

Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

**Outcome der Nierentransplantationen an der Universitätsmedizin Mainz in
den Jahren 2005 bis 2017**

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Julia Katharina Stöhr
aus Augsburg

Mainz, 2020

Tag der Promotion: 08. Dezember 2020

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	vii
Abbildungsverzeichnis	viii
Abkürzungsverzeichnis	ix
1. Einleitung.....	1
2. Literaturdiskussion.....	2
2.1. Chronische Niereninsuffizienz.....	2
2.2. Therapiemöglichkeiten der chronischen Niereninsuffizienz.....	3
2.2.1. Dialyse	4
2.2.1.1. Dialyse allgemein.....	4
2.2.1.2. Hämodialyse	5
2.2.1.3. Peritonealdialyse	6
2.2.1.4. Hämodialyse und Peritonealdialyse im Vergleich	8
2.2.2. Nierentransplantation	9
2.2.2.1. Indikationen und Kontraindikationen der Nierentransplantation.....	9
2.2.2.2. Verstorbtenenspende	10
2.2.2.3. Lebendspende	10
2.2.2.4. Komplikationen	10
2.2.2.4.1. Immunologische Komplikationen	10
2.2.2.4.2. Chirurgisch-urologische Komplikationen.....	13
2.2.2.5. Outcome	14
2.2.3. Nierentransplantation und Dialyse im Vergleich.....	14
2.2.3.1. Vorteile der Dialyse gegenüber der Nierentransplantation	14
2.2.3.2. Vorteile der Nierentransplantation gegenüber der Dialyse	15
2.3. Eurotransplant.....	16
2.3.1. Was ist Eurotransplant?.....	16
2.3.2. Allokationsmechanismus.....	16

2.3.3.	Eurotransplant Senior Program.....	19
2.4.	Organspende in Deutschland.....	20
2.5.	Register.....	23
2.5.1.	Definition und Zweck eines Registers.....	23
2.5.2.	Bestehende Register.....	24
2.5.3.	Ziel dieses Registers.....	24
3.	Material und Methoden.....	25
3.1.	Materialien: Patientenkollektiv und Studienperiode.....	25
3.1.1.	Studienperiode.....	25
3.1.2.	Empfängerdaten.....	25
3.1.3.	Spenderdaten.....	26
3.2.	Methoden und Datenbank.....	26
3.2.1.	Datenbank.....	26
3.2.2.	Erfassungsparameter.....	27
3.2.2.1.	Parameter des Empfängerkollektivs.....	27
3.2.2.2.	Parameter des Spenderkollektivs.....	27
3.2.2.3.	Parameter der Nierentransplantation.....	28
3.2.2.4.	Parameter des klinischen Verlaufs.....	28
3.2.3.	Auswertung der Daten.....	29
4.	Ergebnisse.....	30
4.1.	Organempfänger.....	30
4.1.1.	Nephrologische Grunderkrankung.....	32
4.1.2.	Dialysedauer und Restdiurese.....	32
4.2.	Organspender.....	33
4.3.	Operations-Daten.....	34
4.4.	Patientenüberleben nach Nierentransplantation.....	35
4.5.	Einfluss der Spendemodalität.....	36
4.6.	Einfluss des BMI.....	38

4.7.	Einfluss der Dialysedauer.....	40
4.8.	Einfluss des Alters.....	42
4.9.	Einfluss des Geschlechts	44
4.10.	Einfluss der Ischämiezeit	45
4.11.	Komplikationen nach Nierentransplantation.....	46
4.11.1.	CMV-Status.....	46
4.11.2.	Chirurgische Komplikationen	46
4.11.2.1.	Lymphocelen	47
4.11.2.2.	Urinome	47
4.11.2.3.	Reflux	47
4.11.2.4.	Harnstau	48
4.11.2.5.	Harnleiterstenose.....	48
4.11.2.6.	Nierenarterienstenose der Transplantatniere	48
5.	Diskussion	48
5.1.	Patientenkollektiv im Vergleich mit der Literatur.....	49
5.1.1.	Alter	49
5.1.2.	Grunderkrankungen	50
5.1.3.	Geschlechterverteilung der Organempfänger	52
5.1.4.	Dialysedauer	53
5.1.5.	Verstorbenen- und Lebendspenden.....	55
5.1.6.	Todesursache der Organspender	56
5.2.	Einflussfaktoren im Vergleich	56
5.2.1.	Einfluss des BMI	57
5.2.2.	Einfluss des Geschlechts	59
5.2.3.	Einfluss der Ischämiezeit	60
5.2.4.	Einfluss der Dialysedauer	63
5.3.	Vergleich der Komplikationen nach Nierentransplantation	65
5.3.1.	CMV-Infektion	65

5.3.2. Chirurgisch-urologische Komplikationen im Vergleich	66
6. Limitationen dieser Arbeit	68
7. Zusammenfassung	69
8. Literaturverzeichnis.....	71

Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1: Übersicht der BANFF-Klassifikation 2017
- Tabelle 2: Punktevergabe nach ETKAS von 1996
- Tabelle 3: Punktevergabe anhand der Anzahl von HLA-A, -B, -DR Mismatches
- Tabelle 4: Punktevergabe anhand der Distanz zwischen Spender und Empfänger zur Reduktion der Ischämiezeit
- Tabelle 5: Postmortale Organspender verwendet von Eurotransplant, geordnet nach Jahr und nach Land des Spenders ("Deceased donors used in Eurotransplant, by year, by donor country")
- Tabelle 6: Komorbiditäten der Organspender
- Tabelle 7: OP-Daten der Nierentransplantationen

Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: Eingabemaske der Spendervariablen
- Abbildung 2: Anzahl der Nierentransplantationen pro Jahr
- Abbildung 3: Alter der Empfänger zum Zeitpunkt der Transplantation
- Abbildung 4: Altersverteilung in Bezug auf das Geschlecht
- Abbildung 5: Nephrologische Grunderkrankungen des Patientenkollektivs
- Abbildung 6: Todesursache der Organspender
- Abbildung 7: Patientenüberleben nach Nierentransplantation
- Abbildung 8: Einfluss der Spendemodalität auf das Patientenüberleben
- Abbildung 9: Einfluss der Spendemodalität auf den kombinierten Endpunkt aus Transplantatverlust und Tod
- Abbildung 10: Einfluss des BMI auf das Überleben
- Abbildung 11: Einfluss der Dialysedauer auf das Überleben
- Abbildung 12: Einfluss der Dialysedauer auf den kombinierten Endpunkt aus Tod und Transplantatverlust
- Abbildung 13: Einfluss des Alters auf das Überleben
- Abbildung 14: Einfluss des medianen Alters auf den kombinierten Endpunkt aus Tod und Transplantatverlust
- Abbildung 15: Einfluss des Geschlechts auf das Überleben
- Abbildung 16: Inzidenz der chirurgischen Komplikationen

Abkürzungsverzeichnis

BMI	Body-Mass-Index
CMV	Cytomegalievirus
CNI	Calcineurininhibitor
CTS	Collaborative Transplant Study
DSO	Deutsche Stiftung Organtransplantation
eGFR	estimated glomerular filtration rate
ETKAS	Eurotransplant Kidney Allocation System
ESP	Eurotransplant Senior Program
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
HD	Hämodialyse
HLA	human leukozyte antigen
HWI	Harnwegsinfektion
KIZ	kalte Ischämiezeit
mTOR	mechanistic target of rapamycin, früher: mammalian target of rapamycin
PD	Peritonealdialyse
USRDS	United States Renal Data System
WHO	World Health Organization
WIZ	warme Ischämiezeit

1. Einleitung

Der Wunsch, ein nicht funktionierendes Organ durch ein funktionstüchtiges zu ersetzen, ist seit langer Zeit in den Gedanken der Menschheit verankert. Er ist unter anderem Gegenstand von Sagen und Erzählungen, beispielsweise der Legende von Kosmas und Damian. Die zwei Heiligen Kosmas und Damian, die sich als Ärzte im dritten Jahrhundert nach Christus um die Versorgung Kranker kümmerten, haben der Sage nach das Bein eines Kranken transplantiert. Durch die Vorstellung, kranke Körperteile durch gesunde austauschen zu können, war die Geschichte so populär, dass sie von zahlreichen Malern aufgegriffen und unter anderem im Gemälde „Die Heilung des Justinian durch Cosmas und Damian“ von Fra Angelico verewigt wurde. [1] Lange Zeit blieb diese Vorstellung nur Wunschdenken, bis zu Beginn des 20. Jahrhunderts schließlich die ersten Transplantationsversuche mit Tierorganen unternommen wurden. Die von Schweinen, Affen oder Hunden stammenden Nieren sollten an diverse Körperstellen übertragen werden. Oberschenkel, Hals oder auch die Ellenbeuge waren aufgrund der leichten Zugänglichkeit beliebte Transplantationsorte. Im Laufe der Zeit ging man auch zu Transplantationsversuchen von Mensch zu Mensch über. Dabei wurden meist kranke Organe oder Organe verstorbener Patienten verwendet. Teilweise konnten sogar kurz anhaltende Erfolge erzielt werden. Ein dauerhaftes Transplantatüberleben war jedoch nicht möglich. [2, 3]

Der Durchbruch gelang erst am 23. Dezember 1954 am „Peter Bent Brigham Hospital“ in Boston. Joseph E. Murray, J. Hartwell Harrison und John P. Merrill führten die weltweit erste, langfristig erfolgreiche Nierentransplantation durch, indem sie die Niere eines jungen, gesunden Mannes in dessen eineiigen Zwilling Bruder transplantierten. [4]

Von diesem Zeitpunkt an entwickelte sich die Kunst der Nierentransplantation stetig weiter. Waren zu Beginn noch die chirurgische und technische Umsetzung, wie zum Beispiel das Erreichen suffizienter Gefäßanastomosen, problematisch, so lag der Fokus dank der Weiterentwicklung der chirurgischen Methoden rasch auf der Einführung und Verbesserung der immunsuppressiven Therapie. Erst machte man sich die immunsuppressive Wirkung von Kortikosteroiden zu Nutze, nach Entwicklung von Azathioprin auch als Kombinationstherapie mit diesem. Mit der Entdeckung von Cyclosporin A in den 70er Jahren wurde ein weiterer Meilenstein in der Transplantationsmedizin gelegt. [5] Seitdem besteht eine kontinuierliche

Weiterentwicklung der immunsuppressiven Therapie, um eine möglichst individualisierte Therapie gewährleisten zu können.

Doch auch heutzutage ist das Transplantatüberleben trotz intensiver Bemühungen zeitlich begrenzt. Eine Nierentransplantation birgt weiterhin viele Risiken. Es können sowohl im kurzfristigen als auch im langfristigen Verlauf immer wieder Komplikationen auftreten, zum Teil mit Todesfolge.

Ziel dieser Arbeit ist es, retrospektiv alle singulären Nierentransplantationen, welche an der Universitätsmedizin Mainz von Januar 2005 bis Dezember 2017 durchgeführt wurden, zu analysieren und zu evaluieren. Mögliche Einflussfaktoren auf das Transplantat- und Patientenüberleben sollen herausgearbeitet, Komplikationen dokumentiert und mögliche Zusammenhänge und Ursachen identifiziert werden. Die Etablierung des im Rahmen der Arbeit erstellten Registers soll nicht nur die Durchführung retrospektiver Untersuchungen, sondern auch die prospektive Fortführung ermöglichen, um auch in Zukunft vergleichbare Analysen anfertigen zu können.

2. Literaturdiskussion

2.1. Chronische Niereninsuffizienz

Die chronische Niereninsuffizienz nimmt sowohl medizinisch als auch gesundheitsökonomisch einen hohen Stellenwert ein. In Deutschland befanden sich im Jahr 2016 etwa 85.000 Patienten aufgrund einer chronischen Niereninsuffizienz im dialysepflichtigen Stadium in Behandlung. [6] Man spricht von einer chronischen Niereninsuffizienz, wenn über einen Zeitraum von mehr als drei Monaten die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) niedriger als $60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ist und die Niere Schäden in der Bildgebung oder Histologie aufweist oder Veränderungen in Serum und/oder Urin vorliegen. [7] Die häufigsten Ursachen hierfür sind in Deutschland die diabetische Nephropathie, Glomerulonephritiden, polyzystische Nierenerkrankungen, chronisch tubulointerstitielle Erkrankungen sowie vaskuläre Nephropathien. [8] Weltweit variieren die Ursachen der chronischen Niereninsuffizienz. Insgesamt liegt die Hauptursache jedoch sowohl in allen Ländern mit hohem bis mittlerem Einkommen als auch in vielen Ländern mit niedrigem Einkommen in Diabetes und Hypertonus. [9]

Das Unvermögen der Nieren das Blut ausreichend zu filtern, führt zu einer Ansammlung von Abbauprodukten des Stoffwechsels, die normalerweise mit dem Harn ausgeschieden werden. Diese sogenannten harnpflichtigen Substanzen sind körpereigene Stoffe, wie zum Beispiel Harnstoff, aber auch körperfremde Substanzen, wie beispielsweise Medikamente. Können die harnpflichtigen Substanzen nicht ausgeschieden werden, steigt ihre Plasmakonzentration an und sie kumulieren im Körper. Dies kann unter anderem zu toxischen Organschäden oder Pruritus führen.

Neben der exkretorischen Funktion wird der Niere auch eine inkretorische Funktion zuteil, die durch eine chronische Insuffizienz stark abnehmen kann. Dadurch kommt es zu einer verminderten Sekretion von Renin, Erythropoetin, Prostaglandinen und Vitamin D. Weitere Folgen einer verminderten GFR sind Störungen des Wasser- und Elektrolythaushalts sowie des Säure-Basen-Gleichgewichts.

2.2. Therapiemöglichkeiten der chronischen Niereninsuffizienz

Primäres Ziel der Therapie einer chronischen Niereninsuffizienz ist die Vermeidung ihrer Progression. Dazu kann zunächst ein konservativer Therapieansatz gewählt werden, der darauf abzielt, Progressionsfaktoren entgegenzuwirken und zu reduzieren. Hierzu zählen die Behandlung der zugrunde liegenden renalen Erkrankung, die optimale Einstellung eines Hypertonus und Diabetes mellitus, eine diätetische Proteinrestriktion, Lebensstiländerungen, wie beispielsweise die Aufgabe des Rauchens, die Prophylaxe und Behandlung einer renalen Osteopathie sowie die Therapie der renalen Anämie. Weiterhin sollten kardiovaskuläre Risikofaktoren behandelt und die Flüssigkeitszufuhr auf 2,0 - 2,5 l/d erhöht werden. Zur Vermeidung von Ödemen, Azidose oder Elektrolytstörungen ist auch eine Kontrolle des Wasser-, Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalts notwendig. [7]

Bevorzugt sollten diese Maßnahmen in Zusammenarbeit mit einem Nephrologen durchgeführt werden, denn die frühe Konsultation eines Facharztes für Nephrologie ist ein wichtiger Bestandteil der Therapie niereninsuffizienter Patienten. [10] Obwohl durch eine frühe und intensive Betreuung die Dauer der stationären Krankenhausaufenthalte effektiv vermindert werden kann, befinden sich nach der

multizentrischen BENEFIT-Studie durchschnittlich nur 38,7% der prädialytischen Patienten in nephrologischer Behandlung. [11]

Die Bedeutsamkeit einer rechtzeitigen Betreuung durch einen Nephrologen zeigten Schwenger et al., indem sie einen Zusammenhang zwischen Mortalität und dem zeitlichen Intervall zwischen Überweisung zum Facharzt und Dialysebeginn herstellten. [12] War dieses Zeitintervall kleiner als 17 Wochen, betrug das Mortalitätsrisiko im ersten Dialysejahr 34,2% im Gegensatz zu 5,5% bei Patienten, die mehr als 17 Wochen vor Therapiebeginn an einen Nephrologen überwiesen wurden.

Ist die Nierenschädigung jedoch so weit fortgeschritten, dass konservative Behandlungsmethoden nicht mehr ausreichen und es dennoch zu einer terminalen Niereninsuffizienz kommt, besteht die Indikation zur Dialysetherapie. Patienten, die sich für eine Nierentransplantation eignen, können sich alternativ auch einer Transplantation unterziehen, sofern ein Spenderorgan verfügbar ist.

2.2.1. Dialyse

2.2.1.1. Dialyse allgemein

Grundsätzlich wird bei der Dialyse zwischen zwei Dialyseformen unterschieden: Extrakorporale Dialyseverfahren wie beispielsweise die Hämodialyse (HD), die Hämofiltration und die Hämodiafiltration sowie die Peritonealdialyse (PD) als intrakorporales Dialyseverfahren. Durch die Dialysetherapie wird versucht, die Funktion der Niere weitgehend zu ersetzen, um weitere Komplikationen der chronischen Niereninsuffizienz zu vermeiden. Wasser und harnpflichtige Substanzen werden dabei eliminiert und die Elektrolyte im Normbereich gehalten. Es erfolgt dadurch auch eine Korrektur des Säure-Basen-Haushalts. [13] Der optimale Zeitpunkt für den Beginn einer dauerhaften Dialysetherapie muss individuell anhand verschiedener Parameter entschieden werden. Eine Indikation zum Dialysebeginn besteht unter anderem bei Auftreten urämischer Symptome, medikamentös und diätetisch nicht beeinflussbarer Hyperkaliämie (Serumkalium > 6,5 mmol/l gilt als Notfallindikation), therapierefraktäre Hypertonie, Hyperhydratation mit (Lungen-) Ödemen, Absinken der GFR < 7 ml/min/1,73 m² und renaler Azidose (pH < 7,2; base excess > - 10 mmol/l). [13, 14]

In den letzten Jahren machte sich eine Tendenz zum frühen Dialysebeginn bemerkbar. [7] So stieg zum Beispiel in den USA der Prozentsatz der Patienten, die eine Dialysetherapie bei geschätzten GFR (eGFR) - Werten $> 10 \text{ ml/min/1,73m}^2$ begonnen haben, auf über 50%. [15-17]

Rosansky et al. kamen jedoch zu dem Ergebnis, dass ein früher Dialysebeginn mehr Risiken als Nutzen mit sich bringt. Sofern gesundheitlich vertretbar, sollte der Dialysebeginn daher möglichst lange herausgezögert werden. [15, 18, 19] Gleiches zeigt eine Studie aus dem Jahr 2017, nach der bei manchen Patienten mit dem Dialysebeginn bis zu einer eGFR $< 5,7 \text{ ml/min/1,73m}^2$ abgewartet werden kann. [20] In einer weiteren Studie wurde sogar ein 44% höheres Mortalitätsrisiko für Patienten mit einer eGFR $> 10 \text{ ml/min/1,73m}^2$ gegenüber einer Vergleichsgruppe mit einer eGFR $> 5 - 10 \text{ ml/min/1,73m}^2$ bei Dialysebeginn festgestellt. Im Gegensatz zu dieser Vergleichsgruppe unterlagen Patienten mit einer eGFR $\leq 5 \text{ ml/min/1,73m}^2$ einem 12% niedrigerem Sterberisiko. [21] Vor der Einleitung einer dauerhaften Dialysetherapie sollte daher stets das klinische Gesamtbild des Patienten betrachtet werden, um für jeden Patienten den optimalen Dialysebeginn zu finden.

2.2.1.2. Hämodialyse

Die HD ist mit ca. 87,5% das in Deutschland am häufigsten verwendete Dialyseverfahren. [8] Sie basiert auf dem Prinzip der Diffusion. Das bedeutet, dass Substanzen mit einem Molekulargewicht bis zu 25.000 Dalton entlang eines Konzentrationsgefälles zwischen Blut und Dialysat wandern. Bei diesem Vorgang besteht neben der Filtration harnpflichtiger Substanzen auch die Möglichkeit, dem Körper durch Ultrafiltration überschüssige Flüssigkeit zu entziehen, um so einer Überwässerung entgegenzuwirken. [13]

Ist im Verlauf der chronischen Niereninsuffizienz die baldige Dialysepflicht des Patienten absehbar, wird rechtzeitig ein leicht zugänglicher und gut zu punktierender Gefäßzugang hergestellt. Als Zugang dient eine arteriovenöse Fistel, auch Shunt genannt. Zur HD wird üblicherweise ein sogenannter Cimino-Shunt verwendet, welcher durch eine End-zu-Seit-Anastomose zwischen der Arteria radialis und der Vena cephalica der nicht dominanten Hand gebildet wird.

Die HD kann sowohl in einem Dialysezentrum als auch zu Hause als Heimdialyse durchgeführt werden. Durch die Dialyse in der Häuslichkeit kann der Patient in seiner gewohnten Umgebung bleiben und die Frequenz der Dialyse an seinen individuellen Bedarf anpassen. Dies ist gerade für Patienten von Vorteil, die aufgrund größerer Gewichtsschwankungen zwischen den Dialysen unter Kreislaufproblemen leiden. Dennoch ist gerade bei häufigeren Dialysen zu bedenken, dass der Shunt bei jeder Dialyse neu punktiert werden muss. Inwiefern dies vom Patienten als schmerzhaft empfunden wird, variiert zwar individuell, trotzdem besteht neben den durch die regelmäßige Punktion verursachten Schmerzen stets die Gefahr einer Infektion des Shunts. Außerdem kann es nach der Shunt-Anlage zu einem Steal-Phänomen kommen, also einer Minderperfusion der betroffenen Extremität, die sich mit Kältegefühl, Taubheit und Schmerz präsentieren kann. [22]

Auch kardiale Veränderungen können durch den Shunt hervorgerufen werden. Aufgrund der arterio-venösen Verbindung kommt es zu einer Veränderung der Hämodynamik, welche sich bereits zwei Wochen nach der Shunt-Anlage in einem Abfall des peripheren Widerstands, einer Erhöhung der kardialen Auswurfleistung sowie einer gesteigerten Kontraktibilität des Herzens manifestieren kann. [23] Zudem kann eine pulmonale Hypertonie begünstigt werden. [24]

2.2.1.3. Peritonealdialyse

Eine Alternative zur HD bietet die PD. Bei der PD wird das Peritoneum als semipermeable Membran verwendet, um das Blut intrakorporal zu filtern. Entsprechend der HD wird das Konzentrationsgefälle der zu entfernenden Substanzen zwischen Blut und Dialysat zur Ausscheidung harnpflichtiger Elemente genutzt. In Deutschland wurde die PD in der Vergangenheit nur von ca. 5% der Dialysepatienten angewandt. [8, 13] Aktuell ist deutschlandweit ein zunehmender Anstieg der Anzahl an PD-Patienten zu vermerken, jedoch bleibt die PD im Vergleich zur HD die weitaus seltenere Dialysemodalität. Die Häufigkeit der PD variiert weltweit von Land zu Land erheblich. [25-28]

Zur PD wird keine Shunt-Anlage benötigt. Die Dialyse kann deshalb unabhängig von der Gefäßsituation oder Gefäßproblemen des Patienten durchgeführt werden und ist daher gerade bei alten Patienten mit kalzifizierten Gefäßen von Vorteil. Aufgrund der Tatsache, dass die PD eigenständig zu Hause durchgeführt wird, hat der Patient ein

stärkeres Gefühl der Selbstständigkeit, denn er ist räumlich und zeitlich nicht an ein Dialysezentrum gebunden. Der dadurch entfallende Transport zum Dialysezentrum ist außerdem nicht nur Kosten und Zeit sparend, sondern vor allem für immobile Patienten eine enorme Erleichterung. Durch die ständige Verfügbarkeit des Dialysegeräts sind zudem häufigere Dialysen möglich, wodurch sich harnpflichtige Substanzen und auch Flüssigkeit nur in geringeren Mengen ansammeln. Aus diesem Grund gilt die PD als gut kreislaufverträglich. Ein weiterer Vorteil der PD gegenüber der HD ist die Tatsache, dass für die PD keine Antikoagulation notwendig ist. Sie stellt daher für Patienten mit gastrointestinalen Blutungen oder anderen Blutungskomplikationen ein optimales Nierenersatzverfahren dar.

