in der Literatur unterschiedliche Angaben vor, welches Ausmaß an Funktionsverlust das Krankheitsbild der kontrastmittelinduzierten Nephropathie definiert. Am häufigsten wird jedoch ein Anstieg des Serumkreatinins von mehr als 0,5 mg% bei Ausgangswerten unter 2,0 mg% bzw. ein Anstieg von 1,0 mg% bei Ausgangswerten über 2,0 mg% angegeben (Möckel). Die Kreatininanstiege treten in der Regel innerhalb von 3 Tagen nach Exposition auf, was in der Situation des Organspenders in der Regel bedeutet, dass eine eventuelle Funktionseinbuße erst nach der Transplantation auftritt.

Nun kommt es zwar im Rahmen der Transplantation durch transplantationsimmanente Faktoren wie Ischämiezeit, Reperfusion, frühe Immunantwort des Empfängers etc. ohnehin zu Funktionseinbußen, die per se bereits vom Anstieg des Serumkreatinins bis zum Graftversagen reichen können, es lässt sich jedoch nach Transplantation im Vergleich von Untersuchungsgruppe und Kontrollgruppe weder bei den Serumkreatininwerten noch bei irgendeinem anderen Parameter der Nierenfunktion ein erkennbarer Unterschied nachweisen, wobei darauf hingewiesen sei, dass insbesondere die ersten 3 Tage nach Transplantation besonders engmaschig kontrolliert wurden.

In Beantwortung der Fragestellung der vorliegenden Arbeit kann also festgehalten werden, dass die bei einem Multiorganspender durchgeführte Koronarangiografie keinen negativen Einfluss auf die Funktion der Nieren des selben Organspenders nach erfolgter Transplantation hat. Dies bedeutet für die Praxis, dass die für die Beurteilung eines Spenderherzens erforderliche angiografische Beurteilung der Herzkranzgefäße keine bedeutsame Belastung für die Spenderniere mit sich bringt.

Die in der vorliegenden Arbeit nachuntersuchten Multiorganspender erhielten im Rahmen der Koronarangiografie durchschnittlich $111,42 \text{ ml} \pm 38,43 \text{ ml}$ (min.: 75ml, max.:220 ml) eines Kontrastmittels. Dies zeigt, dass bei diesen Untersuchungen prinzipiell eher geringe Mengen an Kontrastmittel benötigt werden, was insofern von Bedeutung ist, als es in der Literatur Hinweise darauf gibt, dass das Risiko für eine renale Funktionsbeeinträchtigung mit steigender Kontrastmittelmenge zunimmt, wenngleich bisher kein verbindlicher Grenzwert validiert werden

konnte (Möckel). In diesem Zusammenhang soll darauf hingewiesen werden, dass beim Multiorganspender die Linkskatheteruntersuchung durchaus auf die Darstellung der Herzkranzgefäße beschränkt werden und auf Aorto- und Lävokardiografie verzichtet werden kann; stattdessen kann diesbezüglich auf die Echokardiografie zurückgegriffen werden, die im Rahmen des Screenings eines Organspenders ohnehin erforderlich ist.

Limitationen der Untersuchung

Im weiteren soll nun zunächst die Aussagekraft der Untersuchung diskutiert, d.h. auf die Limitationen der vorliegenden Arbeit eingegangen werden. Aus der Sicht des Statistikers ist zunächst der geringe Stichprobenumfang von $n=36$ in den beiden Studiengruppen anzusprechen, aus dem sich zwangsweise auch die relativ hohe Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% für diese klinisch so relevante Frage ergibt. Dieses Problem lässt sich jedoch – wie so oft in der Medizin – nicht durch beliebige Erhöhung des Stichprobenumfanges lösen, da aufgrund der geringen Anzahl von Multiorganspendern der Untersuchungszeitraum weit in die Vergangenheit hinein hätte vergrößert werden müssen, was wiederum andere, im Zweifel schwerer wiegende Probleme aufgeworfen hätte.