Trotzdem gibt es auch bei der PD einige Gründe, die gegen diese Therapieoption sprechen. Viele PD-Patienten empfinden zum Beispiel den erforderlichen Dauerkatheter als problematisch. Dieser wird besonders von jungen Patienten, welche eigentlich von der durch die PD gebotenen Unabhängigkeit profitieren sollten, als unästhetisch und störend angesehen. Die Option zur täglichen Dialyse ermöglicht zwar eine regelmäßige Eliminierung von Abbauprodukten, kann aber zugleich auch als lästige Notwendigkeit erscheinen und dem Patienten das Gefühl vermitteln, in seinem Alltag eingeschränkt zu sein. Des Weiteren kann der durch die PD verursachte erhöhte intraabdominelle Druck die Ausbildung von Leistenhernien und die Symptomatik obstruktiver Lungenerkrankungen oder gastrointestinaler Beschwerden, wie beispielweise Reflux, begünstigen. [29-31] Infektionen, wie zum Beispiel Peritonitiden oder Katheter-assoziierte Infektionen, sind ebenfalls häufig dokumentierte Komplikationen der PD. [32, 33] Zu beachten ist außerdem, dass die PD nicht für alle Patienten das geeignete Dialyseverfahren darstellt. Anurische Patienten erzielen durch die PD nur schwer eine ausreichende Clearance und auch bei Patienten mit starken intraabdominellen Verwachsungen, die operativ nicht zu lösen sind, wird von der PD abgeraten, da die peritoneale Austauschfläche nicht ausreichend ist. [31]

Betrachtet man die Nebeneffekte der PD über einen längeren Zeitraum, ist anzumerken, dass eine Langzeittherapie zu Veränderungen des Peritoneums führen kann. Zum einen kommt es zu fibrotischen Umbauprozessen, Membranveränderungen sowie einer verminderten Anzahl von Aquaporinen in den Zellmembranen, zum anderen finden vermehrt Gefäßeinsprossungen in das Peritoneum und eine vermehrte Ablagerung von „Advanced Glycation Endproducts“ statt. [14, 30, 31]

2.2.1.4. Hämodialyse und Peritonealdialyse im Vergleich

Bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz handelt es sich um ein sehr heterogenes Patientenkollektiv, weshalb die Entscheidung für ein geeignetes Dialyseverfahren von Arzt und Patient gemeinsam getroffen werden sollte. Zur Vereinfachung dieser Entscheidung wurden in der Vergangenheit zahlreiche Studien durchgeführt, welche die HD und die PD miteinander verglichen haben. Auffällig ist dabei, dass es sehr unterschiedliche Studienergebnisse zu beiden Dialyseverfahren gibt. Manche Studien berichten über häufigere Myokardinfarkte und Ischämien bei PD-Patienten, unabhängig davon, ob diese schon vor Therapiebeginn kardiovaskulär erkrankt waren. [34, 35] Ähnliches zeigten Johnson et al., in deren Studie die Inzidenzraten kardiovaskulärer Mortalität pro 100 Patientenjahre bei 9.99 (PD-Patienten) und 7.96 (HD-Patienten) lagen. [34] Auch Bloembergen et al. stellten eine 19% höhere Mortalität der PD-Patienten fest. [35, 36] Sie unterteilten außerdem die Todesursachen in verschiedene Kategorien und führten dann einen Vergleich zwischen HD- und PD-Patienten hinsichtlich der Mortalität durch. Nach dieser Studie weisen PD-Patienten stets ein höheres Mortalitätsrisiko auf, außer wenn der Tod als Folge eines malignen Tumors eintritt.

Demgegenüber steht jedoch eine retrospektive Studie aus Taiwan, in welcher an 445 Patienten die Unterschiede zwischen HD und PD hinsichtlich ihrer Überlebensrate untersucht wurden. Es wurde gezeigt, dass eine höhere Überlebensrate erreicht werden konnte, wenn die Dialysetherapie mit PD begonnen wurde. [37]

Ein anderes Ergebnis erzielte eine Studie von Vonesh und Moran. [38] In dieser stellten sie bei einer Analyse der Daten der Jahre 1987 - 1993 des United States Renal Data Systems (USRDS) keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf die Patientensterblichkeit fest.

Doch nicht nur bei Betrachtung der Mortalität divergieren die Meinungen. So konnte zum Beispiel die ursprüngliche Annahme, der Blutdruck sei durch PD besser kontrollierbar [39], in aktuellen Studien nicht bestätigt werden. Diese zeigen eher eine erschwerte Kontrolle des Blutdrucks bei PD-Patienten. Begründet wird dies durch die Abnahme der renalen Restfunktion und einer höheren Volumenbelastung. [31] Daraus resultieren wiederum eine verminderte linksventrikuläre Funktion sowie eine vermehrt auftretende Linksherzhypertrophie. [40] Zu einem ähnlichen Ergebnis kommen auch

Stack et al. Anhand der Daten von 107.922 Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz widerlegen sie die Annahme, dass die PD durch ihre vermeintlich positive Auswirkung auf Volumenstatus und Hämodynamik bei der Therapie herzinsuffizienter Patienten bevorzugt werden sollte. Gleichzeitig stellen sie fest, dass bei nicht-diabetischen Patienten ohne Herzinsuffizienz die Mortalität bei PD vergleichbar mit der Mortalität bei HD ist. [41]

Trotz dieser sehr unterschiedlichen Studienergebnisse sieht die aktuelle Lehrmeinung die PD als vergleichbares Nierenersatzverfahren zur HD an, welches in den ersten zwei bis drei Jahren der Therapie sogar eine niedrigere Mortalität aufweist. [42] Generell anerkannt ist jedoch auch, dass bei einer Langzeit-Therapie die Mortalität der PD-Patienten gegenüber den HD-Patienten ansteigt. Zur Nutzung der Vorteile beider Verfahren, wurde das Konzept der „integrated care“ entwickelt. Es sieht einen Beginn mit PD und einen späteren Wechsel zur HD vor, um die kardialen Auswirkungen der HD aufzuschieben, das Gefäßsystem zu schonen und die renale Restfunktion länger zu erhalten. [13]

2.2.2. Nierentransplantation

2.2.2.1. Indikationen und Kontraindikationen der Nierentransplantation

Eine weitere Therapieoption des chronischen Nierenversagens ist die Nierentransplantation. Dabei wird die Niere eines Spenders heterotop, also extraperitoneal, in die Fossa iliaca des Empfängers implantiert und die Gefäße sowie der Ureter anastomosiert. Eine Indikation zur Nierentransplantation ist gegeben, wenn das Nierenversagen nicht mehr rückbildungsfähig ist und eine Dialysetherapie notwendig ist oder in absehbarer Zeit indiziert sein wird, um das Leben des Patienten zu erhalten. Kontraindikationen einer Nierentransplantation sind:

- Nicht kurativ therapierbare bösartige Erkrankungen
- Infektionserkrankungen, die klinisch manifest sind oder sich durch die Immunsuppression aggravieren können
- Schwerwiegende Erkrankungen anderer Organe
- Absehbare operativ-technische Schwierigkeiten [43]

2.2.2.2. Verstorbemenspende

Grundsätzlich ist bei der Organspende zwischen postmortaler und Lebendspende zu unterscheiden. Voraussetzung für die Verstorbemenspende in Deutschland ist die Feststellung des irreversiblen Ausfalls aller Hirnfunktionen durch zwei unabhängige, im Bereich der Intensivtherapie von Patienten mit schweren Hirnschädigungen erfahrene Fachärzte. [44] Zudem muss sich der Spender zu Lebzeiten schriftlich oder mündlich zu einer Organspende bereit erklärt haben. Ist dies nicht der Fall, werden die nächsten Angehörigen des Verstorbenen nach dessen mutmaßlichen Willen befragt und auf dieser Grundlage eine Entscheidung für oder gegen eine Organentnahme getroffen. [45, 46] Im Jahr 2016 konnten auf diese Weise in Deutschland 1.497 Spendernieren transplantiert werden. [47]

2.2.2.3. Lebendspende

Neben der Verstorbemenspende besteht die Option einer Lebendspende. Sie ist in Betracht zu ziehen, wenn dem Patienten kein geeignetes Organ durch eine postmortale Spende zur Verfügung steht und durch die Lebendspende ein gutes Therapieergebnis erzielt werden kann. Um als Spender infrage zu kommen, müssen verschiedene Kriterien erfüllt sein. Diese sind gesetzlich in § 8 des Transplantationsgesetzes festgelegt. [48]

2.2.2.4. Komplikationen

Die Nierentransplantation und die damit verbundene Folgetherapie kann zu einer Vielzahl möglicher Komplikationen führen. Generell ist zwischen chirurgisch-urologischen und immunologischen Komplikationen zu unterscheiden. Auch eine Rekurrenz der renalen Grunderkrankung ist möglich.

2.2.2.4.1. Immunologische Komplikationen

Trotz enormer Verbesserung der medikamentösen Therapie durch die stetige Weiterentwicklung der Immunsuppression in den letzten Jahren, besteht dennoch die

Gefahr einer Abstoßung des Transplantats. Bis in die frühen 90er Jahre war eine Einteilung der Abstoßungsreaktion nach zeitlichem Auftreten üblich. Es wurden vier verschiedene Arten der Abstoßung unterschieden: hyperakut (innerhalb von Minuten bis Stunden durch präformierte Antikörper und Komplementfaktoren), akzeleriert (innerhalb von Tagen durch Reaktivierung sensibilisierter T-Zellen), akut (innerhalb von Tagen und Wochen durch primäre Aktivierung von T-Zellen) und chronisch (innerhalb von Monaten bis Jahren durch immunologische und nicht-immunologische Faktoren). [49, 50]

Im Jahr 1991 traf sich eine Gruppe von Nephrologen, Transplantationschirurgen und Pathologen in Banff, Kanada, und legte den Grundstein für die zwei Jahre später veröffentlichte BANFF-Klassifikation. Ziel der Klassifikation war eine internationale Standardisierung der Abstoßungsdiagnostik anhand histologischer Kriterien. [50, 51] Seitdem finden regelmäßige Konsensus-Konferenzen statt, um die Klassifikation kontinuierlich und entsprechend dem aktuellen Wissensstand weiterzuentwickeln. Tabelle 1 gibt einen Überblick über die derzeit gültige BANFF-Klassifikation von 2017:

<p>Kategorie I: unspezifische Veränderungen oder Normalbefund</p>
<p>Kategorie II: Antikörpervermittelte Veränderungen</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aktive antikörpervermittelte Rejektion: alle 3 Kriterien müssen erfüllt sein <ol style="list-style-type: none"> 1. Histologischer Nachweis einer akuten Gewebeschädigung mit mindestens einem der folgenden Punkte: Mikrovaskuläre Inflammation, intimale oder transmurale Arteriitis, akute thrombotische Mikroangiopathie, akute tubuläre Schädigung 2. Nachweis einer aktuellen/kürzlich abgelaufenen Antikörperinteraktion mit vaskulärem Endothel (ggf. Nachweis von C4d in peritubulären Kapillaren), mikrovaskuläre Inflammation, vermehrte Expression molekularer Marker assoziiert mit antikörpervermittelten Veränderungen 3. Serologischer Nachweis donorspezifischer Antikörper - Chronisch aktive antikörpervermittelte Rejektion: alle 3 Kriterien müssen erfüllt sein <ol style="list-style-type: none"> 1. Morphologischer Nachweis chronischer Gewebsschädigung 2. + 3. Entsprechend Kriterium 2 und 3 der aktiven antikörpervermittelten Rejektion - C4d-Nachweis ohne Nachweis einer Rejektion: C4d-Nachweis in den peritubulären Kapillaren ohne Erfüllung weiterer Kriterien einer Antikörper- oder T-Zell-vermittelten Rejektion

Kategorie III: Borderline-Veränderungen

- Nachweis interstitieller Entzündungsvorgänge ohne Hinweise auf intimale oder transmurale Arteriitis

Kategorie IV: T-Zell-vermittelte Rejektion

- Akute T-Zell-vermittelte Rejektion
 - Grad IA: interstitielle Inflammation (>25% des Parenchyms), moderate Tubulitis
 - Grad IB: interstitielle Inflammation (>25% des Parenchyms), schwere Tubulitis
 - Grad IIA: milde bis moderate intimale Arteriitis
 - Grad IIB: schwere intimale Arteriitis
 - Grad III: transmurale Arteriitis und/oder fibrinoide Nekrose der glatten Muskelzellen der Media mit Infiltration der Intima durch mononukleäre Zellen
- Chronische T-Zell-vermittelte Rejektion
 - Grad IA: interstitielle Inflammation (>25% des Gesamtkortexes und >25% des sklerotischen, kortikalen Parenchyms), mäßige Tubulitis
 - Grad IB: interstitielle Inflammation (>25% des Gesamtkortexes und >25% des sklerotischen, kortikalen Parenchyms), schwere Tubulitis
 - Grad II: chronische Allograft Arteriopathie (arterielle Fibrose der Intima mit mononukleärer Inflammation und Bildung einer Neointima)

Tabelle 1: Übersicht der BANFF-Klassifikation 2017. Entnommen und abgewandelt nach Haas et al., 2018 [52]

Durch die immunsuppressive Therapie konnte zwar die Zahl der akuten Abstoßungsreaktionen stark verringert, jedoch keine deutliche Verbesserung des Transplantatüberlebens erreicht werden. [53] Ursächlich hierfür ist unter anderem das zunehmende Alter der Organspender. [54] Mit einem hohen Spenderalter geht eine erhöhte Wahrscheinlichkeit von Spendern mit Vorerkrankungen oder multimorbiden Donoren einher.

Die Therapie mit Immunsuppressiva birgt auch das Risiko vielzähliger Nebenwirkungen. Dazu zählen unter anderem Magen-Darm-Beschwerden, eine erhöhte Infektanfälligkeit, ein höheres kardiovaskuläres Risiko und ein vermehrtes Auftreten maligner Tumore. [55-57] Gegenstand vieler Studien ist in diesem Zusammenhang auch die Hepato- und Nephrotoxizität der immunsuppressiven Medikamente. Gerade für Calcineurin-Inhibitoren (CNI) wurde eine deutliche nierenschädigende Wirkung nachgewiesen. [58, 59] Deshalb muss sowohl eine zu geringe als auch zu hohe Immunsuppression vermieden werden, um weder eine Abstoßungsreaktion noch eine toxische Schädigung des Transplantats zu

riskieren. [60] Der reduzierten akuten Rejektionsrate steht dementsprechend ein durch die Nebenwirkungen der CNI limitiertes Langzeitüberleben der Transplantatnieren gegenüber. Aus diesem Grund befassen sich aktuelle Studien mit der Verbesserung des Langzeit-Transplantat-Überlebens durch eine Reduktion oder Elimination der CNI-Dosis in Kombination mit einem mTOR (mechanistic target of rapamycin) - Inhibitor in der späten Posttransplantationsphase sowie als denovo-Immunsuppression bei Risikogruppen (beispielsweise mit maligner Vorerkrankungen oder einer Cytomegalievirus (CMV) - Risikokonstellation). [61-65]

2.2.2.4.2. Chirurgisch-urologische Komplikationen

Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens urologischer Komplikationen nach einer Nierentransplantation liegt zwischen 0 und 30%. [66-70] Etwa die Hälfte davon machen Ureterstenosen aus, die somit die häufigste Komplikation dieser Kategorie darstellen. Ursächlich hierfür sind Ischämien, immunologische Faktoren, chirurgische Fehler, Infektionen, die immunsuppressive Medikation oder auch Abstoßungsreaktionen. Weiterhin können Urinleckagen und -fisteln, Harnstau, vesikoureteraler Reflux und Lithiasis auftreten. [69, 71] Im Rahmen der Operation kann es außerdem durch die Verletzung der Lymphgefäße des Empfängers oder auch des Spenderorgans zu einer nachfolgenden Lymphocelenbildung oder dem Austritt von Lymphflüssigkeit kommen. [72] Da diese Komplikation nur bei 1% bis 26% der Patienten symptomatisch verläuft, wird sie häufig erst nebenbefundlich bei einer Bildgebung entdeckt. [73, 74]

Harnwegsinfektionen (HWI) stellen die häufigsten Infektionen nierentransplantierter Patienten dar und verursachen einen Großteil der infektionsbedingten Hospitalisierungen im ersten Jahr nach der Transplantation. Sie wurden daher in verschiedenen Studien thematisiert. [75-77] Graversen et al. zeigten in diesem Zusammenhang, dass Patienten nach Nierentransplantation ein deutlich erhöhtes Risiko für HWI aufweisen. [78] Als Risikofaktoren werden die Immunsuppression, die Behandlung mit Steroiden, die Liegedauer und die Art des Katheters sowie das Alter der Patienten diskutiert. Es liegen dazu unterschiedliche Studienergebnisse vor. [78-80] Inwiefern das Risiko für HWI mit einer Komorbidität von Diabetes mellitus assoziiert ist, bleibt jedoch fraglich, da es auch hierzu widersprüchliche Ergebnisse gibt. [79, 81, 82]

2.2.2.5. Outcome

Über die Jahre hat sich die Versorgung nierentransplantierter Patienten kontinuierlich verbessert, wodurch heute das 1-Jahres-Transplantat-Überleben bei ca. 95% und nach fünf Jahren zwischen 70% und 93% liegt. Die besten Langzeitergebnisse wurden durch Lebendspenden von Verwandten erreicht: Hier beträgt das 5-Jahres-Transplantat-Überleben im Durchschnitt 85%. [28, 83-85] Ursprünglich ging man davon aus, dass die akute Abstoßung einen direkten Einfluss auf das dauerhafte Transplantat-Überleben hat. Durch die sich stetig verbessernde Immunsuppression wurde es aber möglich, akute Abstoßungen zu reduzieren. Aufgrund der in Kapitel 2.2.2.4.1. diskutierten Gründe bleibt dies bisher allerdings ohne positive Auswirkung auf das langfristige Transplantatüberleben. [53, 86] Generell kann bei einem Verlauf ohne Abstoßungsreaktion von einer Transplantatfunktion von etwa 20 Jahren ausgegangen werden. [83]

2.2.3. Nierentransplantation und Dialyse im Vergleich

Im Folgenden werden die Therapiemöglichkeiten Nierentransplantation und Dialyse gegenübergestellt und die jeweiligen Vor- und Nachteile erläutert.

2.2.3.1. Vorteile der Dialyse gegenüber der Nierentransplantation

Therapie der Wahl des terminalen Nierenversagens ist die Nierentransplantation. Doch obwohl eine Transplantation die überlegene Therapieform darstellt, ist die Dialysetherapie die Erstlinientherapie für transplantable Patienten bis zum Erhalt eines geeigneten Spenderorgans oder für Patienten, die für eine Transplantation nicht in Frage kommen.

Die Dialysetherapie bietet eine relativ einfache Durchführbarkeit und kann bei Bedarf unverzüglich begonnen werden. Bei der dauerhaften Dialyse müssen zwar einige Vorkehrungen getroffen werden, wie beispielsweise die Anlage eines Shunts, dennoch sind diese Maßnahmen schnell und mit relativ geringem Aufwand durchführbar. Denn auch wenn für die Anlage eines geeigneten Gefäßzugangs eine Operation notwendig ist, so geht diese mit einem wesentlich geringeren Operationsrisiko als eine

Transplantation einher. Die Dialysetherapie ist daher eine gute Alternative für Patienten, die zu morbid sind, um sich einer größeren Operation zu unterziehen und die erforderliche immunsuppressive Therapie zu erhalten.

Ein weiterer positiver Aspekt der Dialysetherapie ist die engmaschige ärztliche Kontrolle. Dialysepatienten werden in der Regel intensiv von ihrem zuständigen Nephrologen betreut, da jede Dialyseeinheit in einem Dialysezentrum stets auch mit der Kontrolle durch einen Facharzt verbunden ist.

Eine slowenische Studie untersuchte die Gründe, aus denen sich niereninsuffiziente Patienten gegen eine Nierentransplantation aussprachen. [87] Ein wichtiger Beweggrund war laut dieser Studie die Angst vor den Nebenwirkungen der immunsuppressiven Therapie. Im Vergleich zu transplantierten Patienten müssen regelmäßig dialysierte Patienten keine immunsuppressiven Medikamente einnehmen und haben deshalb auch nicht mit den in Kapitel 2.2.2.4.1. aufgeführten Nebenwirkungen zu kämpfen.

2.2.3.2. Vorteile der Nierentransplantation gegenüber der Dialyse

Für die meisten Patienten ist die Aussicht auf ein „normales“ Leben ohne Dialyse und diätetischer Restriktionen, die Hauptmotivation, sich einer Nierentransplantation zu unterziehen. Dafür sind sie bereit, Hindernisse, Risiken und Komplikationen in Kauf zu nehmen. [88] Belohnt werden sie mit einer nach der Transplantation als wesentlich höher empfundenen Lebensqualität, denn Dialysepatienten müssen in ihrem täglichen Leben enorme Einschränkungen hinnehmen. [89] Dazu zählen unter anderem ein hoher Zeitaufwand für die Therapie selbst, eine strikte Diät, Trinkmengenbeschränkungen sowie die relative Ortsgebundenheit. [90] Transplantierte Patienten hingegen geben im Vergleich zu HD-Patienten an, weniger Schmerzen und weniger körperliche Einschränkungen zu empfinden. Auch im sozialen Bereich profitieren sie von der Nierentransplantation. [91]

Doch nicht nur die Lebensqualität, sondern auch die Lebensdauer leidet unter der Dialysetherapie, weshalb sie nicht als gleichwertige Alternative zur Nierentransplantation gesehen werden kann. [92, 93] Dies zeigt sich zum Beispiel an der Lebenserwartung von Dialysepatienten, welche rechnerisch nur halb so hoch ist wie nach einer Nierentransplantation. [83] Diese hohe Mortalität findet Ausdruck in

einer durchschnittlichen 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 52,5%. [28] Die Gründe hierfür sind vielfältig. Unter anderem besteht bei HD-Patienten ein veränderter Mineralmetabolismus, wie sich beispielsweise an Serum-Kalzium- oder Phosphat-Werten außerhalb des Normbereiches zeigt. Als Folge tritt nicht nur eine deutlich stärker ausgeprägte Kalzifizierung der peripheren und auch zerebralen Gefäße, sondern auch der Herzklappen auf. [94, 95] Konsekutiv steigt die kardiovaskuläre Mortalität. [96]

2.3. Eurotransplant

2.3.1. Was ist Eurotransplant?

Eurotransplant ist eine Stiftung, die im Jahre 1967 durch den niederländischen Professor Jon J. van Rood ins Leben gerufen wurde, um eine bessere Vermittlung von Spenderorganen innerhalb der beteiligten Länder zu ermöglichen. Ziel ist es, durch eine gemeinsame Warteliste und ein Meldesystem für gespendete Organe, die Verteilung von Spenderorganen zu optimieren. Derzeit sind an Eurotransplant die Länder Deutschland, Österreich, Belgien, Kroatien, Luxemburg, Ungarn, Niederlande und Slowenien beteiligt.

In den teilnehmenden Ländern gibt es aktuell insgesamt 79 Transplantationszentren, in denen die Daten der Patienten, die ein Spenderorgan benötigen, erhoben und gespeichert werden. [97] Anhand der gespeicherten medizinischen Merkmale können bei einem verfügbaren Spenderorgan schon frühzeitig Aussagen über eine mögliche Kompatibilität getroffen werden. Sobald ein Spenderorgan zur Verfügung steht, werden anhand eines multifaktoriellen Verteilungsalgorithmus (Allokationsmechanismus) potentielle Empfänger ermittelt. Die Verteilungskriterien variieren je nach Organ. Sie beinhalten jedoch bei jedem Organ die Blutgruppe, die Dringlichkeit sowie die bisherige Wartezeit auf ein Spenderorgan.

2.3.2. Allokationsmechanismus

Zur Verdeutlichung des Allokationsmechanismus wird im Folgenden genauer auf das Punktesystem der Verteilung von Nieren eingegangen. Dieses Punktesystem wurde 1996 von Thomas Wujcak und Gerhard Opelz unter dem Namen „Eurotransplant

Kidney Allocation System (ETKAS)“ entwickelt. [98] Seitdem wurde der Algorithmus kontinuierlich angepasst und verbessert, um möglichst kurze Wartezeiten bei dennoch guten Übereinstimmungen zu gewährleisten.

ETKAS (1996): transparentes Punktesystem		
Punktzahl	Minimum	Maximum
HLA-A, HLA-B, HLA-DR Mismatch	0	400
Mismatch-Wahrscheinlichkeit	0	100
Nationale Import-/Export-Bilanz	0	200
Wartezeit	0,09 Punkte pro Tag	
Entfernung zwischen Spender und Transplantationszentrum	0 – 104 - 208 - 300	

Tabelle 2: Punktevergabe nach ETKAS von 1996. Entnommen und abgewandelt nach Ton van Helvoort et al. [98]

Grundvoraussetzung ist die Blutgruppenkompatibilität zwischen Empfänger und Spender. Sobald ein Spenderorgan gemeldet wird, wird eine Liste potentieller Empfänger erstellt. Diese besteht aus allen Patienten mit einer kompatiblen Blutgruppe, die zu diesem Zeitpunkt als transplantabel gemeldet sind. Unter diesen Patienten erstellt das Allokationsprogramm nun eine Rangliste, basierend auf den in Tabelle 2 dargestellten spezifischen Kriterien. [43]

Ein wichtiges Kriterium, welches in die Organverteilung mit einer Gewichtung von 40% einfließt, ist die Summe der Mismatches, also der Nicht-Übereinstimmungen der HLA (human leukocyte antigen) - Merkmale HLA-A, HLA-B und HLA-DR.

Anzahl an HLA-A, -B, -DR Mismatches	Punktzahl
0	400,00
1	333,33
2	266,67
3	200,00
4	133,33
5	66,67
6	0

Tabelle 3: Punktevergabe anhand der Anzahl von HLA-A, -B, -DR Mismatches. Entnommen und verändert aus „Eurotransplant Manual, Chapter 4: Kidney (ETKAS and ESP)“. [99]

Weiterhin wird die Mismatch-Wahrscheinlichkeit in die Berechnung der Punktzahl mit einbezogen. Dabei handelt es sich um die errechnete Wahrscheinlichkeit, jemals ein

Organ mit übereinstimmenden HLA-Merkmalen (maximal ein Mismatch) angeboten zu bekommen. Diese Wahrscheinlichkeit wird im Allokations-Algorithmus mit einer Punktzahl zwischen 0 und 100 Punkten berücksichtigt.

Die Wartezeit entspricht der Anzahl der Tage seit dem ersten Tag der Dialyse. Hierdurch soll die Dringlichkeit berücksichtigt werden, da die Dauer der Dialyse zu einer Verschlechterung des körperlichen Zustands des Patienten führen kann. [100] Pro Jahr werden 33,3 Punkte berechnet, entsprechend einer Punktzahl von 0,091 pro Tag Wartezeit. Versagt die transplantierte Niere innerhalb von 90 Tagen nach der Transplantation, wird bei erneuter Aufnahme auf die Warteliste die vorher erzielte Wartezeit fortgeführt. Bei einem späteren Versagen wird am Tag der Wiederaufnahme der Dialyse die Wartezeit wieder bei 0 Tagen begonnen. [99]

Um eine möglichst geringe Ischämiezeit (Konservierungs- und Transportzeit) zu gewährleisten (Ziel ist eine Transplantation bis maximal 24 Stunden nach der Entnahme), erhält der Empfänger in Deutschland folgende Punkte: Ist der Spender aus derselben Organentnahmeregion gibt es 200 Punkte. Der Patient erhält 100 Punkte, falls der Spender aus Deutschland ist und keine Punkte für einen Spender aus einem anderen Land. Eine etwas andere Punkteverteilung, die aber demselben Prinzip entspricht, findet sich in anderen Eurotransplant-Ländern (siehe Tabelle 4).

	Lokal	Regional	National
Österreich	200		100
Belgien/ Luxemburg	200		100
Kroatien			300
Deutschland		200	100
Ungarn			300
Niederlande			300
Slowenien	100	100	100

Tabelle 4: Punktevergabe anhand der Distanz zwischen Spender und Empfänger zur Reduktion der Ischämiezeit. Entnommen und verändert aus „Eurotransplant Manual, Chapter 4: Kidney (ETKAS and ESP)“. [99]

Um ein Gleichgewicht zwischen dem Export und Import der vermittelten Organe pro Land zu erreichen, wird täglich eine sogenannte nationale Organaustauschbilanz berechnet, welche ebenfalls in das Punktesystem miteinbezogen wird. [99]

Ein zusätzlicher Punktwert von 500 Punkten kann an Patienten mit hoher Dringlichkeit, sogenannte „High Urgency“ - Patienten, vergeben werden. In Deutschland gilt ein Patient als hochdringlich, wenn er sich entweder in einem lebensgefährlichen Zustand oder einer Situation, die unweigerlich dazu führen wird, befindet. [43]

Eine Sonderregelung findet sich auch bei Kindern und Jugendlichen, die vor Beginn des 17. Lebensjahres in die Warteliste aufgenommen wurden. Sie erhalten 100 pädiatrische Zusatzpunkte und doppelte Punktzahl in der Kategorie HLA-Übereinstimmungen. [99]

2.3.3. Eurotransplant Senior Program

Aufgrund des demographischen Wandels sieht sich die Transplantationsmedizin seit längerem vor neue Herausforderungen gestellt. Nicht nur das Durchschnittsalter der Organspender, sondern auch das Alter der Empfänger steigt kontinuierlich an. Betrachtet man beispielsweise die zunehmende Zahl an über 65-jährigen Empfängern von Spendernieren, so hat sich der Anteil dieser Altersgruppe im Zeitraum von 1994 - 2003 ungefähr verdoppelt. [101]

Doch auch die Spendernieren von Spendern über 65 Jahre wurden zahlreicher: Wurden im Jahr 1997 noch 195 Nieren von Spendern über 65 Jahren gespendet, so ist die Zahl schon im darauffolgenden Jahr auf 285 gestiegen. Im Jahr 1999 waren es bereits 345 Transplantationen. [102]

Der Altersanstieg von Organspendern und -empfängern ist mit vielzähligen Problemen verbunden. Bei älteren Empfängern besteht sowohl ein erhöhtes Operationsrisiko, bedingt durch eine höhere Morbiditätswahrscheinlichkeit, als auch ein höheres Narkoserisiko. Zudem weisen ältere Patienten häufig auch Erkrankungen anderer Organsysteme auf. Besonders zu erwähnen sind hierbei periphere Durchblutungsstörungen und kardiopulmonale Risikofaktoren, da diese das Langzeittransplantatüberleben in hohem Maße beeinflussen. [103] Zu bedenken ist auch, dass Nieren älterer Spender im Durchschnitt geringere glomeruläre Filtrationsraten und eine geringere Toleranz gegenüber Ischämiezeiten aufweisen. [104, 105] Roodnat et al. fanden heraus, dass die Risikokurve eines Transplantatfunktionsverlustes gerade im höheren Alter deutlich ansteigt und das Alter von Spender und Empfänger somit einen wichtigen Faktor hinsichtlich des Outcomes

darstellt. [106] In derselben Arbeit kommen sie jedoch auch zu dem Ergebnis, dass das Alter im Vergleich zu anderen Faktoren, wie zum Beispiel der enormen Verbesserung der Transplantationsergebnisse in den Jahren zuvor, eine eher untergeordnete Rolle einnimmt.

Um den Anforderungen der alternden Gesellschaft gerecht zu werden und Organe älterer Spender effizienter nutzen zu können, rief Eurotransplant im Jahre 1999 das Eurotransplant Senior Program (ESP), auch „Old for Old“-Programm genannt, ins Leben. Die Grundidee des ESP besteht darin, Organe älterer Spender schnell und unkompliziert an ältere Empfänger zu vermitteln, um durch kurze Ischämiezeiten einer Schädigung der Organe vorzubeugen. Aufgrund der langfristig kürzeren Lebenserwartung der Empfänger wird der Übereinstimmung der HLA-Merkmale eine geringere Bedeutung zuteil als bei der Allokation von Nieren jüngerer Spender. Die Vermittlung erfolgt also lokal bzw. regional und ohne Berücksichtigung von HLA-Merkmalen. Sie basiert daher ausschließlich auf den folgenden Kriterien: Alter (mindestens 65 Jahre), Wartezeit, panelreaktive Antikörper < 5% und ABO-Kompatibilität. [99, 103]

Schon nach wenigen Jahren zeigte sich, dass die Ergebnisse der Transplantationen im ESP vergleichbar mit den durch ETKAS vermittelten Organtransplantationen waren. [101, 107] Mittlerweile ist das Old-for-Old-Programm aus der Transplantationsmedizin nicht mehr wegzudenken. Im Jahr 2016 machten die 399 Nieren-Spender über 65 Jahre 22,98% aller Nieren-Spender in diesem Jahr aus. [108] Ähnliche Zahlen konnten auch in den Jahren zuvor erzielt werden (2015: 22,44%, 2014: 21,03%). [109, 110]

2.4. Organspende in Deutschland

Seit Jahren ist die Zahl der Organspenden in Deutschland rückläufig. Im Jahr 2017 wurde mit 769 Organspendern der niedrigste Stand seit über 20 Jahren verzeichnet. [111] Doch woran liegt die kontinuierliche Abnahme der Spenderzahlen bei gleichzeitigem Anstieg des Bedarfs an Spenderorganen?

Mit dieser Frage beschäftigten sich zahlreiche Umfragen und Studien. Bei einem Vergleich der Spenderzahlen in Deutschland mit den Zahlen anderer Länder fällt

auf, dass in keinem anderen Land die Spenderzahlen so drastisch sinken wie in Deutschland.

	2009	2011	2013	2015	2017	2019
Österreich	209	195	187	196	206	180
Belgien	276	321	306	315	348	312
Kroatien	77	144	138	159	132	128
Deutschland	1196	1176	865	863	769	899
Ungarn			125	174	151	178
Luxemburg		9	8	3	9	5
Niederlande	215	221	255	265	244	250
Slowenien	33	31	45	53	39	38
Nicht-Eurotransplant	68	93	46	35	44	52
Gesamt	2074	2190	1975	2063	1942	2042

Tabelle 5: Postmortale Organspender verwendet von Eurotransplant, geordnet nach Jahr und nach Land des Spenders ("Deceased donors used in Eurotransplant, by year, by donor country"). Entnommen und verändert aus: "Eurotransplant International Foundation. Statistics Report Library" [112]

Eine mögliche Ursache hierfür stellt die unterschiedliche gesetzliche Regelung der Organspende in den einzelnen Ländern dar. In Deutschland gilt seit dem 01. November 2012 die Entscheidungslösung. Das bedeutet, dass sich jeder Bürger zu Lebzeiten über die Möglichkeiten der Organspende informieren soll, um sich dann aktiv für oder gegen eine Organspende zu entscheiden und diese Entscheidung schriftlich, zum Beispiel in Form eines Organspendeausweises, festzuhalten. Dadurch kann er verfügen, ob und welche Organe nach seinem Tod entnommen werden können.

Ähnlich wird bei der Zustimmungslösung verfahren, die unter anderem in Großbritannien angewandt wird. Auch hier müssen potentielle Spender zu Lebzeiten ihren Spendewunsch schriftlich dokumentieren. Im Gegensatz dazu steht die Widerspruchslösung, wie sie beispielsweise in Belgien, Kroatien, Ungarn, Spanien, Luxemburg und Slowenien praktiziert wird. Hier gilt grundsätzlich jeder Verstorbene als Spender, sofern er nicht zu Lebzeiten aktiv widersprochen hat.

Der Nachteil der Entscheidungs- und Zustimmungslösung liegt in der Tatsache, dass sich viele Menschen ungern mit den Themen Tod und Organspende auseinandersetzen. Im Jahr 2016 führte die Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung eine Befragung von 4.002 Bürgern und Bürgerinnen zwischen 14 und 75 Jahren durch, um Informationen über deren Meinung zum Thema Organ- und

Gewebespende zu erhalten. [113] In dieser Umfrage gaben 81% der Befragten eine eher positive Einstellung gegenüber Organ- und Gewebespende an und 69% wären grundsätzlich mit der postmortalen Entnahme von Organen oder Gewebe einverstanden. Jedoch hatten nur 58% der Teilnehmer bisher eine Entscheidung hinsichtlich der Organspende getroffen und nur 36% diese auch dokumentiert. Als Gründe für eine ausstehende Entscheidung wurde eine bislang mangelnde Auseinandersetzung mit der Thematik (42%) und eine bewusste Vermeidung der Beschäftigung mit dem Thema Organspende (16%) angegeben. Die Ergebnisse der Umfrage zeigen deutlich, dass viele Leute einer Organspende grundsätzlich positiv gegenüberstehen, der Schritt zur aktiven Dokumentation der Entscheidung für oder gegen die Organspende aber dennoch mehr gefördert werden muss, um langfristig mehr Spenderorgane zur Verfügung zu haben.

Einen negativen Einfluss auf die Entwicklung der Organspende in Deutschland hatte in der Vergangenheit auch der Organallokationsskandal. Wie im Sommer 2012 publik wurde, kam es in verschiedenen deutschen Transplantationszentren zu einer bewussten Manipulation bei der Vergabe von Spenderorganen. [114] Durch die ausführliche Berichterstattung in den Medien wuchs die Verunsicherung in der Bevölkerung gegenüber der Organspende. So gaben 53% der von der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung befragten Bürger an, durch diese Meldungen das Vertrauen in die Gerechtigkeit des Organspendesystems verloren zu haben. [113] Dies zeigte sich deutlich an den stark abfallenden Organspendezahlen in den Jahren nach dem Skandal. Waren es im Jahr 2012 noch 1.024 Organspender in Deutschland, so sank die Zahl im darauffolgenden Jahr auf nur 865 Spender. [112]

Als Reaktion auf die sinkenden Spenderzahlen und um das Image der Organspende in Deutschland wieder zu verbessern, wurden verschiedene Aufklärungskampagnen initiiert. Im Jahr 2013 startete das Bundesministerium für Gesundheit gemeinsam mit der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung die Aktion „Das trägt man heute: den Organspendeausweis“. Im Rahmen dieser Kampagne wurde auch ein Online-Blog eingerichtet, um der Bevölkerung Informationen zum Thema Organspende einfach zugänglich zu machen. [115] Außerdem erhalten seit der Änderung des Transplantationsgesetzes am 01. November 2012 alle Versicherungsnehmer mit der Vollendung des 16. Lebensjahres Informationsmaterial zur Organspende von ihrer Krankenversicherung zugeschickt. Dadurch soll die Bevölkerung über das Thema

Organspende aufgeklärt und ihr ein Anstoß gegeben werden, sich eine Meinung dazu zu bilden und diese auch zu dokumentieren. [116] Doch vier Jahre später blieb der Anstieg der Spenderzahlen weiterhin aus, weshalb eine neue Kampagne mit dem Slogan "Egal wie Sie ihn tragen, Hauptsache, Sie haben ihn. Den Organspendeausweis. Informieren, entscheiden, ausfüllen." ins Leben gerufen wurde. [117]

Die öffentliche Thematisierung der Organspende in den Medien und das aktive Kontaktieren aller 16-Jährigen durch die Krankenkassen verzeichneten im Jahr 2018 erste Erfolge. Nach der alle zwei Jahre von der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung durchgeführten bundesweiten Repräsentativbefragung von 4.001 Personen zwischen 14 und 75 Jahren im Jahr 2017/2018 stehen nun 84% der Befragten der Organ- und Gewebespende eher positiv gegenüber. Im Jahr 2010 waren es nur 79%. Im Besitz von einem Organspendeausweis zu sein, wurde von 36% der Befragten bestätigt. [118] Auch hier zeigt sich eine deutliche Zunahme im Vergleich zum Jahr 2010, in dem nur ein Viertel aller Befragten angaben, einen Organspendeausweis zu besitzen. [119] Dieser Aufwärtstrend spiegelte sich im Jahr 2018 ebenso in einem Anstieg der Organspender-Zahlen wider. Nach einem kontinuierlichen Rückgang der Spender-Zahlen in den vorherigen Jahren, kam es 2018 erstmalig wieder zu einer Zunahme. Rückzuführen sei dies laut der Deutschen Stiftung Organtransplantation (DSO) unter anderem auf die vermehrte Meldung potentieller Spender durch die Kliniken an die Koordinierungsstelle. [120]

2.5. Register

2.5.1. Definition und Zweck eines Registers

Als Grundlage einer standardisierten Basisdokumentation eines vordefinierten Patientenkollektivs werden in der Medizin häufig Register verwendet. Ziel der Verwendung von Registern liegt darin, quantitative und qualitative Aussagen zur Epidemiologie oder zu speziellen Krankheitsaspekten, wie beispielsweise Symptomatik und Verlauf von Krankheiten des Kollektivs, zu gewinnen. Ein Register bietet die Möglichkeit, Daten systematisch zu sammeln und zu dokumentieren. Zur Gewährleistung einer langfristigen Datenkollektion, sollten die erfassten Daten kontinuierlich aktualisiert und erweitert werden. Aus diesen Datenkollektionen können

Hypothesen abgeleitet werden, welche in klinischen Studien überprüft werden können. Ein weiterer Verwendungszweck ist die Funktion der Daten als Planungsdaten für wissenschaftliche Studien hinsichtlich Follow-up-Häufigkeiten, Überlebensdauer, Multimorbidität, Fallzahlen etc. Außerdem kann ein Register prospektiv zur Qualitätssicherung eingesetzt werden. [121]

2.5.2. Bestehende Register

Bisher existieren unseres Wissens in Deutschland keine Register, die mit dem an der 1. Medizinischen Klinik der Universitätsmedizin Mainz etablierten Nierentransplantations-Register vergleichbar wären. In den medizinischen Datenbanken Pubmed, Web of Science, Livivo und The Cochrane Library sind zwar Artikel zu vergleichbaren Registern in Andalusien [84], Lateinamerika [122], Korea [123], Thailand [85] und anderen Regionen zu finden, jedoch keine Beiträge zu einem entsprechenden nationalen Nierentransplantations-Register innerhalb Deutschlands. Eine umfangreiche, in Deutschland gegründete Datenbank ist die Collaborative Transplant Study (CTS), die 1982 von der Abteilung für Transplantationsimmunologie des Universitätsklinikum Heidelberg unter der Leitung von Professor Dr. Gerhard Opelz ins Leben gerufen wurde und Daten von Transplantationszentren weltweit sammelt und auswertet. Durch die Beteiligung von 400 Zentren aus 42 Ländern konnte hier eine große Menge an Daten über Nieren-, Herz-, Leber-, Pankreas- und Lungentransplantationen gesammelt werden. [124] Die Teilnahme erfolgt jedoch freiwillig. Die Datenbank erfasst daher national nur einzelne Zentren und folglich nicht die Daten aller transplantierten Patienten. Auf nationaler Ebene können deshalb keine exakten Rückschlüsse gezogen werden.

Aktuell befindet sich in Deutschland ein gesetzlich verpflichtendes Transplantationsregister in Etablierung. Ziel ist die Gewährleistung einer zentralen, einheitlichen Datenerhebung, um die transplantationsmedizinische Versorgung in Deutschland zu optimieren und transparenter zu gestalten. [125]

2.5.3. Ziel dieses Registers

Ziel des im Rahmen dieser Arbeit etablierten Registers ist es, sowohl eine retrospektive Analyse der an der Universitätsmedizin Mainz durchgeführten

Nierentransplantationen zu ermöglichen als auch prospektiv eine standardisierte Datenerfassung zu gewährleisten. Anhand der hier erhobenen Daten können Aussagen zu den bisher durchgeführten Therapieregimen getroffen werden. Mögliche Einflussfaktoren auf das Transplantatüberleben oder etwaige Risikokonstellationen können identifiziert und in Zukunft optimiert werden. Dadurch soll die mit einer Nierentransplantation verbundene Morbidität und Mortalität langfristig gesenkt werden.

3. Material und Methoden

Zum Zweck der retrospektiven Analyse der im Zeitraum von Januar 2005 bis Dezember 2017 im Transplantationszentrum Mainz, Schwerpunkt Nephrologie, durchgeführten Nierentransplantationen wurde eine Datenbank erstellt. In diese wurden die verfügbaren Daten eingetragen und zu einem Register zusammengefügt, um in Zukunft prospektiv fortgeführt zu werden.

3.1. Materialien: Patientenkollektiv und Studienperiode

Im folgenden Abschnitt dieser Arbeit wird das zugrunde liegende Patientenkollektiv und die Studienperiode beschrieben.

3.1.1. Studienperiode

Der für die Analyse gewählte Zeitraum wurde auf die Zeit zwischen Januar 2005 und Dezember 2017 festgelegt und umfasst somit 13 Jahre.

3.1.2. Empfängerdaten

In die Studie aufgenommen wurden 286 Patienten, die in der festgelegten Studienperiode eine Nierentransplantation im Transplantationszentrum der Universitätsmedizin Mainz erhielten. Insgesamt wurden 286 Nierentransplantationen durchgeführt. Eingeschlossen wurden alle singulären Nierentransplantationen. Kombinierte Transplantationen wurden ausgeschlossen. Zugrunde lagen die

Transplantationsprotokolle sowie alle Dokumente der Patientenakten aus den stationären Aufenthalten zum Zeitpunkt der Transplantation und späterer, stationärer Folgeaufenthalte. Ergänzt wurden diese Materialien durch die ambulant geführten Patientenakten, in denen sich sämtliche Untersuchungsbefunde post transplantationem befinden.

3.1.3. Spenderdaten

Die Spenderdaten wurden anhand der Berichte von Eurotransplant erhoben. Diese Donor-Reports ermöglichten es, detaillierte Informationen über den Spender, medizinisch relevante Daten der letzten Stunden vor der Transplantation sowie seine medizinische Vorgeschichte zu erhalten und in die Datenbank einzupflegen.

3.2. Methoden und Datenbank

Dieser Teil der Arbeit befasst sich mit den im Register erfassten Daten und der Methode der Datenerhebung.

3.2.1. Datenbank

Zur Durchführung einer retrospektiven Analyse der Nierentransplantationen an der Universitätsmedizin Mainz wurden die Empfänger- und Spenderdaten in eine speziell dafür entwickelte Datenbank eingepflegt. Die Unterteilung der Daten erfolgte nach den folgenden Kriterien:

- Patientenstammdaten
- Nebendiagnosen
- Medikamentöse Therapie und Verlauf
- Klinischer Verlauf
- Laborbefunde
- Transplantationsdaten

3.2.2. Erfassungsparameter

Zur Beschreibung des Patientenkollektivs wird im Folgenden auf die in der Datenbank erfassten klinischen Parameter eingegangen.

3.2.2.1. Parameter des Empfängerkollektivs

Die Informationen des Empfängerkollektivs wurden in der Datenbank anhand der folgenden Parameter erfasst:

- Datum der Transplantation
- Geschlecht und Alter zum Zeitpunkt der Nierentransplantation
- Nebendiagnosen
- Ursache der chronischen Niereninsuffizienz
- Restdiurese
- Dialysedauer
- Medikamentöse Therapie
- Body-Mass-Index (BMI)

3.2.2.2. Parameter des Spenderkollektivs

Nachfolgende Parameter wurden zur Beschreibung des Kollektivs der Organspender erhoben:

- Größe, Gewicht und Alter zum Zeitpunkt der Transplantation
- Blutgruppe und Rhesusfaktor
- HLA-Typ
- Diurese
- Vitalparameter (Blutdruck, Herzfrequenz)
- Todesursache
- Medikamentenapplikation im Rahmen des Sterbeprozesses (Dobutamin, Dopamin, Epinephrin, Norepinephrin)
- Auftreten eines Herzstillstandes oder einer Reanimation
- Medizinische Vorgeschichte
- Laborwerte

NTX Spendervariablen

NTX: 18.02.2009

Donor

DonorIdentity: 125552 Geschlecht: M

Donor Geb.datum: 16.02.1952 Alter: 57

Donor Todesdatum: 17.02.2009 13:17

Todesursache: SHT [Schädelhirntrauma]

Größe [cm]: 182 Gewicht [kg]: 85

Blutgruppe: 0 Rhesus positiv

HLA Typ: A1 A19 A32 B16 B39 B35 Bw4 Bw6 Cw4 Cw12 DR2 DR16 DR5 DR12 DR51 DR52 DQ1 DQ5 DQ3 DQ7

Klinische Parameter

Diurese [ml]: 2230 letzte [h]: 24

Diurese letzte Stunde [ml]: 200

RR [mmHg]: 100 / 59 Herzfrequenz: 71

Herzstillstand Dopamin Epinephrin

Reanimation Dobutamin Norepinephrin

Medizinische Vorgeschichte

art. Hypertonie Malignom GFR

Diabetes Herzinsuff. Proteinurie

Rauchen Erythrozyturie

Drogenabusus Alkoholabusus

Datum	Uhrzeit	Anm. ext	Tags	Na	K	Ca	Mg	Cl	Leukos	Erys	Hb	Hk	MCV	Thr	Neu	Neu abs	Lym	Mono	Eos	Baso	LUC	CD4	
17.02.2016	00:00								10.8		9.1			140									
14.02.2009	00:00								11		9.1			158									

Notiz

Ändern Abbrechen

Abbildung 1: Eingabemaske der Spendervariablen

3.2.2.3. Parameter der Nierentransplantation

In Zusammenhang mit der Nierentransplantation wurden die Daten wie folgt in die Datenbank aufgenommen:

- Ischämiezeit (warm, kalt, gesamt)
- OP-Dauer
- Typ des Spenderorgans (Lebend- oder Verstorbtenenspende)
- Seitenlokalisierung des Spenderorgans (vor und nach Transplantation)
- Anzahl der Arterien, Venen und Ureter des Spenderorgans
- Größe des Spenderorgans

3.2.2.4. Parameter des klinischen Verlaufs

Um eine Aussage über den klinischen Verlauf und die Verlaufsuntersuchungen treffen zu können, wurden die hier aufgeführten Parameter in die Datenbank eingepflegt:

- Gewicht
- Blutdruckwerte
- Medikamentöse Therapie (insbesondere immunsuppressive Therapie inklusive Dosierungen)
- Virologie
- Todeszeitpunkt und -ursache
- Komplikationen

3.2.3. Auswertung der Daten

Die Auswertung der Daten und die Bilddarstellung erfolgte mittels des Statistikprogrammes R. Das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,05$ festgelegt.