Glücklicherweise liegen die Irrtumswahrscheinlichkeiten für fast alle getesteten Parameter jedoch deutlich über 5%. Lediglich beim „Serumkreatinin bei Organentnahme“ und beim „CMV-Status des Empfängers“ scheint sich mit einem $p=0,052$ bzw. $p=0,098$ eine Tendenz ($p<0,10$) abzuzeichnen. Allerdings ist im Fall des „Serumkreatinins bei Organentnahme“ die Differenz zwischen dem Medianwert in der Kontrollgruppe ($84,1 \mu\text{mol/l}$) und dem der Angiografiegruppe ($72,6 \mu\text{mol/l}$) mit $11,5 \mu\text{mol/l}$ unabhängig von der Frage der statistischen Signifikanz fraglos jenseits einer klinischen Bedeutung. Beim „CMV-Serostatus des Empfängers“ ist anzumerken, dass der Chi²-Test zweiseitig durchgeführt wurde und dass dies, da die Zahl der CMV-seropositiven Spender in der Angiografiegruppe mit 18 größer war als in der Kontrollgruppe mit 12, im Falle einer Signifikanz formal so interpretiert werden müsste, dass – wenn ein CMV-seropositiver Empfänger über einen CMV-Infekt eine graftschädigende Abstoßung getriggert hätte – die Spenderangiografie sogar einen protektiven Effekt auf die Spenderniere gehabt hätte. Dies ist aber aus medizinischen Gründen zu verwerfen.

Weiterhin ist kritisch zu sehen, dass nicht alle Parameter bei allen 36 Fällen komplett dokumentiert wurden und demzufolge auch nicht komplett analysiert bzw. getestet werden

konnten. Simuliert man jedoch bei den unvollständig erhobenen Parametern den „ungünstigsten Fall“, indem man für die fehlenden Stichproben Werte annimmt, die zu einem signifikanten Unterschied führen würden, so lässt sich zeigen, dass sich nur für 2 Parameter eine Signifikanz „nicht ausschließen“ lässt: Es sind dies das „Serumkreatinin bei Aufnahme des Spenders im Spenderkrankenhaus“ und die „Kreatininclearance vor Organentnahme“. Für beide Parameter lässt sich jedoch sagen, dass das „Serumkreatinin bei Organentnahme“ sicher einen für die Nierenfunktion nach Transplantation vergleichbaren Parameter darstellt, wobei dieser komplett erhoben wurde und keinen signifikanten Unterschied zeigt. Letztlich sind die fehlenden Werte ausnahmslos durch inkomplette Dokumentation in den Krankenakten bedingt und somit ein systematischer Fehler im Sinne einer Bias nahezu ausgeschlossen.

Ein für den Transplantationserfolg wichtiger, aber im Rahmen einer retrospektiven Studie praktisch nicht zu erhebender Parameter ist die sogenannte „Entnahmequalität“. Hierunter fallen die Erfahrung/Tagesform des betreffenden Entnahmechirurgen, aber auch der anderen Entnahmeteams, da sie relevante Parameter wie die Qualität von Präparation, Organperfusion, Kühlung, Entnahme und/oder Verpackung und Transport beeinflussen können. Angemerkt werden darf aber in diesem Zusammenhang, dass Organentnahmen prinzipiell nur von erfahrenen Chirurgen durchgeführt werden und sich die wenigen Missstände aus statistischen Erwägungen heraus gleichmäßig auf die beiden Studiengruppen verteilen dürften, also auch hier kein systematischer Fehler im Sinne einer Bias vorliegen dürfte.

Ein weiterer, in der mangelnden Dokumentation begründeter Missstand liegt darin, dass für die Spender-Empfänger-Paare nicht in ausreichender Vollständigkeit das HLA-Mismatch erhoben werden konnte, so dass in der Analyse der vorliegenden Studie ganz darauf verzichtet werden musste. Allerdings konnte die für den frühen bis mittelfristigen Verlauf nach Transplantation entscheidende „Maximale Paneltoxizität“ im panel-reactive antibody-test ebenso erhoben werden (s. Tab. 33), wie das klinische Korrelat der Immunantwort, die „Anzahl der behandlungsbedürftigen Abstoßungsepisoden“ (s. Tab. 34), wobei die Art der primären Immunsuppression bei allen Transplantationen prinzipiell identisch war.

Da es sich bei allen vier Kontrastmitteln, die bei den Koronarangiografien der Organspender zum Einsatz kamen, um bezüglich ihrer nephrotoxischen Potenz vergleichbare Substanzen handelt, ist die Tatsache, dass im Rahmen der Studie nicht nur ein einziges Präparat eingesetzt wurde nur theoretisch als Limitation zu sehen.