4. Ergebnisse

Im Folgenden werden die Ergebnisse der im Rahmen dieser Arbeit erhobenen Daten dargestellt und anhand von Graphen, Tabellen und Diagrammen veranschaulicht.

4.1. Organempfänger

Insgesamt wurden 286 Patienten in die Auswertung eingeschlossen. Davon waren 194 männlich (67,83%) und 92 weiblich (32,17%). Das Verhältnis Männer zu Frauen betrug somit 2,1 : 1. Mit jeweils 33 Nierentransplantationen pro Jahr wurden in den Jahren 2006 und 2017 die meisten Transplantationen durchgeführt (siehe Abbildung 2).

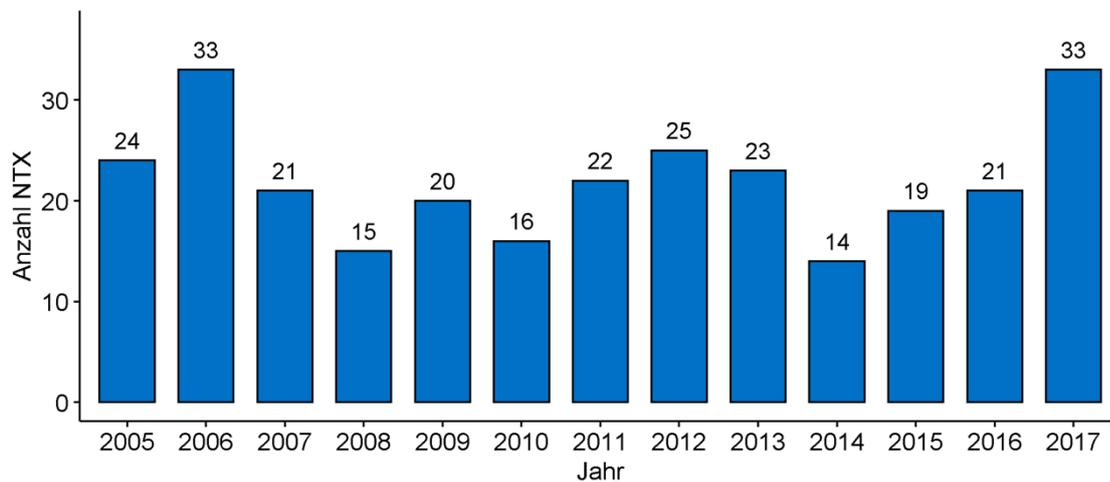


Abbildung 2: Anzahl der Nierentransplantationen pro Jahr

Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der Nierentransplantation lag bei 52,72 Jahren. Die Altersverteilung wird in Abbildung 3 dargestellt:

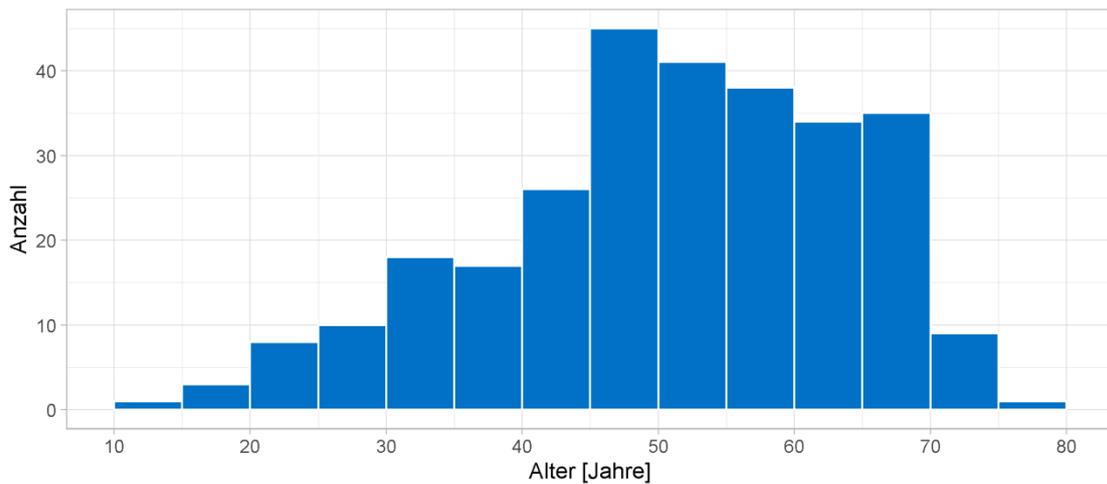


Abbildung 3: Alter der Empfänger zum Zeitpunkt der Transplantation

In Hinblick auf Alter und Geschlecht der Empfänger zeigte sich, dass die meisten Transplantationen bei den weiblichen Empfängern in der Altersgruppe zwischen 55 und 60 Jahren durchgeführt wurden. Bei den Männern führte die Gruppe der 50- bis 55-Jährigen, gefolgt von der Altersgruppe zwischen 45 und 50 Jahren (siehe Abbildung 4).

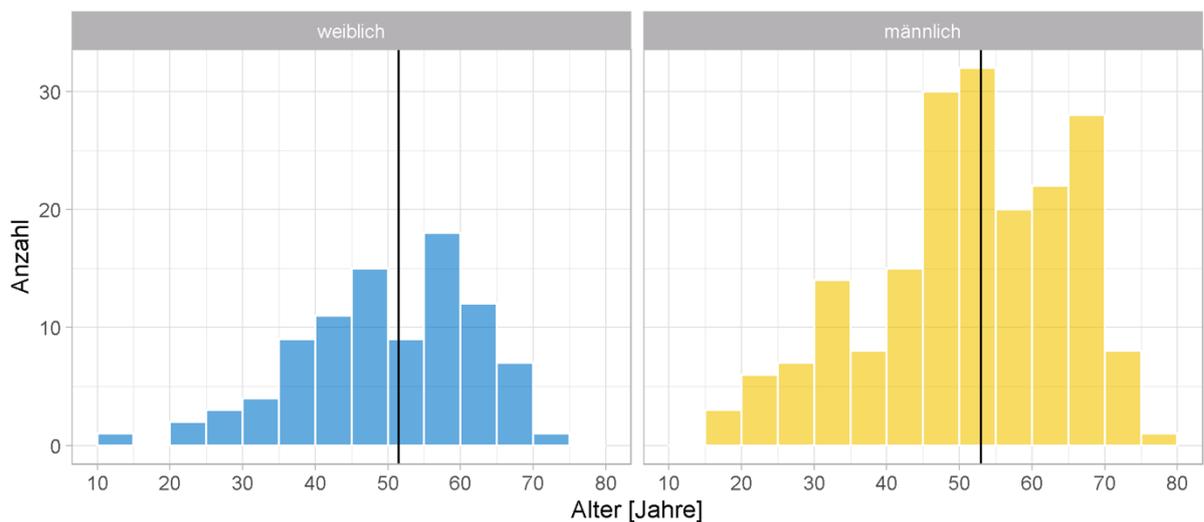


Abbildung 4: Altersverteilung in Bezug auf das Geschlecht

4.1.1. Nephrologische Grunderkrankung

Abbildung 5 gibt eine Übersicht über die nephrologischen Grunderkrankungen des Kollektivs. Führende Ursache der terminalen Niereninsuffizienz ist bei 38,11% (n = 109) der Patienten eine Glomerulonephritis, gefolgt von Zystennieren (13,99%, n = 40) und Schrumpfnieren (10,14%, n = 29).

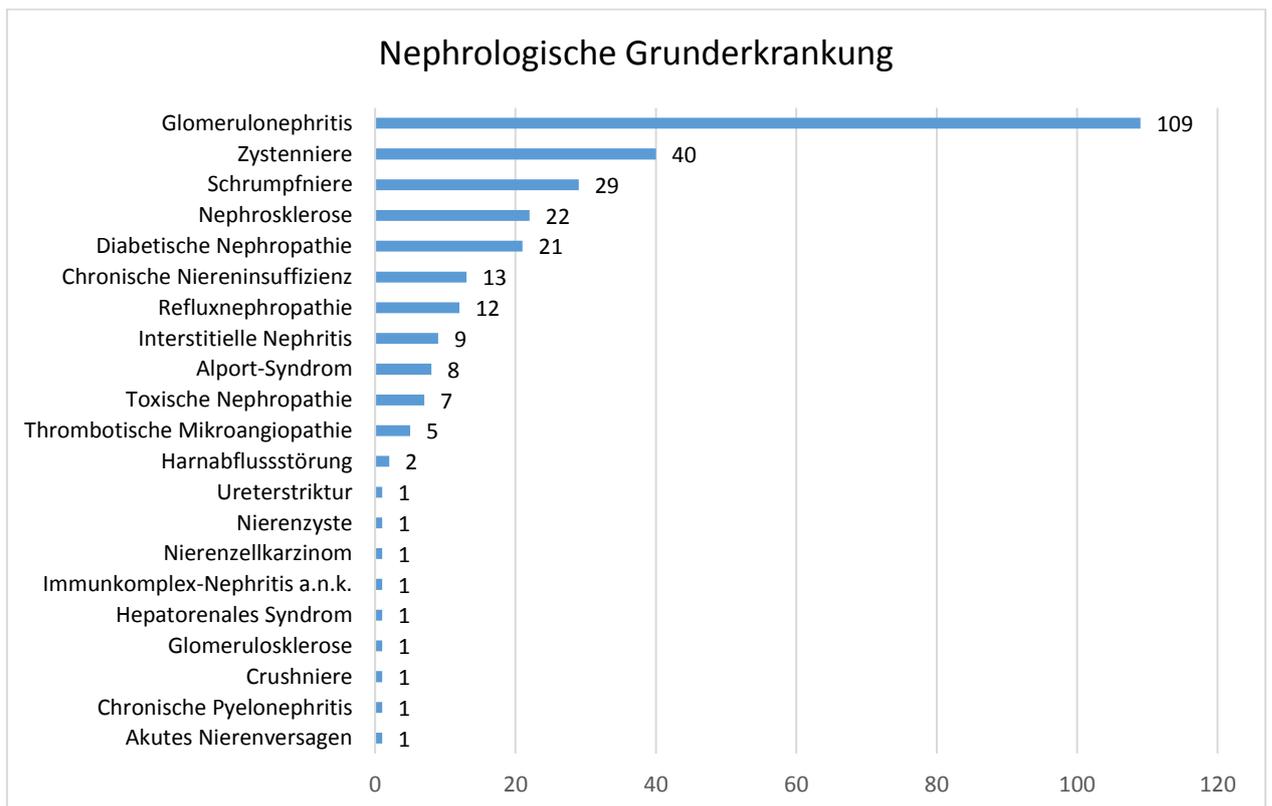


Abbildung 5: Nephrologische Grunderkrankungen des Patientenkollektivs

4.1.2. Dialysedauer und Restdiurese

Die Dialysedauer entspricht dem Zeitraum von erstmaliger Nierenersatztherapie bis hin zur Transplantation. Die mediane Dialysedauer des Empfängerkollektivs betrug 79,5 Monate (Range: 2 - 1414). Bei 44,06% (n = 126) der Empfänger bestand keine Restdiurese. Die mediane Restdiurese der übrigen Patienten lag bei 100 ml (Range: 0 - 3000).

4.2. Organspender

Ein Großteil der Nierentransplantationen basierte auf Verstorbemenspenden (87,76%, n = 251). 12,24% (n = 35) der Transplantationen wurden durch Lebendspenden ermöglicht. Im Gegensatz zum Empfänger-Kollektiv weist das Spender-Kollektiv mit 144 Männern und 139 Frauen eine nahezu gleichmäßige Geschlechterverteilung auf. Das mediane Alter liegt bei 50,6 Jahren. Der jüngste Donor war 24,9 Jahre alt, der älteste 79 Jahre.

Als häufigste Todesursache wurden bei 57,77% (n = 145) der Spender intrakranielle Blutungen diagnostiziert. Davon waren 53,10% (n = 77) Subarachnoidalblutungen, 31,72% (n = 46) intrazerebrale Blutungen und je 3,45% (n = 5) Kleinhirnblutungen und Subduralhämatome. Die zweithäufigste Todesursache machten hypoxisch-ischämische Hirnschäden aus (17,53%, n = 44), darunter neun Mediainfarkte, gefolgt von Schädelhirntraumata (17,13%, n = 43) als dritthäufigste Ursache.

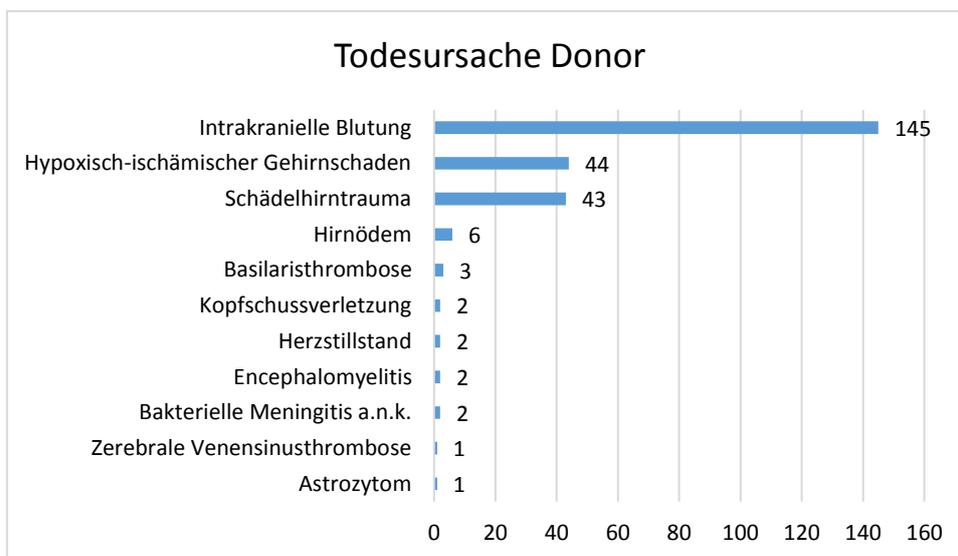


Abbildung 6: Todesursache der Organspender

Hinsichtlich der Komorbiditäten zeigte sich bei 30,42% (n = 87) der Organspender ein bekannter Hypertonus. Eine Herzinsuffizienz war bei 3,15% (n = 9) und ein Malignom bei 6,99% (n = 20) vorbekannt.

In Bezug auf weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren wurde bei 10,14% (n = 29) der Organspender ein Alkoholabusus nachgewiesen. Bei 108 Spendern (37,76%) war ein

Nikotin- und bei vier Spendern (1,40%) ein Drogenabusus bekannt. Diabetes war bei 4,2% (n = 12) der Donoren vorbeschrieben.

Variable	Wert
Geschlechterverteilung Donor (m/w)	144/139
Alkoholabusus	29
Dauer Alkoholabusus <5 Jahre/5-10 Jahre/>10 Jahre	2/4/0
Nikotinabusus	108
Dauer Nikotinabusus <5 Jahre/5-10 Jahre/>10 Jahre	1/1/14
Drogenabusus	4
Dauer Drogenabusus <5 Jahre/5-10 Jahre/>10 Jahre	2/0/0
Diabetes	12
Dauer Diabetes <5 Jahre/5-10 Jahre/>10 Jahre	2/3/6
Hypertension	87
Dauer Hypertension <5 Jahre/5-10 Jahre/>10 Jahre	22/26/20
Herzinsuffizienz	9
Dauer Herzinsuffizienz <5 Jahre/5-10 Jahre/>10 Jahre	1/0/0
Malignom	20
Dauer Zeitdauer seit Malignom <5 Jahre/5-10 Jahre/>10 Jahre	6/5/4

Tabelle 6: Komorbiditäten der Organspender

4.3. Operations-Daten

Die Auswertung der Operations-Daten basiert auf 282 der insgesamt 286 Nierentransplantationen, da vier der im Kollektiv eingeschlossenen Nierentransplantationen nicht an der Universitätsmedizin Mainz durchgeführt wurden oder die Datensätze retrospektiv nicht reproduzierbar waren.

Zunächst erfolgte eine Analyse aller durchgeführten Organtransplantationen. Die gesamte Ischämiezeit von Lebend- und Verstorbemenspenden betrug im Durchschnitt 645,5 Minuten (Range: 20 - 2028). Die mediane warme Ischämiezeit (WIZ) lag bei 45 Minuten (Range: 14 - 580), die mediane kalte Ischämiezeit (KIZ) bei 600 Minuten (Range: 0 - 1938).

Da jedoch gerade bei den Ischämiezeiten erhebliche Unterschiede zwischen den verschiedenen Spendermodalitäten bestehen, erfolgte zur besseren Differenzierung eine separate Auswertung der Ischämiezeiten. Dabei zeigt sich, dass die mediane WIZ

der postmortalen Spenden (45 Minuten, Range: 14 - 580) vergleichbar mit der medianen WIZ der Lebendspenden (45,5 Minuten; Range: 20 - 340) ist. Die mediane KIZ der Lebendspenden lag erwartungsgemäß bei 0 Minuten (Range: 0 - 810), die mediane KIZ der Verstorbenen Spenden betrug hingegen 660 Minuten (Range: 0 - 1938). Daraus ergibt sich für die Lebendspenden eine mediane gesamte Ischämiezeit von 54,5 Minuten (Range: 20 - 890) und für postmortale Spenden 707,5 Minuten (Range: 21 - 2028).

Weitere Details des Gesamtkollektivs bezüglich der Operation sowie Anatomie und Lokalisation der Spenderorgane werden in Tabelle 7 dargestellt:

Variable	Wert
Anzahl Operationen	282
Ischämiezeit warm [min]	45 (14-580)
Ischämiezeit kalt [min]	600 (0-1938)
Ischämiezeit gesamt [min]	645.5 (20-2028)
Operationsdauer [min]	210 (67-607)
Arteriell Interponat (n)	4
Anastomose akzessorischer Arterien (n)	25
Seitenlokalisierung Spenderorgan rechts/links	120/142
Anzahl Arterien 1/2/3	196/62/3
Anzahl Venen 1/2/3	237/24/0
Anzahl Ureter 1/2/3	257/3/0
Implantation in Fossa rechts/links	209/51

Tabelle 7: OP-Daten der Nierentransplantationen

4.4. Patientenüberleben nach Nierentransplantation

Abbildung 7 zeigt das Patientenüberleben nach Nierentransplantation. Das Patientenüberleben lag nach fünf Jahren bei etwa 90%. Zehn Jahre nach Nierentransplantation lag die Überlebenschance bei ungefähr 80%.

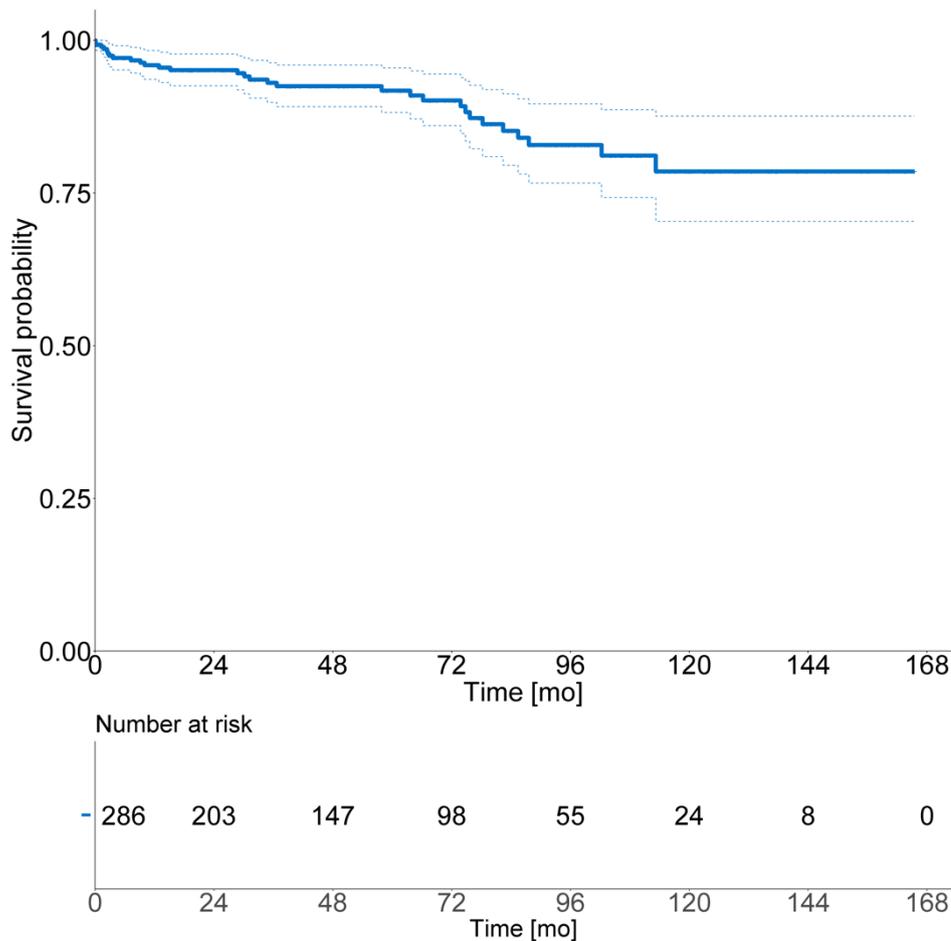


Abbildung 7: Patientenüberleben nach Nierentransplantation

4.5. Einfluss der Spendemodalität

Um den Einfluss der Nierentransplantation in Abhängigkeit der Art der Spende darzustellen, erfolgte eine Analyse in Bezug auf Patientenüberleben sowie auf den kombinierten Endpunkt aus Transplantatverlust und Tod.

Die Kaplan-Meier-Darstellung in Abbildung 8 präsentiert die Überlebenswahrscheinlichkeit nach Lebend- und Kadaverspende. Der konstante Graph der Lebendspenden zeigt, dass alle Patienten, die eine Lebendspende erhalten haben, zum Zeitpunkt der Datenauswertung noch am Leben waren. Der Graph der Verstorbenen spenden hingegen repräsentiert eine über die Jahre zunehmende Mortalität. Mit einem Signifikanzniveau von $p = 0,053$ ist der Unterschied zwischen den beiden Spendemodalitäten jedoch nicht signifikant.

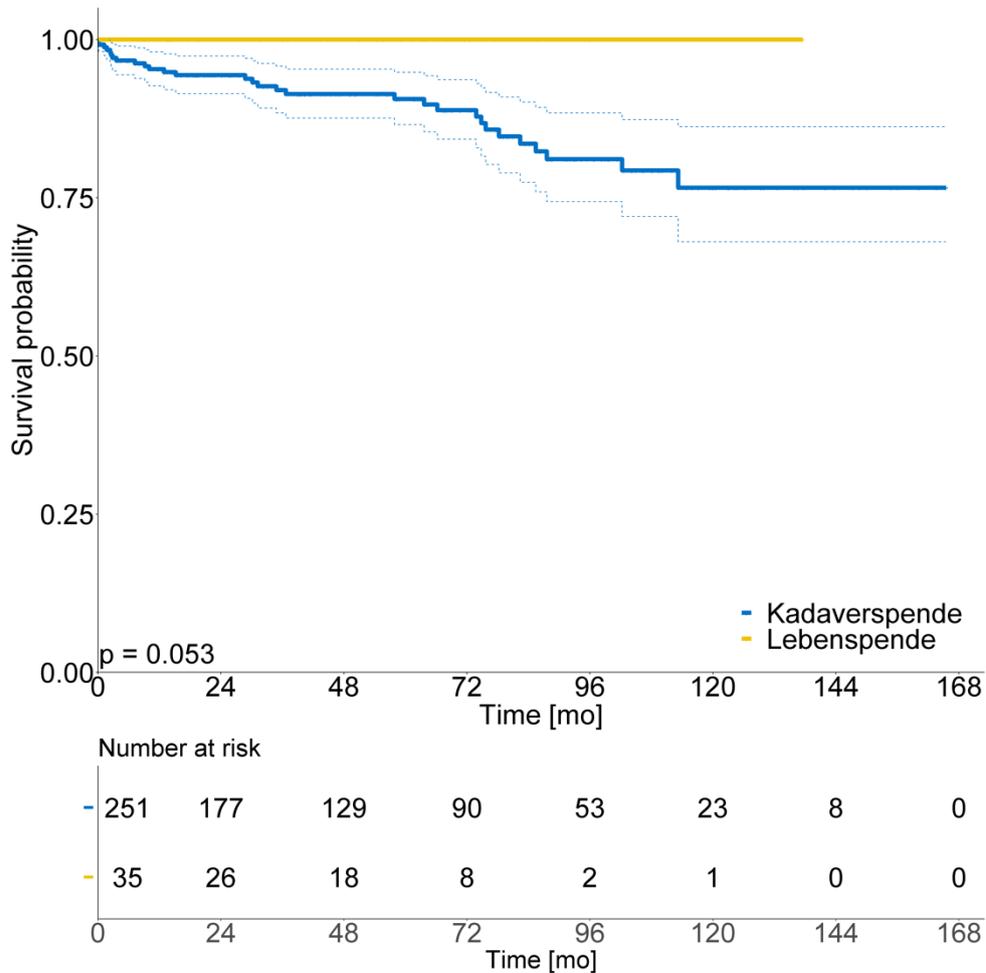


Abbildung 8: Einfluss der Spendemodalität auf das Patientenüberleben

Die Analyse der Auswirkung der Spendermodalität auf den kombinierten Endpunkt wird in Abbildung 9 veranschaulicht. Es zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen der Verstorbenen- und der Lebendspende ($p = 0,016$) in Bezug auf Transplantatverlust und Tod.

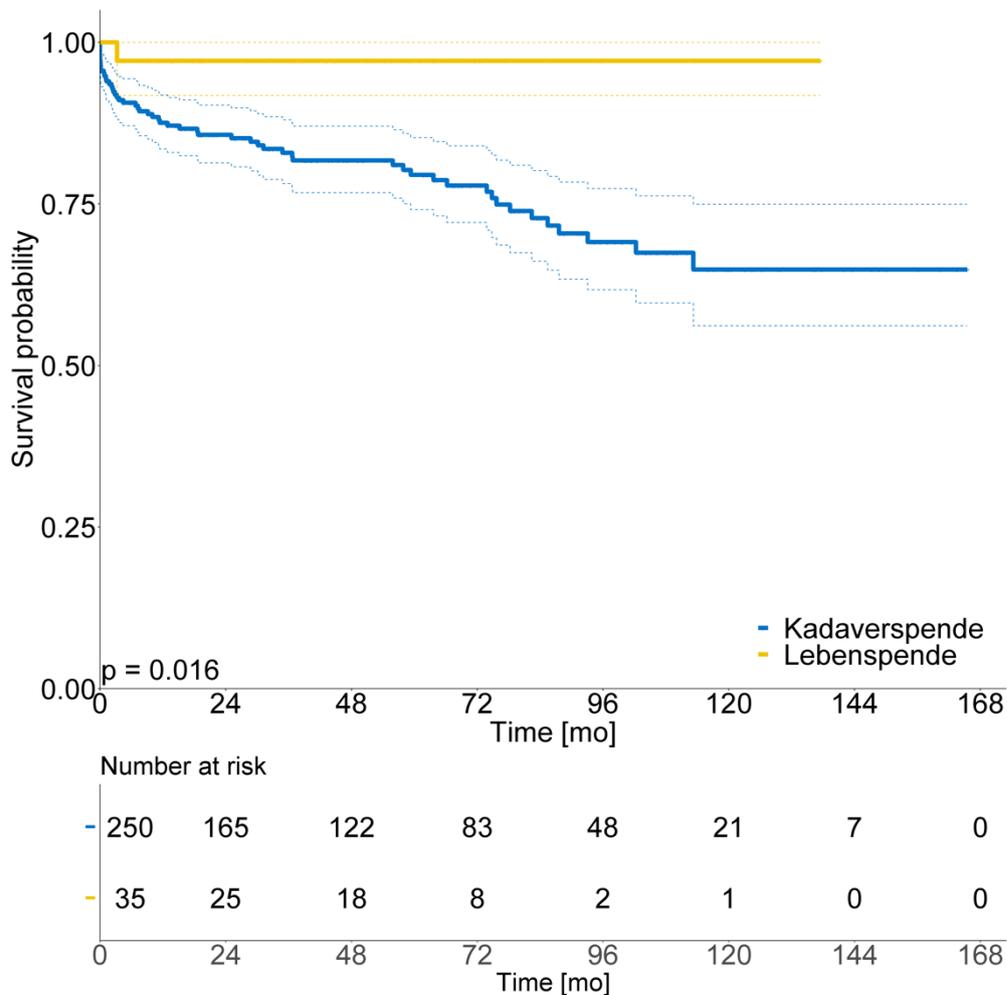


Abbildung 9: Einfluss der Spendemodalität auf den kombinierten Endpunkt aus Transplantatverlust und Tod

4.6. Einfluss des BMI

Der mediane BMI der Empfänger lag bei 24,98 kg/m². Dies entspricht laut WHO-Definition gerade noch dem Normalgewicht (BMI 18,5 – 24,9 kg/m²). [126] Ein BMI unterhalb des medianen BMI hatte in der vorliegenden Arbeit keinen signifikanten Einfluss auf das Patientenüberleben.

Anschließend wurde untersucht, ob durch eine weitere Unterteilung der Patienten anhand ihres BMI eine Auswirkung auf das Überleben festgestellt werden kann. Abbildung 10 zeigt eine Gruppierung der Patienten unter- bzw. oberhalb eines BMI von 30 kg/m². Der gelbe Graph repräsentiert alle Patienten mit einer Adipositas Grad I (BMI 30 – 34,9 kg/m²) oder höher, wohingegen der blaue Graph für unter- (BMI < 18,5 kg/m²) und normgewichtige (BMI 18,5 - 24,9 kg/m²) sowie prä-adipöse

(25 - 29,9 kg/m²) Patienten steht. Durch das Signifikanzniveau von $p = 0,047$ lässt sich nachweisen, dass ein BMI < 30 kg/m² mit einer signifikant höheren Überlebensrate einhergeht.

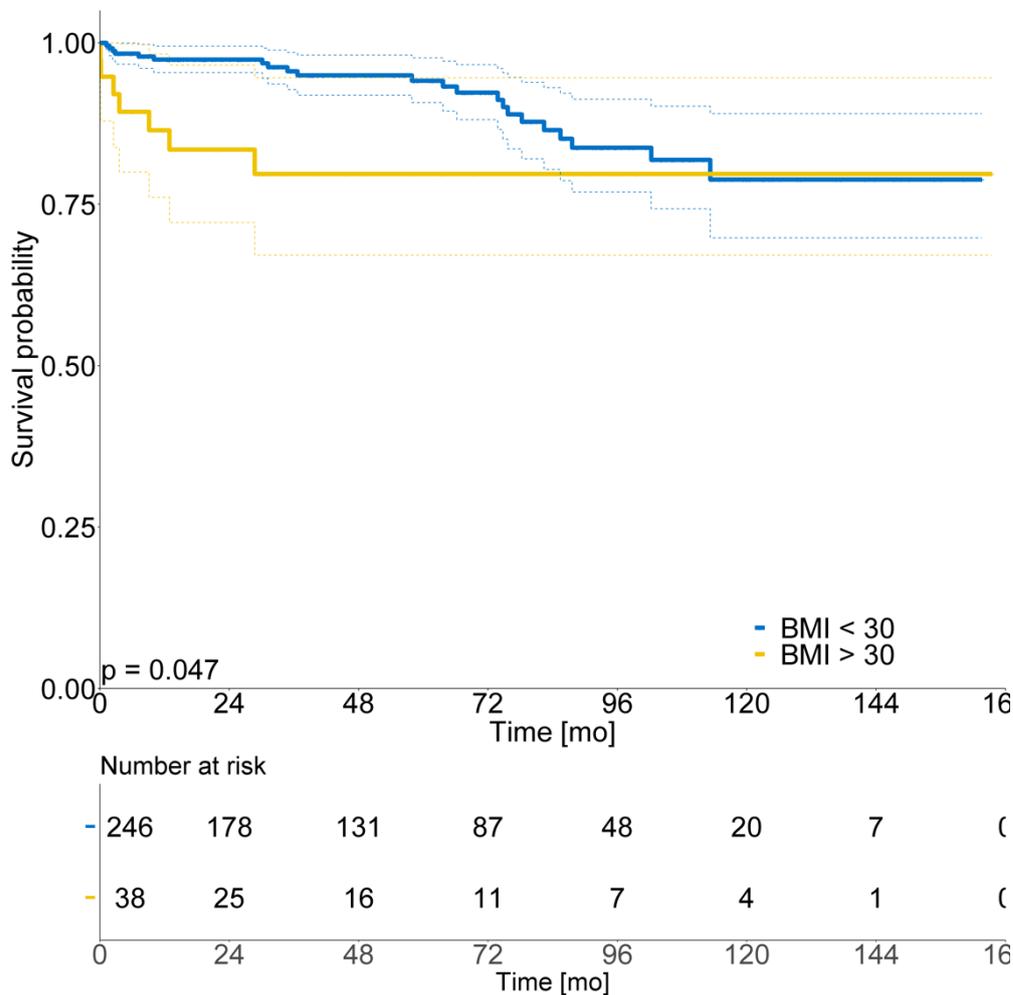


Abbildung 10: Einfluss des BMI auf das Überleben

Selbige Berechnungen wurden mit einem Cut-off-Wert von 35 kg/m² durchgeführt. Hier konnte kein signifikanter Unterschied ($p = 0,77$) zwischen den beiden Gruppen dargestellt werden. Allerdings lagen hier die Fallzahlen so niedrig, dass dies nur sehr eingeschränkt aussagefähig erscheint.

Insgesamt ist somit ein BMI zwischen 25 und 30 kg/m² eine optimale Voraussetzung für ein langes Leben nach Nierentransplantation.

4.7. Einfluss der Dialysedauer

Wie in Kapitel 4.1.2. beschrieben, beträgt die mediane Dialysedauer des im Rahmen dieser Arbeit analysierten Patientenkollektivs 79,5 Monate. Eine Dialysedauer über diesem Wert ging mit einer signifikant schlechteren Überlebensrate einher ($p = 0,021$). Um die Auswirkung der Dialysedauer auf das Patientenüberleben zu quantifizieren, erfolgte eine Einteilung der Dialysedauer in Gruppen mit einer Dauer von je kleiner oder größer drei, fünf und zehn Jahren.

Eine Dialysedauer von bis zu drei Jahren zeigte keinen signifikanten Unterschied im Vergleich zu einer Dialysedauer über drei Jahre ($p = 0,66$). Bei einer Grenze von fünf Jahren imponiert hingegen eine signifikant erhöhte Mortalität der Patienten mit einer längeren Dialysedauer ($p = 0,041$). Die Kaplan-Meier-Darstellung in Abbildung 11 verdeutlicht den Einfluss einer Dialysedauer von über und unter zehn Jahren. Es stellt sich im Laufe der Jahre nach Nierentransplantation eine Divergenz zwischen den beiden Gruppen dar. Diese erreicht mit $p = 0,24$ jedoch kein signifikantes Niveau.

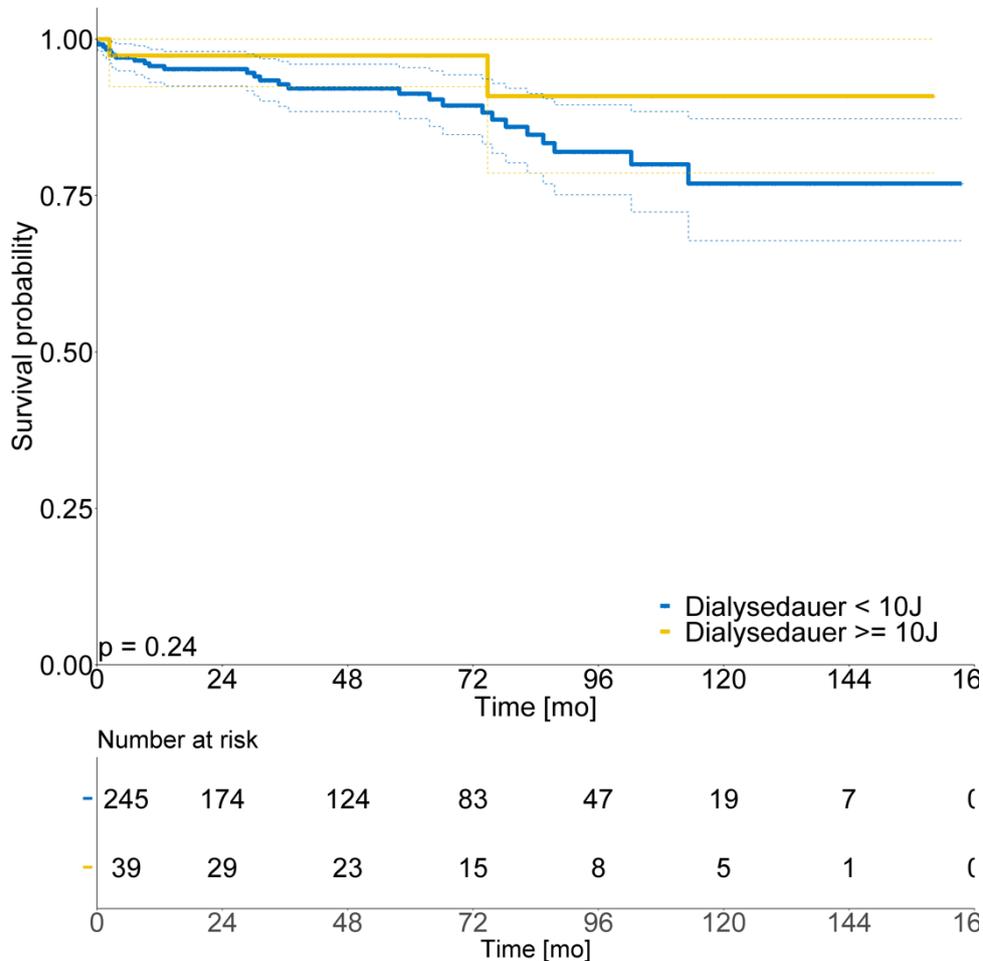


Abbildung 11: Einfluss der Dialysedauer auf das Überleben

Weiterhin wurde die Auswirkung der Dialysedauer auf die Zeit bis zum Transplantatverlust untersucht. Weder eine Dialysedauer unterhalb noch oberhalb des medianen Wertes steht in signifikanter Korrelation zum Transplantatverlust ($p = 0,33$).

Die Kaplan-Meier-Darstellung in Abbildung 12 zeigt den Einfluss der Dialysedauer auf den kombinierten Endpunkt Tod des Empfängers und Transplantatverlust. Die Dialysedauer korreliert auf signifikantem Niveau ($p = 0,025$) mit dem kombinierten Endpunkt.

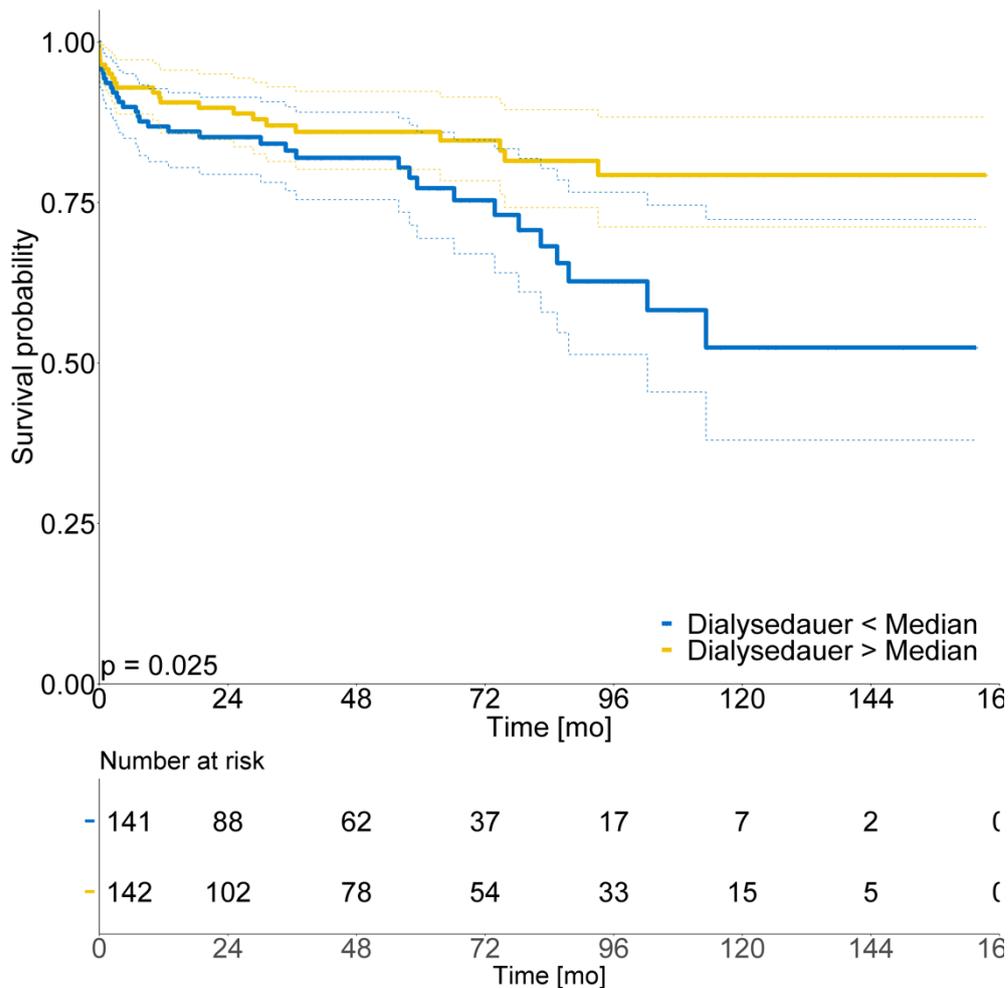


Abbildung 12: Einfluss der Dialysedauer auf den kombinierten Endpunkt aus Tod und Transplantatverlust

4.8. Einfluss des Alters

In diesem Abschnitt wird der Einfluss des Alters des Empfängers auf das Überleben und den kombinierten Endpunkt aus Tod und Transplantatverlust untersucht. Bei Betrachtung des Überlebens in Abhängigkeit des medianen Alters (jünger oder älter 52,72 Jahre) zeigt sich ein signifikanter Überlebensvorteil der jüngeren Gruppe ($p = 0,00033$). Teilt man die Empfänger in älter oder jünger als 50 bzw. 60 Jahre ein, so konnte ebenfalls eine signifikante Auswirkung des Alters auf das Überleben festgestellt werden: $p = 0,0028$ bzw. $p < 0,0001$ (siehe Abbildung 13). Eine Unterteilung in über und unter 70 Jahre hingegen war mit keinem signifikanten Einfluss assoziiert ($p = 0,082$).

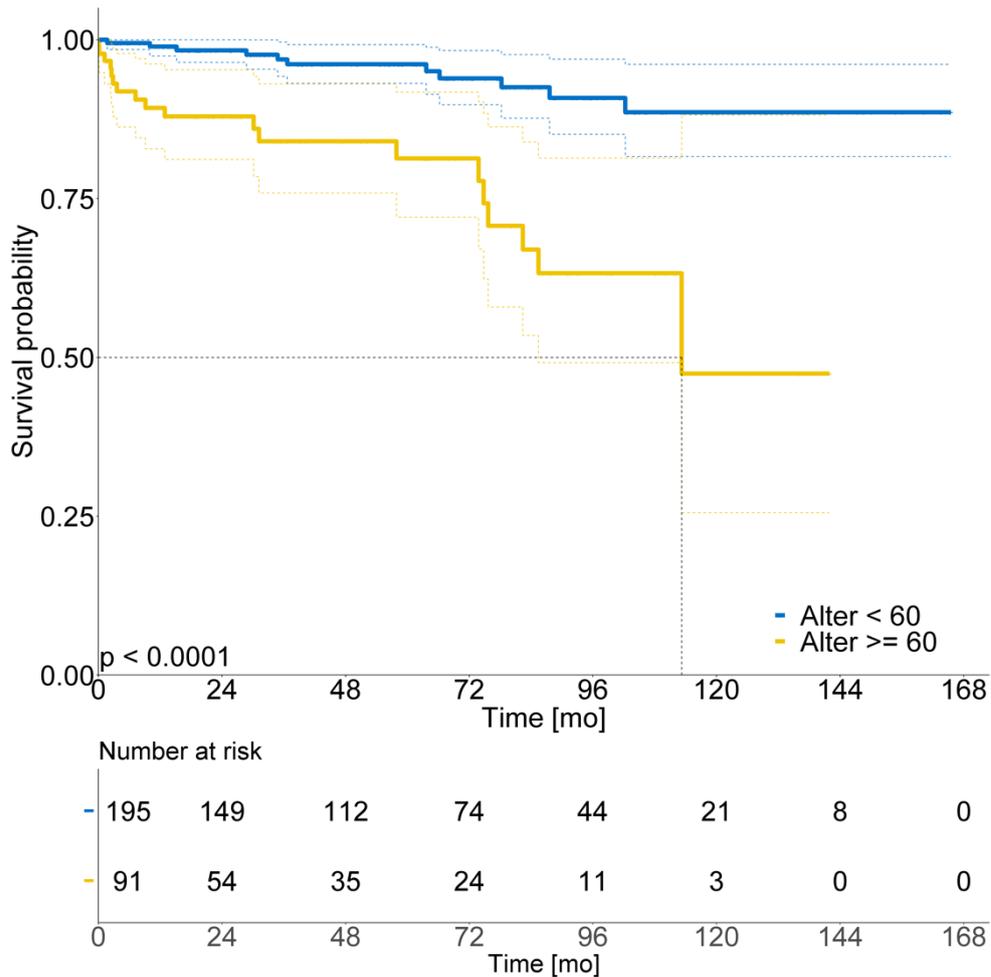


Abbildung 13: Einfluss des Alters auf das Überleben

Die Korrelation zwischen medianem Alter und kombiniertem Endpunkt (Tod des Empfängers und Transplantatverlust) stellt sich ebenfalls auf signifikantem Niveau dar, wie in der folgenden Abbildung 14 deutlich wird.