Praktische Konsequenzen

Wie bereits unter Punkt 1.6 ausgeführt, muss aufgrund des in den letzten Jahren erheblich gestiegenen atherosklerotischen Risikoprofils der Organspender mit einer signifikanten Prävalenz von klinisch bedeutsamen Koronarveränderungen ausgegangen werden. Dabei wird nach Grauhan et al., sofern beim Screening des Spenders keine Koronarangiografie durchgeführt wird, in etwa 7% der Fälle versehentlich eine bedeutsame Koronarsklerose übertragen, wodurch das Risiko für ein frühes Graftversagen auf ein mehrfaches ansteigt (Grauhan², Grauhan³). Obwohl die Deutsche Transplantationsgesellschaft (DTG) mittlerweile in ihren Richtlinien für die Beurteilung von Spenderherzen bei Spendern ab dem 40. Lebensjahr eine Koronarangiografie gefordert hat (Grauhan⁴), werden weiterhin bei über 95% der Herzspender keine Koronarangiografien durchgeführt (Grauhan⁵). Bemerkenswerterweise variiert jedoch der Anteil der koronarangiografierten Herzspender je nach Region der Organentnahme ganz erheblich. So konnten Grauhan et al. zeigen, dass keinesfalls bei über 95% der Organspender eine Koronarangiografie mangels eines Katheterplatzes im Spenderkrankenhaus undurchführbar sei; vielmehr lag die Ursache für die seltene Durchführung der Angiografie darin, dass man vor Ort zu spät daran gedacht hatte: In einem Zweijahreszeitraum hatten 70% Spenderkrankenhäuser – mit einem Anteil an Spendern von 95% - einen Katheterplatz zur Verfügung, und es konnten in diesem Zeitraum bei 85% der Spender die Koronarien angiografisch evaluiert werden (Grauhan⁵).

Neben diesen vermeintlichen logistischen Problemen wurden als Erklärung für die nicht durchgeführten Koronarangiografien die hohen Kosten der Untersuchung angeführt. In diesem Zusammenhang muß jedoch erwähnt werden, dass die Deutsche Stiftung Organtransplantation (DSO) im Jahr 2005 insgesamt 125 Fehlflüge zu verzeichnen hatte, also Flüge von Organentnahmeteams ins Spenderkrankenhaus, die insofern erfolglos waren, als die betreffenden Organe vor Ort als nicht transplantabel eingeschätzt wurden (Meiser). Da die mangels Koronarangiografie erst durch den Entnahmechirurgen vor Ort diagnostizierte Koronarsklerose den mit weitem Abstand häufigsten Ablehnungsgrund vor Ort darstellt, dürften bei routinemäßig durchgeführter Koronarangiografie jährlich etwa 100 Fehlflüge eingespart werden. Bei Kosten von ca. 15.000,- € pro Fehlflug könnte somit eine Summe von 1.500.000,- € eingespart werden (Wesslau). Bei derzeit etwa 400 Transplantationen pro Jahr und den durchschnittlichen Kosten

einer Koronarangiografie von 800,- € stellt sich die Kostenfrage der routinemäßig durchgeführten Koronarangiografie gleich in einem ganz anderen Licht dar.

Nachdem sowohl logistische als auch finanzielle Argumente gegen das koronarangiografische Screening von Herzspendern entkräftet werden konnten, blieb als letztes Argument die Befürchtung der Nierentransplanteure, dass die Gabe von Kontrastmittel im Rahmen der Angiografie des Herzens die Spenderniere funktionell beeinträchtigen könnte.

Schlussfolgerungen

Somit konnte durch die vorliegende Arbeit ein oft genanntes Argument gegen eine routinemäßig durchgeführte Koronarangiografie des Spenderherzens entkräftet werden. Idealerweise könnte also die Koronarangiografie bei 80-90% der Herzspender durchgeführt werden, wobei diese im Fall einer Schädelangiografie zur Feststellung des Hirntodes gleich mit durchgeführt werden könnte. In Zweifelsfällen bezüglich der Relevanz von angiografisch gefundenen Koronarveränderungen könnte – wie es von der DSO-Nordost bereits angeboten wird – die Angiografie dem Entnahmekirurgen auf dem Laptop des DSO-Koordinators zur Beurteilung gezeigt werden.