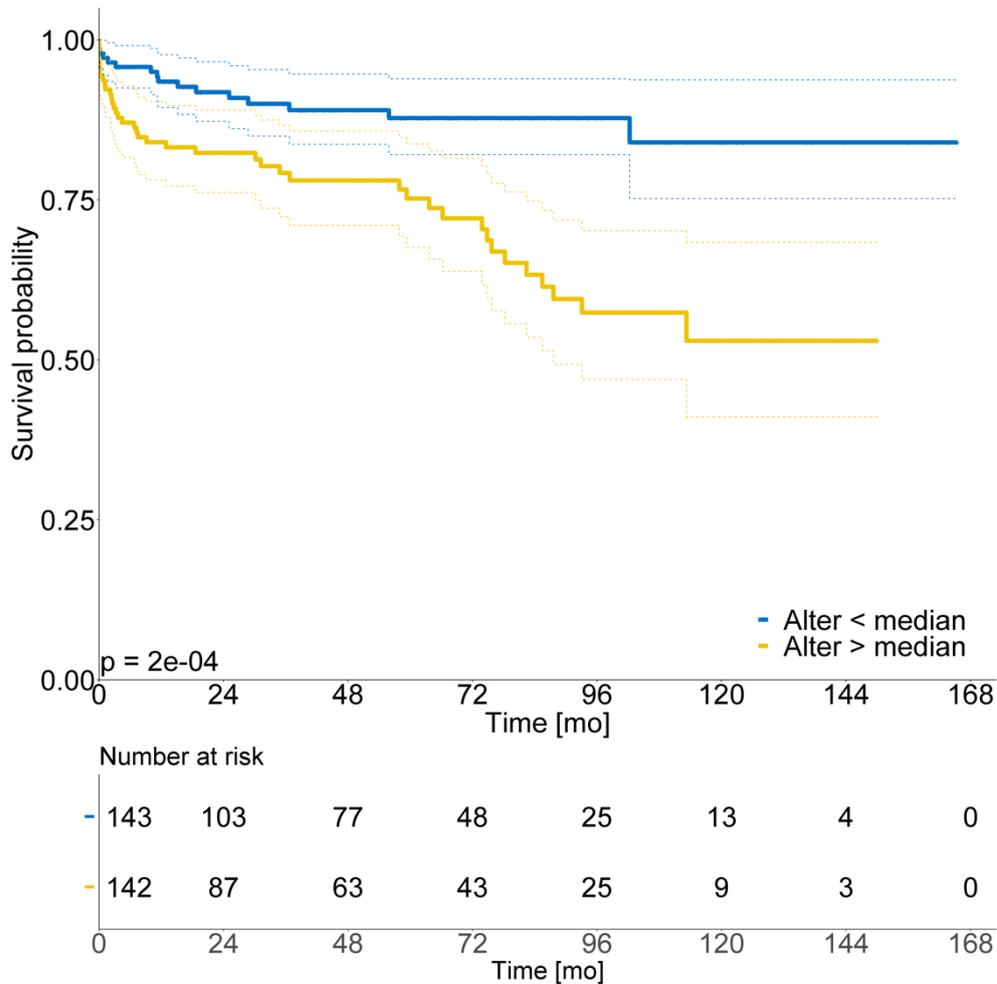


Abbildung 14: Einfluss des medianen Alters auf den kombinierten Endpunkt aus Tod und Transplantatverlust

4.9. Einfluss des Geschlechts

In Bezug auf die Auswirkungen des Geschlechts auf das Überleben konnten in der vorliegenden Arbeit keine Unterschiede festgestellt werden ($p = 1$). Bei genauer Betrachtung der Kaplan-Meier-Darstellung verlaufen die beiden Kurven bis auf eine geringfügige Abweichung im Zeitraum von Jahr 6 - 10 nach Transplantation nahezu identisch.

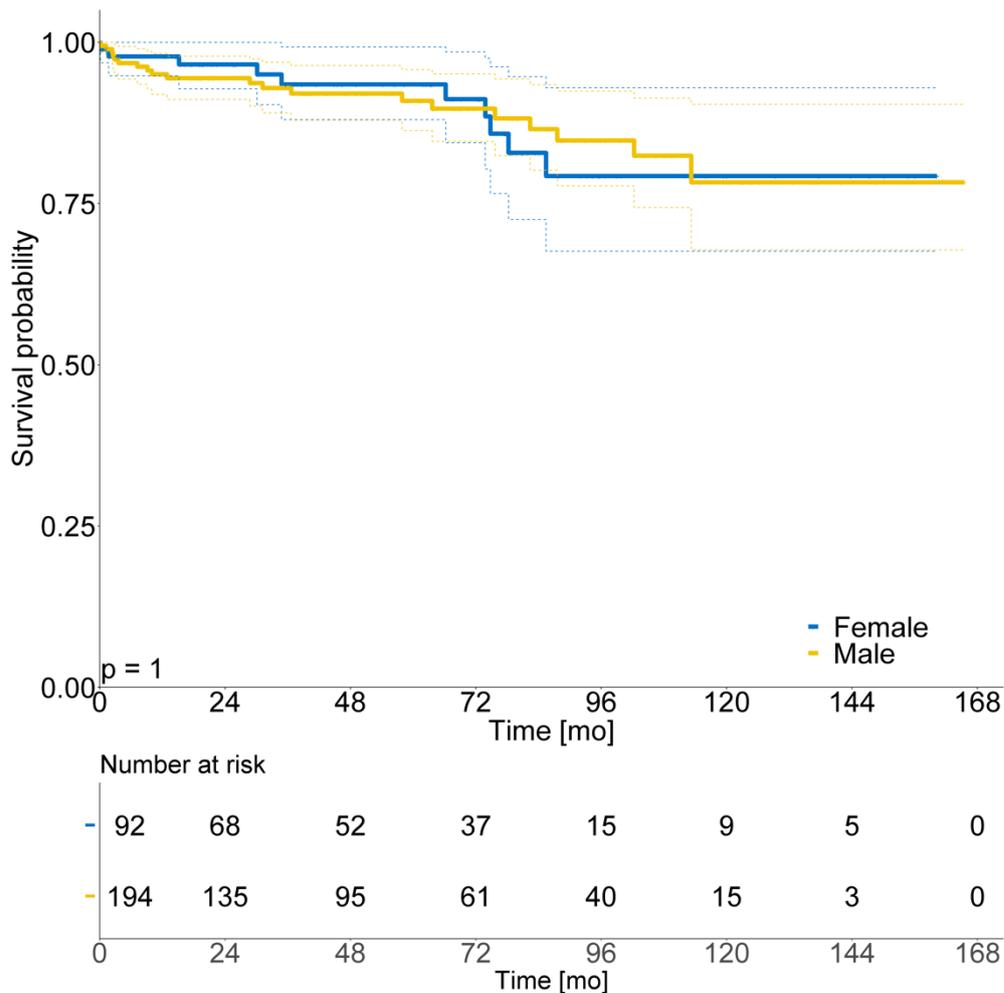


Abbildung15: Einfluss des Geschlechts auf das Überleben

4.10. Einfluss der Ischämiezeit

Die mediane KIZ in dieser Arbeit betrug 600 Minuten. Bei einem Signifikanzniveau von $p = 0,14$ konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der medianen KIZ und dem Überleben nach Transplantation festgestellt werden. Auch die Auswirkung auf die Zeit bis zum Transplantatverlust war nicht signifikant ($p = 0,3$). In Bezug auf den kombinierten Endpunkt (Überleben und Transplantatverlust) wurde ebenfalls keine signifikante Korrelation nachgewiesen ($p = 0,83$).

Gleichermaßen verhält es sich mit der WIZ. Diese lag im Median bei 45 Minuten und zeigte weder auf das Überleben ($p = 0,19$), noch auf die Zeitspanne bis zum Transplantatverlust ($p = 0,26$) oder den kombinierten Endpunkt ($p = 0,089$) einen signifikanten Einfluss.

Die Berechnung der medianen gesamten Ischämiezeit aller durchgeführter Transplantationen ergab 645,5 Minuten. Wie auch bei der kalten und warmen Ischämiezeit konnte hier keine signifikante Relation zu Überleben ($p = 0,23$), Zeit bis zum Transplantatverlust ($p = 0,35$) oder kombinierten Endpunkt ($p = 0,95$) festgestellt werden.

Insgesamt wurden im untersuchten Patientenkollektiv keine Auswirkung der Ischämiezeiten auf die oben genannten Endpunkte nachgewiesen.

4.11. Komplikationen nach Nierentransplantation

4.11.1. CMV-Status

Zur Risikostratifizierung einer CMV-Infektion nach Transplantation unterscheidet man verschiedene Konstellationen aus Organspendern und -empfängern hinsichtlich ihres serologischen CMV-Status. Das höchste Risiko besteht bei der Kombination aus CMV-positivem Spender und CMV-negativem Empfänger, das niedrigste, wenn sowohl Spender als auch Empfänger einen negativen CMV-Status vorweisen. Unabhängig vom Status des Spenders liegt ein intermediäres Risiko vor, wenn der Empfänger CMV-positiv ist.

Im hier beschriebenen Kollektiv waren 63,29% ($n = 181$) der Organempfänger und 50,09% ($n = 169$) der Organspender bereits vor Transplantation CMV-positiv. 17,48% ($n = 50$) der Transplantationen waren mit einem hohen Risiko, 16,08 % ($n = 46$) mit einem geringen Risiko in Bezug auf eine CMV-Infektion verbunden. Der Großteil der Transplantationen (63,99%, $n = 183$) barg ein intermediäres Risiko. In 32,17% ($n = 92$) der Fälle trat post transplantationem eine CMV-Virämie auf. Eine CMV-Erkrankung manifestierte sich bei 5,94% ($n = 17$). CMV-Erkrankungen mit Beteiligung nur eines Organsystems traten am häufigsten als Gastroenteritis ($n = 6$) oder Colitis ($n = 4$) auf, gefolgt von Pneumonie ($n = 2$) und Ösophagitis ($n = 1$). Der Nachweis einer CMV-Erkrankung mehrerer Organsysteme erfolgte in vier Fällen.

4.11.2. Chirurgische Komplikationen

Der folgende Abschnitt beschreibt die chirurgischen Komplikationen nach Transplantation. Abbildung 16 gibt einen Überblick über die Inzidenz.

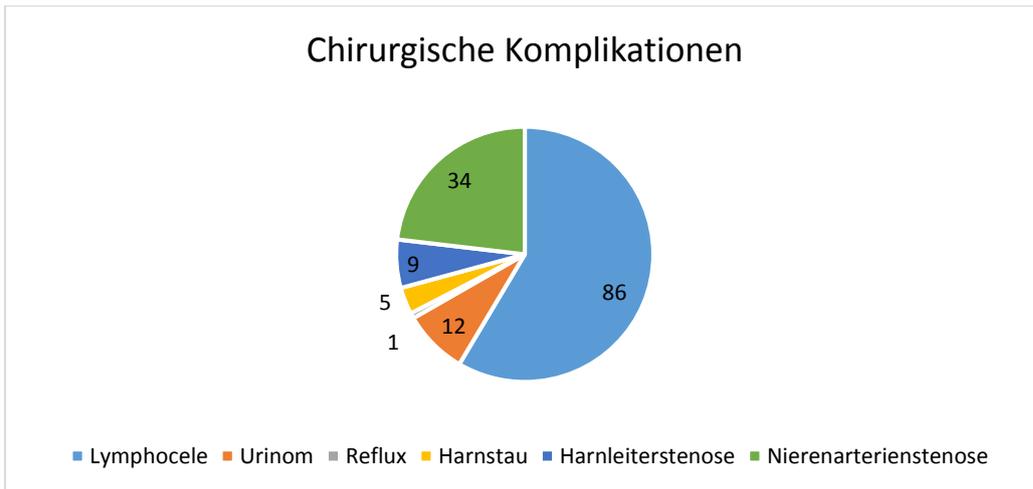


Abbildung 16: Inzidenz der chirurgischen Komplikationen

4.11.2.1. Lymphocelen

In 30,07% (n = 86) aller Transplantationen traten im Verlauf Lymphocelen auf. Davon mussten 46,51% (n = 40) operativ interveniert werden. Eine konservative Therapie erfolgte bei 48 Lymphocelen. In zwei Fällen davon wurde zunächst ein konservativer Therapieversuch mittels Drainage unternommen, doch aufgrund ausbleibender Erfolge musste bei beiden Patienten anschließend dennoch eine operative Fensterung durchgeführt werden.

4.11.2.2. Urinome

Urinome stellten in 4,20% (n = 12) aller Nierentransplantationen eine Komplikation dar. 2/3 der aufgetretenen Urinome erforderten eine operative Versorgung. Bei den übrigen vier Urinomen war ein konservatives Procedere möglich.

4.11.2.3. Reflux

Eine weitere Komplikation im Rahmen der Nachsorge war das Auftreten von Reflux. Dokumentiert wurde Reflux jedoch lediglich bei einem Patienten (0,35%). In diesem Fall musste eine operative Versorgung durchgeführt werden.

4.11.2.4. Harnstau

Ein Harnstau bestand bei 1,75% (n = 5) aller Transplantationen und wurde in 80% (n = 4) der Fälle saniert.

4.11.2.5. Harnleiterstenose

Bei neun Patienten (3,15%) trat postinterventionell eine Harnleiterstenose auf, welche in 2/3 der Fälle operativ versorgt werden musste.

4.11.2.6. Nierenarterienstenose der Transplantatniere

11,89% (n = 34) der transplantierten Nieren zeigten im Verlauf eine Nierenarterienstenose auf. Eine operative Sanierung erfolgte bei 61,76% (n = 21) der betroffenen Transplantate.

5. Diskussion

Zielsetzung der Arbeit ist die Etablierung eines Registers für die an der Universitätsmedizin Mainz in den Jahren 2005 - 2017 durchgeführten Nierentransplantationen, welches in Zukunft prospektiv fortgeführt werden soll. Anhand der erhobenen Daten wurde eine Analyse des Empfänger- und Spenderkollektivs sowie möglicher Einflussfaktoren auf das Transplantatüberleben und das Gesamtüberleben der Patienten erstellt. Die Ergebnisse dieser Analyse wurden im vorangegangenen Teil dargestellt und diskutiert. Im Folgenden findet ein Vergleich mit der aktuellen Literatur statt. Mögliche Unterschiede, Gemeinsamkeiten, Kritikpunkte, Fehlerquellen und Verbesserungsmöglichkeiten werden erörtert und veranschaulicht.

5.1. Patientenkollektiv im Vergleich mit der Literatur

Vergleicht man das in dieser Arbeit beschriebene Patientenkollektiv mit den Daten internationaler Studien und der DSO, zeigt sich insgesamt eine gute Repräsentativität. Zu beachten ist jedoch, dass das im Zuge dieser Arbeit untersuchte Patientenkollektiv sowohl Erst- als auch Zweittransplantationen beinhaltet und sich die Auswertung auf singuläre Nierentransplantationen beschränkt. In internationalen Studien erfolgt außerdem vielmals eine Unterscheidung zwischen heart-beating (hirntoten) und non-heart-beating Spendern in Abhängigkeit der Rechtslage des jeweiligen Landes. In Deutschland ist nach dem Transplantationsgesetz lediglich die Verwendung von Organen hirntoter Spender erlaubt, so dass dieser Unterschied beim internationalen Vergleich bedacht werden sollte.

5.1.1. Alter

Die meisten gespendeten Nieren in Deutschland erhielten Patienten im Alter zwischen 16 und 55 Jahren, gefolgt von Patienten mit 65 Jahren und älter (bei postmortalen Spenden) bzw. Patienten zwischen 56 und 64 Jahren (bei Lebendspenden). Im Empfängerkollektiv dieser Arbeit ist ebenfalls der größte Anteil der Patienten der Altersgruppe 16 - 55 Jahre zuzuordnen, gefolgt von Patienten zwischen 56 und 64 Jahren. Das mediane Alter lag bei 52,72 Jahren und ist somit vergleichbar mit den Daten aus internationalen Studien.

Eine Arbeit aus Österreich ermittelte beispielsweise ein medianes Alter von 51,02 Jahren. [127] Vergleichbare Altersangaben zeigte eine Kollektiv in Spanien mit $54,67 \pm 13,54$ Jahren. [128] Auch in einer kürzlich publizierten Studie aus den USA entspricht das mediane Alter den von uns gemessenen Werten. [129]

Ein Großteil der Organspender in Deutschland (46,98%) zwischen 2013 und 2018 ist in der Altersgruppe von 16 - 55 Jahren angesiedelt. An zweiter Stelle stehen Organspender ab einem Alter von 65 Jahren (29,50%), gefolgt von 56- bis 64-Jährigen Spendern (20,30%) und Spendern unter 16 Jahren (3,21%). [130] Mit einem medianen Alter von 50,6 Jahren sind die Daten des in dieser Arbeit beschriebenen Spenderkollektivs somit vergleichbar mit dem deutschlandweiten Durchschnitt.

Im internationalen Vergleich divergieren die Werte zum Teil erheblich. Ein deutlich jüngeres Spenderkollektiv als in Deutschland wurde beispielsweise in Großbritannien festgestellt. Hier waren 83,3% der Spender unter 55 Jahre alt. [131] In einer Studie aus Italien waren 61,80% der Spender unter 60 Jahre alt, 16,74% zwischen 60 und 69 Jahren und 17,17% über 70 Jahre alt. [132] Gumber et al. dokumentierten in ihrer Arbeit aus Indien ein durchschnittliches Spenderalter von $44,03 \pm 18,19$ Jahren. [133]

Die Vergleichbarkeit der Altersangaben in der internationalen Literatur ist limitiert, da in vielen Studien lediglich die medianen Alterswerte in Abhängigkeit einer weiteren Variablen angegeben werden. Teilweise werden nur Daten für verschiedene Altersgruppen präsentiert. Aufgrund unterschiedlicher Einteilungen dieser Gruppen in den einzelnen Arbeiten wird ein konkreter Vergleich erschwert.

Insgesamt zeigen sich international ähnliche Werte in Bezug auf das Empfängeralter, jedoch deutliche regionale Unterschiede hinsichtlich des Spenderalters. Diese Unterschiede sind unter anderem durch demographische Gegebenheiten bedingt, können aber ebenso von anderen Faktoren, wie zum Beispiel der Verkehrssicherheit, medizinischen Standards und der Aufklärungsarbeit bezüglich Organspende, abhängen. Einen wesentlichen Einfluss auf das durchschnittliche Alter der Organspender haben auch die rechtlichen Grundlagen der Organspende im jeweiligen Land.

5.1.2. Grunderkrankungen

Als für die Nierentransplantation ursächliche nephrologische Grunderkrankung wurden im Jahresbericht 2018 der DSO folgende Erkrankungen in absteigender Reihenfolge bezüglich ihrer Häufigkeit angegeben: zystische Nierenkrankheit, chronische Nierenkrankheit, chronisches nephritisches Syndrom, primär insulin-abhängiger Diabetes mellitus (Typ 1 Diabetes) und hypertensive Nierenkrankheit. [130, 134] Demgegenüber stehen die nephrologischen Grunderkrankungen des Kollektivs dieser Arbeit (ebenfalls in absteigender Reihenfolge bezüglich der Häufigkeit): Glomerulonephritis, Zystennieren und Schrumpfnieren.

Webster et al. publizierten 2017 in „The Lancet“ einen Artikel über chronische Nierenerkrankungen. [9] In diesem identifizierten sie Diabetes mellitus und Hypertonie als häufigste Ursachen einer chronischen Nierenerkrankung sowohl in Ländern mit

hohem und mittlerem Einkommen als auch in vielen Ländern mit geringem Einkommen. Mit einem Anteil von 30-50% aller chronischen Nierenerkrankungen und einer Gesamtzahl von 285 Millionen Betroffenen weltweit, sehen sie diabetische Nephropathien als Hauptursache an. In Subsahara-Afrika, Indien und Asien wurden außerdem zahlreiche Glomerulonephritiden und chronische Nierenerkrankungen aufgrund unbekannter Ursachen festgestellt.

Nachfolgend werden exemplarisch Arbeiten aus verschiedenen Ländern präsentiert, um einen Einblick in die weltweit häufigsten renalen Grunderkrankungen zu geben.

Im Gegensatz zu den Ergebnissen von Webster et al. stellen sich Diabetes mellitus und Glomerulonephritis als führende renale Grunderkrankungen in den Studien von Alwakeel et al. in Saudi-Arabien (Diabetes mellitus 40,2%, Glomerulonephritis 27,8%, Hypertension 15,3%) [32], von Del Peso et al. in Spanien (Diabetes mellitus 19,72%, Glomerulonephritis 16,20%) [29] und Bueti et al. in Kanada dar [135]. Auch eine amerikanische Studie zeigt Glomerulonephritis (25%), Diabetes mellitus (24%), Hypertension (23%) und polyzystische Nierenerkrankung (10%) als Hauptursachen auf. [136] Gumber et al. aus Indien konnten als führende nephrologische Grunderkrankung ebenfalls eine chronische Glomerulonephritis identifizieren (49%), gefolgt von Diabetes mellitus (10%) und Nephrosklerose (10%). [133] Darüber hinaus verzeichnen Weissenbacher et al. in Österreich Glomerulonephritis (30,28%), Diabetes mellitus (24,88%) und polyzystische Nierenerkrankungen (9,61%) als maßgebliche Gründe des terminalen Nierenversagens. [137] In einer Arbeit aus Kuwait waren 43,9% der dialysepflichtigen Nierenerkrankungen durch Diabetes mellitus, 27,9% durch chronische tubulointerstitielle Nierenerkrankungen und 21,5% durch Glomerulonephritis bedingt. [33]

Wie bereits unter 2.1. diskutiert und an diesem Kapitel verdeutlicht, weist die zugrunde liegende nephrologische Erkrankung weltweit Unterschiede hinsichtlich der Prävalenz auf. Zu beachten ist an dieser Stelle die Pathogenese der jeweiligen Erkrankung und eine gewissen Prä-Selektion durch die Wahl des Patientenkollektivs. Bei hypertensiven und diabetischen Nephropathien handelt es sich um Erkrankungen, die sich meist über Jahre manifestieren und somit erst im höheren Alter auftreten. Da sich Grunderkrankungen wie Diabetes mellitus und Hypertonus nicht nur auf die Nieren auswirken, sondern Erkrankungen sind, die multiple Organsysteme betreffen, weisen diese Patienten in der Regel eine Vielzahl an Komorbiditäten auf. Die Subkategorie

der Patienten mit diabetischen und hypertensiven Nephropathien ist also tendenziell älter und morbider als Patienten mit einer anderen renalen Grunderkrankung. Als Beispiel können Patienten mit einer Glomerulonephritis herangezogen werden. Sie erkranken durchschnittlich in deutlich jüngerem Alter und leiden, teils auch durch das junge Alter bedingt, an weniger Komorbiditäten.

Die oben genannten Studien beziehen sich auf Patientenkollektive, welche im Verlauf ihrer Erkrankung eine Nierentransplantation erhalten haben. Patienten, die zu morbid für eine Transplantation waren, treten in diesen Kollektiven nicht in Erscheinung. Dadurch ist eine verhältnismäßige Überrepräsentation von Patienten mit einer Glomerulonephritis denkbar.

Zusammenfassend lässt sich darstellen, dass Glomerulonephritis, Hypertonus und diabetische Nephropathien weltweit eine wichtige Rolle innehaben.

5.1.3. Geschlechterverteilung der Organempfänger

Der deutschlandweite Anteil der männlichen Organempfänger betrug in den Jahren 2011 - 2018 bei den Verstorbenenspenden 61% - 64% und bei den Lebendspenden 61% - 68%. Im Vergleich dazu waren im Kollektiv der Universitätsmedizin Mainz 67,83% der Organempfänger männlich.

In der internationalen Literatur zeigen sich ähnliche Werte: 62% (Salahudeen et. al, Mississippi) [136], 58,39% (Samhan et al., Kuwait) [138], 65,74% (Kocak et al., Türkei) [139].

Gründe für den überwiegenden Anteil an männlichen Organempfängern liegen unter anderem in den renalen Grunderkrankungen. Wie bereits in Kapitel 5.1.2. beschrieben, ist sowohl in unserer Arbeit als auch weltweit oftmals eine Glomerulonephritis Ursache der terminalen Niereninsuffizienz. Als Glomerulonephritis wird eine beidseitig auftretende Entzündung der Glomeruli bezeichnet. Der Überbegriff Glomerulonephritis beinhaltet eine Vielzahl unterschiedlicher Formen. Darunter zählen beispielsweise die Lupus-Nephritis, eine sekundäre Form der Glomerulonephritis, die üblicherweise häufiger bei Frauen auftritt. Bei erkrankten Männern nimmt sie jedoch oftmals einen gravierenderen Verlauf. [140] Generell betrachtet sind hingegen Männer häufiger von einer Glomerulonephritis betroffen als Frauen [141-147], so dass dies eine mögliche Ursache für die hohe Anzahl männlicher Organempfänger sein kann.

Doch nicht nur die renale Grunderkrankung, sondern auch der Verlauf selbiger, hängt womöglich vom Geschlecht des erkrankten Patienten ab. In manchen Studien wird eine schnellere Progression chronischer Nierenerkrankungen bei männlichen Patienten diskutiert. [148-151] Diese Meinung wird jedoch in der Literatur nicht in allen Arbeiten vertreten, so dass die Datenlage hierzu widersprüchlich ist. [152] Um dieser Hypothese auf den Grund zu gehen, führten Neugarten et al. eine Meta-Analyse von 68 Studien durch. [153] Im Rahmen dieser Arbeit wurde bei einer Gesamtzahl von 11.345 Patienten der Effekt des Geschlechts auf die Progression einer nicht-diabetischen chronischen Nierenerkrankung untersucht. Die Ergebnisse ihrer Analyse weisen darauf hin, dass bei Männern eine schnellere Abnahme der Nierenfunktion zu verzeichnen ist als bei Frauen. Je schneller die Erkrankung voranschreitet, desto schneller tritt unweigerlich auch eine Dialysepflichtigkeit auf. Demzufolge wäre die rasche Progression der renalen Grunderkrankung bei männlichen Patienten ebenfalls als mögliche Ursache für den überwiegenden Anteil männlicher Organempfänger denkbar.

5.1.4. Dialysedauer

Mit einer medianen Dialysedauer von 79,5 Monaten des in dieser Arbeit beschriebenen Kollektivs zeigt sich ein deutlich längeres Zeitintervall als in den folgenden Patientenkollektiven. Die Dauer von Beginn der Nierenersatztherapie bis hin zur Transplantation betrug bei Cosio et al. (USA) beispielsweise $17,6 \pm 18$ Monate bis zum Erhalt einer Verstorbenenspende [154] und bei Goldfarb-Rumyantzev et al. (USA) $27,1 \pm 26,4$ Monate bis zum Erhalt einer Lebend- oder Verstorbenenspende [155].

Ursachen für die deutlich kürzere Dialysedauer der in den USA durchgeführten Studien von Cosio et al. und Goldfarb-Rumyantzev et al. könnten internationale Unterschiede des Gesundheitssystems, des Zugangs zu spezieller medizinischer Versorgung und ein anderes Verteilungssystem der Spenderorgane sein. Inwiefern sich Unterschiede des Gesundheits- und Organverteilungssystems auf die Dialysedauer auswirken, lässt sich exemplarisch an Spanien veranschaulichen:

Arias-Cabrales et al. ermittelten in ihrer im Jahr 2018 publizierten Arbeit eine mediane Dialysedauer von 21 Monaten bis zum Erhalt einer postmortalen Spende. [128] An dieser Stelle ist zu erwähnen, dass in Spanien die bereits unter 2.4. diskutierte

Widerspruchslösung gilt. Außerdem besteht dort das sogenannte „Spanische Modell“. Dabei handelt es sich um eine strukturierte Organisation der Organspende auf nationaler, regionaler und Krankenhaus-Ebene. Das Modell beinhaltet den Einsatz von Transplantationsbeauftragten zur Identifizierung potentieller Organspender und Kommunikation mit deren Angehörigen. Dadurch konnte ein deutlicher Anstieg der Organspenden in Spanien mit einer daraus resultierenden verkürzten Wartezeit auf Spenderorgane erreicht werden. [156, 157]

Im Gegensatz zu Deutschland ist in manchen Ländern neben der Verwendung von heart-beating, also hirntoten Spendern, auch die Organentnahme von non-heart-beating Donoren möglich. Als non-heart-beating Donor gilt ein Spender, der einen Herz-Kreislauf-Stillstand erlitten hat. Folglich stehen in anderen Ländern durch die Ausweitung des Spenderpools mehr Organe zur Verfügung, so dass diese Regelung ebenso zu einer verkürzten Dialysedauer bis zum Erhalt eines Transplantats führen kann.

Einen wichtigen Einfluss nimmt auch die Qualität der Dialyse vor der Transplantation. Eine qualitativ hochwertige Dialyse mit intensiver Betreuung durch qualifiziertes Personal kann mit einer guten Überlebensrate einhergehen. Erfolgt jedoch eine qualitativ schlechte Dialyse oder werden Nebenwirkungen der Dialyse nicht rechtzeitig erkannt und adäquat therapiert, kann dies zu einem kürzeren Überleben führen. [158-160] Diese Patienten sind nach einer gewissen Dialysedauer zu morbid, um ein Transplantat zu erhalten oder versterben während der Wartezeit. Sie verlieren somit ihren Platz auf der Warteliste, der dann Patienten mit kürzerer Dialysedauer zuteilwird. Die in diesem Kapitel diskutierten Studien erfassten ausschließlich Patienten, welche im Verlauf transplantiert wurden. Patienten, die aufgrund einer schlechten Dialysequalität nicht mehr transplantiert werden konnten, traten hier nicht in Erscheinung und wurden demzufolge nicht in die Berechnung der Dialysedauer miteinbezogen.

Auch der Anteil an Lebendspenden kann sich auf die mediane Dialysedauer auswirken. Ist eine Lebendspende möglich, so wird diese in der Regel zeitnah durchgeführt, um eine kurze Dialysedauer zu gewährleisten oder eine Dialyse zu vermeiden.

Abschließend lässt sich festhalten, dass die Dialysedauer vor Transplantation von sozialen, politischen und medizinischen Faktoren beeinflusst werden kann. Die

Herausarbeitung möglicher Einflussfaktoren auf die mediane Dialysedauer unseres Kollektivs könnte Gegenstand weiterer Auswertungen der im Rahmen dieser Arbeit erhobenen Daten sein.

5.1.5. Verstorbenen- und Lebendspenden

Der Anteil postmortalen Nierenspenden deutschlandweit in den Jahren 2009 bis 2018 betrug im Durchschnitt 72,25%. [134, 161] Der an der Universitätsmedizin Mainz beschriebene Anteil der Verstorbenenennierentransplantationen liegt mit 87,76% (n = 251) somit deutlich über dem nationalen Durchschnitt.

In anderen Ländern variiert das Verhältnis von postmortalen und Lebendspenden erheblich. An einem Transplantationszentrum in Kuwait beispielsweise betrug der Anteil der Lebendspenden 71,86%. [138] In Japan wird der Großteil der Nierentransplantationen ebenfalls durch Lebendspenden ermöglicht. Im Jahr 2013 stammten 90,2% (n = 1.431) der 1.586 Spendernieren von lebenden Organspendern. [162] Einer der Gründe für den geringen Anteil an Verstorbenenenspenden liegt vermutlich in der in Japan weit verbreiteten buddhistischen Religion. Im buddhistischen Glauben wird der Intaktheit des Körpers bis über den Tod hinaus ein wichtiger Stellenwert zugeschrieben. Dadurch werden Gläubige und deren Familien davon abgehalten, einer Organspende zuzustimmen. Weiterhin ist für eine postmortale Organentnahme die Zustimmung der Familienangehörigen notwendig, unabhängig des zuvor geäußerten Patientenwunsches. [163]

Der internationale Vergleich des Anteils an postmortalen Spenden birgt mehr Schwierigkeiten als auf den ersten Blick ersichtlich. Die Bereitschaft, Organe zu spenden, hängt nicht nur von der Aufklärung der Bevölkerung, sondern auch von Religion, medizinischen Standards und vor allem auch der Gesetzgebung des jeweiligen Landes ab. Auf die Entscheidungs-, Zustimmungs- bzw. Widerspruchslösung wurde bereits in Kapitel 2.4. eingegangen. Shepherd et al. versuchten herauszufinden, inwiefern Gesetzesgrundlagen die Organspenden beeinflussen. In ihre Studie wurden 23 Länder eingeschlossen, in denen einer Organspende aktiv zugestimmt werden muss und 25 Länder, in welchen die Widerspruchslösung gilt. Auch Faktoren wie der medizinische Standard der Länder, gemessen an der Anzahl der Krankenhausbetten pro 10.000 Einwohner, der Anteil

katholischer Bürger sowie die Fatalitätsrate von Verkehrsunfällen wurden in die Berechnung einbezogen. Insgesamt wurden in Ländern, in denen eine aktive Zustimmung erforderlich war, mehr Lebendspenden durchgeführt. Postmortale Nieren- und Leberspenden waren zahlreicher in Ländern, in denen die Widerspruchslösung galt. Es wurde auch untersucht, inwiefern die Rechtslage die Bereitschaft der Lebendorganspende beeinflusst, beispielsweise ob die Bewohner eines Landes mit Widerspruchslösung auch zu Lebzeiten eine höhere Bereitschaft zur Organspende aufweisen. Dabei konnte keine signifikante Assoziation zwischen Lebend- und Verstorbenenenspende nachgewiesen werden. [164]

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Bereitschaft zur Organspende und damit auch die Anzahl der verfügbaren Organe von vielen verschiedenen Faktoren abhängt. Dies gilt sowohl für die Lebend- als auch die Verstorbenenenspende. Eine Möglichkeit diese Faktoren positiv zu beeinflussen sind beispielsweise Aufklärungsarbeit in der Bevölkerung sowie mehr Transparenz bei der Organvergabe.

5.1.6. Todesursache der Organspender

Ursächlich für das Versterben der Organspender in Deutschland waren mit 53,6% in den meisten Fällen intrakranielle Blutungen. Dieses Ergebnis wird durch die Daten des Mainzer Kollektivs (57,77%) bestätigt. Die zweithäufigste Todesursache deutschlandweit lag in ischämisch-hypoxischen Hirnschäden (20,8%; Vergleich Mainz: 17,53%), gefolgt von Schädelhirntraumata (12,9%; Vergleich Mainz: 17,13%). [130]

In Bezug auf die Todesursache besteht insgesamt eine gute Vergleichbarkeit der in dieser Arbeit eingeschlossenen Organspender mit dem deutschlandweit erhobenen Spenderkollektiv.

5.2. Einflussfaktoren im Vergleich

Das Outcome einer Nierentransplantation ist abhängig von multiplen Variablen. Im Folgenden sollen die in dieser Studie erarbeiteten Auswirkungen von BMI, Geschlecht und der Ischämiezeit mit den Ergebnissen in der Literatur verglichen werden.

5.2.1. Einfluss des BMI

Die Bestimmung des BMI dient als einfache und schnell durchführbare Möglichkeit, das Verhältnis zwischen Körpergröße und -gewicht zu errechnen. Zwar enthält der BMI keine Informationen über den Muskel- und Fettanteil des Körpers, doch korreliert er nachweislich mit der Körperfettmasse. [165] Durch die Berechnung des BMI besteht die Möglichkeit des Vergleichs und der Einteilung entsprechend der durch die World Health Organization (WHO) festgelegten Kategorien: Untergewicht ($\text{BMI} < 18,5 \text{ kg/m}^2$), Normalgewicht ($18,5 - 24,9 \text{ kg/m}^2$), Übergewicht ($25 - 29,9 \text{ kg/m}^2$), Adipositas (Grad I: $30 - 34,9 \text{ kg/m}^2$, Grad II: $35 - 39,9 \text{ kg/m}^2$, Grad III: $> 40 \text{ kg/m}^2$). [126]

Diese Einteilung hilft bei der Erkennung von Risikogruppen und der Abschätzung von Risikokonstellationen mittels Studien. In Deutschland waren laut einer Studie in den Jahren 2014/2015 18,1% aller Erwachsenen adipös. 61,6% der Männer und 46,7% der Frauen hatten einen BMI über 25 kg/m^2 . Übergewicht bestand bei 28,8% aller Frauen und 43,3% aller Männer. [165] Im Vergleich dazu lag in dem Empfängerkollektiv dieser Arbeit der mediane BMI der Patienten mit $24,98 \text{ kg/m}^2$ gerade noch im Normbereich. Österreichische Daten aus den Jahren 2000 bis 2009 verzeichnen ebenfalls einen im Normbereich liegenden BMI von $23,64 \pm 3,75 \text{ kg/m}^2$. [137] Anders verhält es sich in einer Studie aus den USA. In dieser lag der mediane BMI von 74.983 Patienten bei $27,2 \text{ kg/m}^2$ und ist somit dem prä-adipösen Bereich zuzuordnen. [166] Zwischen 1987 und 2011 erhobene Daten des USRDS geben sogar einen Anteil von 60% übergewichtiger und adipöser Patienten zum Zeitpunkt der Nierentransplantation an. [167]

Adipositas ist ein Risikofaktor für viele kardiovaskuläre und chronische Erkrankungen und spielt auch gesundheitsökonomisch eine wichtige Rolle. Außerdem ist Adipositas mit einem höheren perioperativen Risiko assoziiert. [168] Ein hoher BMI gilt als Risikofaktor für ein erschwertes Atemwegsmanagement im Rahmen der Narkoseeinleitung. [169] Ebenso muss mit einer veränderten Bioverfügbarkeit und Pharmakokinetik der verwendeten Medikamente gerechnet werden. [170, 171] Manche Studien postulieren sogar eine erhöhte Mortalität. [172] Die Wahrscheinlichkeit postoperativer Komplikationen, vor allem von Wundheilungsstörungen oder Wundinfektionen, ist ebenfalls erhöht. [168, 173] Bedingt wird die gesteigerte Rate der Wundinfektionen unter anderem durch eine reduzierte Gewebepfusion. [174, 175]

Inwiefern sich der BMI auf den Verlauf von Nierentransplantationen auswirkt, war Bestandteil der folgenden Studien: Hill et al. publizierten eine Meta-Analyse aus 17 Studien mit insgesamt 138.081 Patienten, in welcher sie ein erhöhtes Risiko für einen Transplantatverlust und eine verzögerte Transplantatfunktion bei adipösen Patienten feststellten. In Bezug auf die Mortalität fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen adipösen und normgewichtigen Transplantierten. [176] Entsprechend den Ergebnissen unserer Studie wurde von Holley et al. eine erhöhte Mortalität für Organempfänger mit einem BMI > 30 kg/m² nachgewiesen. Ebenso zeigten sie signifikante Unterschiede hinsichtlich des 1-Jahres-Transplantatüberlebens (66% bei adipösen und 84% bei nicht-adipösen Patienten) und postoperativer Komplikationen. Wundinfektionen (20% bei adipösen, 2% bei nicht-adipösen Patienten), die Erstdiagnose eines Diabetes, Verlegungen auf Intensivstation und Re-Intubationen wurden signifikant häufiger in der Gruppe der adipösen Patienten nachgewiesen. [172] Auch Lafranca et al. stellten in einer Meta-Analyse von 56 Studien eine erhöhte Inzidenz von verzögerter Transplantatfunktion, akuten Abstoßungsreaktionen sowie Wundinfektionen und -dehiszenzen bei adipösen Patienten fest. [177] Eine genauere Untersuchung nahmen Cacciola et al. vor, indem sie in ihrer Arbeit nicht zwischen adipösen und nicht-adipösen Patienten unterschieden, sondern die adipösen Patienten selektierten und in zwei Gruppen, Gruppe A (BMI 30 - 34,9 kg/m²) und Gruppe B (BMI > 35 kg/m²), einteilten. Im Anschluss wurde ein Vergleich zwischen diesen beiden Gruppen durchgeführt. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Transplantat- und Patientenüberlebens nach einem Jahr und nach fünf Jahren zugunsten von Gruppe A. Bei der Wundinfektionsrate konnte kein Unterschied festgestellt werden. [178] Demzufolge sollte in zukünftigen Studien nicht nur eine Unterscheidung in adipös und nicht-adipös erfolgen, sondern auch der Grad der Adipositas in die Berechnung miteinbezogen werden.

In Zusammenschau der Literaturergebnisse und den Ergebnissen dieser Arbeit scheint sich ein erhöhter BMI insgesamt negativ auf den Verlauf einer Nierentransplantation auszuwirken. Aus diesem Grund ist eine Gewichtsreduktion vor dem Eingriff aus medizinischer Sicht sinnvoll.

5.2.2. Einfluss des Geschlechts

Inwiefern das Geschlecht Einfluss auf das Outcome von Nierentransplantationen hat, wurde im Jahr 2001 von Meier-Kriesche et al. anhand der Auswertung von 73.277 Nierentransplantationen untersucht. Es zeigte sich ein erhöhtes Risiko für akute Abstoßungsreaktionen und ein vermindertes Risiko für chronisches Transplantatversagen bei den weiblichen Transplantatempfängern. [179] Über die Ätiologie dieses Unterschiedes konnte anhand der ausgewerteten Daten keine Aussage getroffen werden, jedoch wurden hormonelle, immunologische und Altersfaktoren als ursächlich vermutet. Chen et al. sahen in ihrer retrospektiven Analyse ebenfalls im männlichen Geschlecht des Organempfängers einen negativen Prognosefaktor für das Transplantatüberleben. [180] Die Auswirkung des Geschlechts auf das kardiovaskuläre Outcome nach Nierentransplantation wurde von Øien et al. untersucht. Es konnte kein Unterschied in Bezug auf kardiale Ereignisse und Gesamtmortalität zwischen Männern und Frauen nach Transplantation festgestellt werden. [181] Auch im Patientenkollektiv dieser Arbeit war das Überleben nach Transplantation unabhängig vom Geschlecht des Empfängers.

Insgesamt sind Studien, welche die Auswirkung des Geschlechtes untersuchen, für viele Störfaktoren anfällig, da das Geschlecht stellvertretend für multiple Variablen steht. Es ist sowohl mit unterschiedlichen physischen Konditionen, wie zum Beispiel der Muskelmasse, als auch mit verschiedenen Sexualhormonen und einer veränderten Immunreaktivität assoziiert. Wird in einer Studie lediglich das Geschlecht ohne den Hormonstatus erhoben, könnte beispielweise ein positiver Effekt des weiblichen Geschlechts auf ein Patientenkollektiv mit einem zufällig hohen Östrogenlevel zurückgeführt werden. Ein negativer Effekt könnte fälschlicherweise beobachtet werden, wenn das Patientenkollektiv tendenziell niedrige Östrogenspiegel vorweist, weil sich zum Beispiel die meisten Patientinnen in der Postmenopause befinden.

Deshalb bedarf es in Zukunft weiterer Studien, die sich diesen speziellen Aspekten widmen, um eine genauere Differenzierung der Einflussfaktoren zu ermöglichen.

5.2.3. Einfluss der Ischämiezeit

Als Ischämie wird eine generelle Blutleere oder die lokale Minderperfusion eines Organs mit Blut bezeichnet. Der Begriff Ischämiezeit definiert das Zeitintervall, in dem ein zu transplantierendes Organ oder Gewebe nicht mit Blut perfundiert und demzufolge nicht mit Sauerstoff versorgt wird.

In der Transplantationsmedizin wird zwischen warmer und kalter Ischämiezeit unterschieden. Die WIZ beschreibt die Zeitspanne, in der die Blutzufuhr des Organs unterbrochen ist und keine Kühlung besteht. Die Literatur differenziert zwischen zwei Phasen der WIZ. Die erste Phase beinhaltet das Zeitintervall zwischen der Unterbrechung der Organdurchblutung und Beginn der Perfusion mit einer hypothermen Lösung. Die zweite Phase beginnt mit der Anastomosierung des Organs im Empfängerorganismus und endet mit der Reperfusion des Transplantats. In dieser Arbeit beschränkt sich der Begriff der WIZ auf die zweite Phase.

Die KIZ definiert sich als Konservierungszeit, in welcher das Organ gekühlt wird. Diese beginnt mit der Kälteperfusion nach der intraoperativen Abtrennung der Blutzufuhr und endet mit dem Einstellen der Organkühlung bei Anastomosierung des Transplantats im Empfänger. [182]

Eine verlängerte Ischämiezeit gilt als Risikofaktor für ein schlechtes Outcome. Ziel ist es daher, die Ischämiezeit im Rahmen der Organtransplantation möglichst kurz zu halten.

In der vorliegenden Arbeit konnte jedoch kein signifikanter Zusammenhang zwischen der warmen, der kalten oder der gesamten Ischämiezeit und dem Überleben, der Zeit bis zum Transplantatverlust oder dem kombinierten Endpunkt aus Tod und Transplantatverlust festgestellt werden. Diese Aussage wird durch weitere Studien bestätigt, die ebenfalls keinen signifikanten Effekt der KIZ auf das Transplantatüberleben nachweisen konnten. [183, 184] Eine mögliche Erklärung für die in unserer Arbeit fehlende Korrelation zwischen KIZ und Mortalität oder kombiniertem Endpunkt kann in der verhältnismäßig kurzen medianen KIZ von zehn Stunden liegen. Johnson et al. stellten ebenfalls keinen direkten Effekt bis zu einer KIZ von 21 Stunden fest. Ab diesem Zeitpunkt jedoch stieg das Risiko eines Transplantatversagens signifikant um 4% pro Stunde. [185] Die Auswirkungen auf das Transplantatüberleben ab einer gewissen Dauer der KIZ konnten auch in anderen

Studien reproduziert werden. [186] So zeigten Opelz et al. ein erhöhtes Risiko für ein Transplantatversagen ab einer KIZ über 18 Stunden. [187] Von Salahudeen et al. wurde ein signifikanter Effekt ab einer KIZ von 30 Stunden nachgewiesen. [136]

Auch in anderen Ländern versuchte man die Auswirkung der KIZ auf das Transplantatüberleben zu quantifizieren. In Großbritannien konnte gezeigt werden, dass eine KIZ über 20 Stunden das 5-Jahres-Transplantatüberleben um 9% bei Nieren von Organspendern über 55 Jahren und um bis zu 18% bei Nieren von Organspendern unter 55 Jahren reduzieren kann. [131] Eine spanische Studie mit 829 Nierentransplantationen von Organspendern unter 50 Jahren konnte einen Anstieg des Transplantatversagens um 20% pro Verlängerung der KIZ um je fünf Stunden nachweisen. [188] In den Niederlanden wurde ein verbessertes 5-Jahres-Transplantatüberleben von 10% bei einer KIZ < 16 Stunden in einer Kohorte mit Organentnahme nach Herzstillstand festgestellt. Dieselbe Studie untersuchte auch die Auswirkung der KIZ auf Organe hirntoter Spender. Es wurde ein um 3% verbessertes 5-Jahres-Transplantatüberleben bei einer KIZ < 20 Stunden dokumentiert. [189] Ein direkter Nachweis zwischen jeder zusätzlichen Stunde der KIZ und einem damit verbundenen, signifikant erhöhten Risiko für Transplantatversagen und Mortalität, wurde von Debout et al. in ihren im Jahr 2014 veröffentlichten Daten aus Frankreich aufgezeigt. [190]

Um einen konkreten Vergleich zu ermöglichen und eine Verzerrung der Werte durch die Verwendung der gesamten Daten von postmortalen und Lebendspenden zu verhindern, führten wir eine separate Analyse der Verstorbenenspenden unseres Kollektivs durch. Die mediane KIZ postmortalen Organtransplantationen liegt in dieser Arbeit mit 11 Stunden deutlich unter dem in anderen Arbeiten beschriebenen Durchschnitt: 20,6 Stunden (Debout et al.) [190], 21 ± 7 Stunden (Salahudeen et al.) [136], $19,4 \pm 5$ Stunden (Hernandez et al.) [188], 12 ± 4 (Marzouk et al.) [191], $24,0 \pm 7,9$ Stunden bei hirntoten Organspendern und $21,6 \pm 6,7$ Stunden bei Organentnahme nach Herzstillstand (van der Vliet et al.) [189]. In den Jahren 2005 - 2009 lag die durchschnittliche KIZ bei Verstorbenenspenden in Deutschland bei 13,4 Stunden, in Belgien bei 15,6 Stunden und in den Niederlanden bei 17,4 Stunden. [189]

Die WIZ kann ebenfalls Auswirkungen auf das Outcome der Transplantation haben. Es konnte zum einen ein linearer Zusammenhang zwischen WIZ und verzögerter

Transplantatfunktion [191, 192] und zum anderen ein Effekt auf die Dauer des Krankenhausaufenthaltes nach Transplantation nachgewiesen werden. In der Arbeit von Marzouk et al. war jede Verlängerung der WIZ um fünf Minuten mit einem zusätzlichen Tag des Krankenhausaufenthaltes verbunden. Eine WIZ von über 29 Minuten war im Durchschnitt mit einem 3,8 Tage längeren Aufenthalt im Krankenhaus assoziiert. [191] Andere Studien vermuten eine Verbindung zwischen WIZ und reduziertem Langzeit-Transplantatüberleben. Eine längere WIZ korreliert in diesen Arbeiten mit einer erhöhten Mortalität und erhöhtem Transplantatversagen. [127, 193]

Vinson et al. arbeiteten aus einer Kohorte von 55.829 Patienten die Risikofaktoren für eine verlängerte WIZ (definiert als ≥ 30 Minuten) heraus. Es zeigte sich, dass ein BMI des Empfängers $> 35 \text{ kg/m}^2$, eine KIZ > 24 Stunden und die Transplantation einer rechten Spenderniere mit einer verlängerten WIZ einhergehen. Als ursächlich hierfür sah man vor allem erschwerte anatomische Bedingungen an. [129] Einen Zusammenhang zwischen BMI des Empfängers und Dauer der WIZ konnte auch in anderen Arbeiten festgestellt werden. [127, 194]

Im Gegensatz zu der in dieser Arbeit ermittelten medianen KIZ ist auffällig, dass die mediane WIZ des Mainzer Kollektivs über dem Durchschnitt der oben genannten Studien liegt. Betrug diese in Mainz 45 Minuten, so weisen andere Arbeiten kürzere Zeiten auf: 37 Minuten (Vinson et al.) [129], 30 Minuten (Marzouk et al.) [191], 35 Minuten (Weissenbacher et al.) [127], 35 Minuten (Tennankore et al.) [193].

Die Gründe einer verlängerten WIZ können vielfältig sein. Einerseits haben die anatomischen Gegebenheiten sowohl des Spenderorgans als auch des Empfängers einen großen Einfluss, andererseits ist auch eine exakte Dokumentation wichtig, um eine gute Vergleichbarkeit zu gewährleisten. [193]

Im Rahmen der Datenerhebung der vorliegenden Arbeit erfolgte auch die Dokumentation der Anzahl der Nierengefäße. Es zeigt sich, dass bei 22,73% ($n = 65$) der Nierentransplantationen mindestens zwei arterielle und bei 8,39% ($n = 24$) zwei venöse Gefäße vorhanden waren. Die Anzahl der vorliegenden Gefäße bedingt die Anzahl der benötigten Anastomosen und kann somit einen Einfluss auf die WIZ haben. Es wurden außerdem insgesamt vier arterielle Interponate eingesetzt und 25 Anastomosen akzessorischer Arterien benötigt. Diese anatomischen Besonderheiten könnten ursächlich für die in unserem Kollektiv ermittelte WIZ sein. Auch die Tatsache,

dass 41,96% (n = 120) der Spenderorgane rechte Nieren waren, könnte eine mögliche Erklärung für die verlängerte WIZ in unserer Analyse sein.

Ebenso relevant für den Ablauf einer Operation ist die chirurgische Expertise. Es bestand demzufolge die Vermutung, dass in Zentren, in denen viele Transplantationen durchgeführt werden, die Chirurgen über mehr Erfahrung und Routine verfügen, so dass dadurch erwartungsgemäß eine kürzere Operationszeit erreicht werden könnte. Diese Annahme konnte jedoch von Vinson et al. nicht bestätigt werden, da in ihrer Studie die jährliche Anzahl durchgeführter Transplantationen pro Zentrum in keinem Zusammenhang mit der WIZ stand. [129]

5.2.4. Einfluss der Dialysedauer

Der Einfluss der Dialysedauer auf das Outcome einer Nierentransplantation stellt einen wichtigen Punkt bei der Selektion der potentiellen Organempfänger dar. Insgesamt ist die Datenlage in der Literatur diesbezüglich sehr variabel. Ein Großteil der Studien kann eine Korrelation bezüglich Patientenüberleben und Dialysedauer nachweisen. [100, 154, 155, 195, 196] Andere Arbeiten sehen hier keinen signifikanten Zusammenhang. [197, 198] Vianello et al. wiederum konnten lediglich einen Anstieg der Mortalität bis zu einer Dialysedauer von 15 Jahren bestätigen. Eine Dialysedauer länger als 15 Jahre zeigte keinen signifikanten Einfluss auf das Patientenüberleben. Das geringste Patientenüberleben bestand bei einer Dialysezeit von 5 - 15 Jahren. [199]

Hinsichtlich des Transplantatüberlebens gibt es ebenfalls widersprüchliche Studienergebnisse. Im Folgenden wird auf die einzelnen Studien genauer eingegangen und deren Stärken sowie Schwächen herausgearbeitet.

Bonner et al. beispielsweise verneinen einen signifikanten Einfluss der Dialysedauer auf das Patienten- und Transplantatüberleben. [197] Zu beachten ist hier jedoch, dass in dieser Studie Patienten mit einer Dialysedauer < 1 Jahr mit Patienten mit einer Dialysedauer > 1 Jahr verglichen wurden. Dementsprechend unterliegen der Kategorie „Dialysedauer > 1 Jahr“ sowohl Patienten mit einer relativ kurzen Dialysedauer als auch Patienten mit einer sehr langen Dialysedauer.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit zeigte sich ebenfalls bei einer verhältnismäßig kurzen Dialysedauer von drei Jahren kein signifikanter Einfluss auf das Patientenüberleben. Bei einer Dialysedauer ab fünf Jahren wurde jedoch eine Signifikanz ersichtlich.

Diesen Ergebnissen widerspricht die Studie von Goldfarb-Rumyanetz et al., in welcher bereits ab einer Dialysedauer über einem Jahr eine signifikant höhere Mortalität festgestellt wurde. [155] Ein schlechteres Transplantatüberleben konnte hier nur für eine Dialysedauer von 0,5 - 3 Jahren nachgewiesen werden.

Zu unseren Ergebnissen widersprüchliche Werte erzielten Cosio et al.: Sie zeigten eine signifikant höhere Mortalität durch Infektionserkrankungen bei einer Dialysedauer ab drei Jahren sowie eine signifikant höhere Prävalenz von Kardiomegalie und linksventrikulärer Hypertrophie auf. Hinsichtlich des Transplantatüberlebens bestanden keine Unterschiede und auch die Dialyseart hatte keinen Einfluss auf die Mortalität. Anzumerken ist aber, dass Patienten, die von HD zu PD wechselten, die höchste Mortalitätsrate aufwiesen. [154]

Kishikawa et al. konnten, entsprechend den Ergebnissen unserer Arbeit, keinen signifikanten Unterschied einer Dialysedauer ab zehn Jahren in Bezug auf Patienten- und Transplantatüberleben feststellen. [198]

Ein interessantes Gegenbeispiel stellt die ebenfalls in Japan durchgeführte Studie von Ushigome et al. dar., in welcher die Patienten gleichermaßen nach einer Dialysedauer von zehn Jahren eingeteilt wurden. [196] Bei Betrachtung der beiden Patientenkohorten zeigt sich eine vergleichbare mediane Dialysedauer: $16,6 \pm 4,8$ Jahre (Kishikawa et al.) und $15,8 \pm 1,5$ Jahre (Ushigome et al.) bei einer Dialysedauer über zehn Jahren. In der anderen Gruppe ist die mediane Dialysedauer bei Kishikawa et al. mit $2,8 \pm 2,6$ Jahren etwas geringer als bei Ushigome et al. mit $4,1 \pm 0,7$ Jahre. Trotz der Gemeinsamkeiten und des ähnlichen Studienaufbaus zeigte sich bei Ushigome et al. im Gegensatz zu Kishikawa et al. ein signifikanter Einfluss der Dialysedauer sowohl auf das Patienten- als auch auf das Transplantatüberleben. Gleiches konnte von Aufhauser et al. nachgewiesen werden. [200] Eine verlängerte Dialysedauer ging in ihrer Studie mit einer erhöhten Mortalität und einem erhöhten Transplantatverlust einher. Außerdem stieg die Rate der Komplikationen in den ersten 30 Tagen nach Transplantation.

Sehr umfangreiche Studien tätigten Meier-Kriesche et al. in ihrer Analyse der Daten des USRDS. Sie untersuchten 2.045 Nierenpaare, von denen je eine Niere in einen Empfänger mit einer Dialysedauer unter sechs Monaten und die andere in einen Empfänger mit einer Dialysedauer über zwei Jahre implantiert wurde. Dadurch konnten sie den Einfluss möglicher, durch den Donor bedingter Risikofaktoren verringern. Es wurde eine signifikant höhere Anzahl akuter Abstoßungsreaktionen und verzögerter Transplantatfunktionen in der Gruppe mit längerer Dialysedauer nachgewiesen. Auch hinsichtlich Patienten- und Transplantatüberleben erwies sich eine kurze Dialysedauer als Vorteil. [195] In einer anderen Arbeit mit 73.103 Organempfängern konnten sie ebenfalls eine negative Auswirkung der Dialysedauer auf Patienten- und Transplantatüberleben darstellen. [100]

Erklärt wird die Auswirkung der Dialysedauer durch einen kumulativen Effekt der Dialyse, unter anderem auf die Kalzifizierung der Gefäße und einem dadurch erhöhten kardiovaskulären Risiko. Außerdem wird bei einer längeren Dialysedauer ein vermehrtes Auftreten von Komorbiditäten vermutet. [155] Komorbiditäten, die nach Transplantation statistisch signifikant häufiger bei einer vorausgehenden Dialysedauer von über 15 Jahre auftreten, sind beispielsweise okuläre Hypertonie, Sehnenrupturen, arterielle Verschlusskrankheit der unteren Extremitäten und Cholelithiasis. [199]

Insgesamt scheint eine Korrelation zwischen Dialysedauer und Mortalität wahrscheinlich. Die Dialysedauer sollte dementsprechend vor der Transplantation so kurz wie möglich gehalten werden, um ein besseres Outcome nach der Transplantation zu gewährleisten.

5.3. Vergleich der Komplikationen nach Nierentransplantation

5.3.1. CMV-Infektion

Der Cytomegalievirus (CMV) ist ein der Klasse der Herpes-Viren zugehöriger Virus. Bei Immunkompetenten verläuft die Primärinfektion in der Regel inapparent. Die durchschnittliche Durchseuchungsrate liegt weltweit bei ca. 83 % und in Europa bei ca. 66%. [201] Die Angaben der Seroprävalenz in Deutschland variieren zwischen 46% [202] und 56,7% [203]. Die nach einer Transplantation erforderliche Immunsuppression kann zu einer Reaktivierung des CMV führen. Damit verbundene Erkrankungen sind zum Beispiel Pneumonie, gastrointestinale Beschwerden,

Ösophagitis, Hepatitis und Pankreatitis. [204, 205] Die Prävention einer CMV-Infektion oder -Erkrankung stellt nicht nur eine medizinische Herausforderung dar, sondern hat auch eine Relevanz bezüglich der Therapiekosten nach der Transplantation. [206]

Das Risiko einer CMV-Erkrankung wird im Wesentlichen durch die CMV-Konstellation zwischen Spender und Empfänger beeinflusst (siehe Kapitel 4.11.1.). Im Kollektiv der Universitätsmedizin Mainz waren 63,29% der Organempfänger und 50,09% der Spender CMV-positiv. Ein Vergleich mit einer Datenanalyse des USRDS, in welcher 17.001 postmortale Nierentransplantationen analysiert wurden, zeigt ähnliche Werte. Hier lag der Anteil der CMV-positiven Organempfänger bei 63,4% und der CMV-positiven Spender bei 60,4%. [205] Hellems et al. stellten in einer Studie in Belgien bei 52% der Spender und 48% der Empfänger eine Seropositivität bezüglich CMV fest. [207]

Auch im internationalen Vergleich der CMV-Konstellationen von Donor und Empfänger besteht eine gute Vergleichbarkeit der Daten. Das USRDS verzeichnete eine high-risk Konstellation in 21,3% (Mainz: 17,48%), low-risk in 15,3% (Mainz: 16,08%) und intermediate-risk in 63,3% (Mainz: 63,99%) der Fälle. [205]

Insgesamt zeigt sich somit das hier beschriebene Kollektiv vergleichbar mit den Daten der internationalen Literatur.

5.3.2. Chirurgisch-urologische Komplikationen im Vergleich

Urologische Komplikationen stellen den Großteil chirurgischer Komplikationen nach Nierentransplantation dar und können ebenfalls zu einer erhöhten Morbidität, Mortalität, verzögerter Transplantatfunktion und verlängerten Krankenhausaufenthalten führen. [208] Wie bereits in Kapitel 2.2.2.4.2. dargestellt, untersteht der Anteil chirurgisch-urologischer Komplikationen einer hohen Varianz und verläuft oftmals asymptomatisch, wodurch die Dokumentation und somit auch der Vergleich mit anderen Studien erschwert wird. Generell zeigt sich, dass der Prozentsatz der urologischen Komplikationen in den letzten Jahrzehnten abgenommen hat. Mögliche Erklärungen hierfür können zum einen in einer Reduktion der Steroiddosis, zum anderen in den vorangeschrittenen Diagnostik- und Therapiemöglichkeiten sowie der chirurgischen Kompetenz gesehen werden. [208-210] Je mehr Erfahrung ein Transplantationszentrum mit dem Erkennen, Behandeln

und auch Verhindern urologischer Komplikationen hat, umso besser sind die Therapieerfolge. [211]

Der Anteil an urologisch-chirurgischen Komplikationen in der hier beschriebenen Kohorte war mit 51,40 % überdurchschnittlich hoch. Im Vergleich konnten Dalgic et al. mit 3% [211], Samhan et al. mit 3,75% [138] und Krajewski et al. mit 12,61% deutlich geringere Komplikationsraten vorweisen. [69] Im Gegensatz dazu steht die Arbeit von Khairoun et al., in welcher urologische Komplikationen mit einem Prozentsatz von 42,1% angegeben wurden. [212] Diese großen Abweichungen bedingen sich zum Teil durch die in den verschiedenen Studien unterschiedliche und teilweise nicht genau beschriebene Definition sowie unscharfe Trennung von chirurgisch-urologischen und rein urologischen Komplikationen, so dass hier eine Schwierigkeit in der direkten Vergleichbarkeit der Daten besteht.

Die 51,40% (n = 147) der in dieser Arbeit beschriebenen chirurgisch-urologischen Komplikationen beinhalten beispielsweise Lymphocelenbildung und Nierenarterienstenosen des Transplantats. Zu diesen Komplikationen wurden hingegen in den oben erwähnten Studien nur partiell Angaben gemacht. Kocak et al. wiederum unterscheiden in ihrer Studie zwischen urologisch-chirurgischen Komplikationen (15,7%) und rein urologischen Komplikationen (8,01%). [139] Bei Beschränkung auf rein urologische Komplikationen (Urinom, Harnstau, Harnleiterstenose, Reflux) im Mainzer Kollektiv betrug die Komplikationsrate 9,44% (n = 27).

In unserem Kollektiv wurden mit 30,07% verhältnismäßig viele Lymphocelen dokumentiert. Retrospektiv konnte jedoch nicht herausgearbeitet werden, ob die Lymphocelen symptomatisch wurden. Deshalb gestaltet sich ein Vergleich mit anderen Kollektiven als schwierig. Krajewski et al. zeigen beispielsweise mit 2,17% einen sehr geringen Anteil an Lymphocelen, allerdings beschränken sie sich lediglich auf die Dokumentation symptomatischer Lymphocelen. [69] Bei Kocak et al. traten in 12,43% der Transplantationen Lymphocelen auf. [139] Hinsichtlich der Symptomatik wurde keine Angabe gemacht. Betrachtet man die Komplikation Harnleiterstenose, so besteht hier ebenfalls eine sehr variable Komplikationsrate. [69, 211, 212] In unserer Arbeit ist der Anteil mit 3,15% (n = 9) im mittleren Bereich angesiedelt. Hiervon mussten 80% der Stenosen operativ versorgt werden. In anderen Studien traten

Harnleiterstenosen bei 1,96% der Transplantationen auf und wurden in 45% der Fälle operativ interveniert. [138]

Generell lässt sich konkludieren, dass es zwischen den einzelnen Transplantationszentren auch weiterhin deutliche Unterschiede hinsichtlich urologischer Komplikationen gibt.

6. Limitationen dieser Arbeit

Die größte Einschränkung dieser Arbeit ergibt sich durch die retrospektive Datenanalyse. Fehlende Akten und eine oftmals lückenhafte Dokumentation führen dazu, dass die Vollständigkeit der hier verwendeten Daten kritisch hinterfragt werden muss. Zu erwähnen ist auch, dass die in der vorliegenden Arbeit erhobenen Daten bis zu Beginn des Nierentransplantations-Registers der 1. Medizinischen Klinik der Universitätsmedizin Mainz nicht standardisiert dokumentiert wurden. Sowohl die Qualität als auch die Quantität der Daten kann daher in Abhängigkeit von der dokumentierenden Person variieren.

Ein weiterer Nachteil der retrospektiven Datenerfassung besteht in der Schwierigkeit der Überprüfung der dokumentierten Daten. Selbst wenn bei der Datenerfassung einzelne Werte nicht plausibel erscheinen, gestaltet sich die Überprüfung oder Validierung dieser Werte Jahre nach der Dokumentation der Daten als sehr schwierig, da die vorhandenen Werte häufig die einzigen vorliegenden Werte darstellen. Es besteht daher die Gefahr einer Verfälschung der Analyse durch diese Werte. Sie können aber nicht nur infolge der Vermutung der Fehlerhaftigkeit aus der Analyse ausgeschlossen werden. Ebenso ist aufgrund der lange zurückliegenden Datenerhebung, die zum Teil noch zu einer Zeit stattgefunden hat, als nicht alle Daten automatisch digital erfasst wurden, eine Überprüfung der Werte nicht möglich.

7. Zusammenfassung

Die zunehmende Anzahl chronischer Nierenerkrankungen weltweit stellt die Medizin vor viele Herausforderungen. Therapie der Wahl ist die Nierentransplantation, welche jedoch aufgrund der Diskrepanz zwischen Angebot und Bedarf an Spenderorganen nicht immer zeitnah realisiert werden kann. Es ist daher umso wichtiger, die transplantierten Organe zu erhalten und mittels bestmöglicher Therapie zu schützen. Um eine optimale Therapie und Vorbereitung bieten zu können, ist ein Verständnis etwaiger Risikofaktoren unabdingbar. Nur durch die unermüdliche Evaluation bisher durchgeführter Maßnahmen und eine an die daraus gewonnenen Ergebnisse angepasste Therapie, kann das Outcome von Nierentransplantationen langfristig verbessert werden.

Unser Beitrag zum wissenschaftlichen Fortschritt im Bereich der Nierentransplantation besteht in der Etablierung des Nierentransplantations-Registers der 1. Medizinischen Klinik der Universitätsmedizin Mainz und der retrospektiven Analyse der von Januar 2005 bis Dezember 2017 durchgeführten 286 Nierentransplantationen.

Das mediane Alter des in dieser Arbeit beschriebenen Patientenkollektivs betrug 52,72 Jahre. Ein Großteil der Patienten (67,83%, n = 194) war männlich. Glomerulonephritis (38,11%, n = 109) und Zystennieren (13,99%, n = 40) konnten als Hauptgründe für die terminale Niereninsuffizienz identifiziert werden. Nach einer medianen Dialysedauer von 79,5 Monaten, welche im Vergleich mit der internationalen Literatur als sehr lang erscheint, erhielten 86,71% (n = 248) der Patienten die Niere eines verstorbenen Organspenders. Im Median waren die Organspender 50,6 Jahre alt. Die meisten verstarben an einer intrakraniellen Blutung (57,77%, n = 145) oder einem hypoxisch-ischämischen Hirnschaden (17,53%, n = 44). Dies entspricht den deutschlandweit ermittelten, führenden Todesursachen von Organspendern. [130] 63,29% (n = 181) der Organempfänger und 50,09% (n = 169) der Organspender waren CMV-positiv. Dadurch bedingt sich bei 17,48% (n = 50) ein hohes, bei 16,08% (n = 46) ein niedriges und bei 63,99% (n = 183) ein intermediäres Risiko bezüglich der CMV-Konstellation. Eine CMV-Virämie wurde bei 32,17% (n = 92) und eine CMV-Erkrankung bei 5,94% (n = 17) der Patienten dokumentiert. Die mediane gesamte Ischämiezeit betrug 645,5 Minuten, die mediane WIZ 45 Minuten und die mediane KIZ 600 Minuten. Postoperativ traten bei 51,40% (n = 147) aller Fälle chirurgisch-urologische und bei

9,44% (n = 27) rein urologische Komplikationen auf. Den größten Anteil machten hierbei Lymphocelen mit 30,07% (n = 86) aus.

Außerdem wurden mögliche Einflussfaktoren auf Mortalität und Transplantatüberleben untersucht. Es konnte nachgewiesen werden, dass sich ein BMI über 30 kg/m² negativ auf das Überleben nach Transplantation auswirkt. Für einen BMI > 35kg/m² war dies, vermutlich aufgrund der geringen Fallzahl, nicht reproduzierbar. Eine Dialysedauer über fünf Jahre hat gemäß unseren Daten einen signifikanten Einfluss auf das Patientenüberleben. Eine deutliche Korrelation konnten wir zwischen Patientenüberleben und Alter des Empfängers bis zu 70 Jahren nachweisen. Auch der kombinierte Endpunkt aus Patientenüberleben und Transplantatverlust steht in signifikantem Verhältnis zum Patientenalter. Keinen signifikanten Einfluss auf das Patientenüberleben haben in unserem Kollektiv Empfängergeschlecht und Ischämiezeit.

Neben der Datenerhebung und -analyse stellt die Literaturdiskussion einen wichtigen und umfassenden Teil dieser Arbeit dar. Trotz der Limitationen, die mit einer retrospektiven Datenanalyse einhergehen, wie zum Beispiel fehlende oder fehlerhafte Daten, zeigt sich insgesamt eine gute Vergleichbarkeit mit international publizierten Studien.

Ziel der Arbeit war es, durch die retrospektive Analyse mögliche Risiko- und Einflussfaktoren auf das Transplantat- und Patientenüberleben zu identifizieren und die im Zeitraum Januar 2005 bis Dezember 2017 an der Universitätsmedizin Mainz durchgeführten Nierentransplantationen zu evaluieren. Durch die prospektive Fortführung des Registers soll hierfür auch in Zukunft eine wissenschaftliche Grundlage geschaffen werden.

8. Literaturverzeichnis

1. Zimmer, H.-G., *St. Cosmas und St. Damian: Aufsehererregende Wunderheilungen*. Dtsch Arztebl International, 2001. **98**(33): p. A-2124.
2. Hatzinger, M., et al., *Die Geschichte der Nierentransplantation*. Urologe A, 2016. **55**(10): p. 1353-1359.
3. Murray, G. and R. Holden, *Transplantation of kidneys, experimentally and in human cases*. The American Journal of Surgery, 1954. **87**(4): p. 508-515.
4. *Renal Homotransplantation in Identical Twins*. Journal of the American Society of Nephrology, 2001. **12**(1): p. 201.
5. Borel, J.F., et al., *Biological effects of cyclosporin A: A new antilymphocytic agent*. Agents and Actions, 1976. **6**(4): p. 468-475.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss, *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Veröffentlichung des zusammenfassenden Jahresberichts gemäß § 13 Abs. 2 Qualitätssicherungs-Richtlinie Dialyse für das Jahr 2016*. 2017: Berlin.
7. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group, *KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease*. Kidney international supplements, 2013. **3**(1): p. 1 - 150.
8. U. Frei, H.-J.S.-H. *Nierenersatztherapie in Deutschland 2006/2007*. QuaSi Niere 2008 [cited 25. Juli 2019]; Available from: <https://www.bundesverband-niere.de/>.
9. Webster, A.C., et al., *Chronic Kidney Disease*. Lancet, 2017. **389**(10075): p. 1238-1252.
10. Huisman, R.M., *The deadly risk of late referral*. Nephrology Dialysis Transplantation, 2004. **19**(9): p. 2175-2180.
11. Riegel, W., et al., *BENEFIT Niere - Bedeutung eines Nephrologie-Screenings für Interventionsbeginn und Therapieerfolg*. Dtsch med Wochenschr, 2005. **130**(13): p. 792-796.
12. Schwenger, V., et al., *Urämische Patienten - späte Überweisung, früher Tod*. Deutsche medizinische Wochenschrift (1946), 2003. **128**(22): p. 1216-1220.
13. *Innere Medizin : eine vorlesungsorientierte Darstellung ; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die ärztliche Prüfung ; mit ICD-10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis*. 2014, Köln: Herold.
14. Deutsche Gesellschaft für Nephrologie, *Dialysestandard der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie*. 2016.
15. Rosansky, S., R.J. Glasscock, and W.F. Clark, *Early start of dialysis: a critical review*. Clin J Am Soc Nephrol, 2011. **6**(5): p. 1222-8.
16. Churchill, D.N., *An evidence-based approach to earlier initiation of dialysis*. Am J Kidney Dis, 1997. **30**(6): p. 899-906.
17. Hakim, R.M. and J.M. Lazarus, *Initiation of dialysis*. J Am Soc Nephrol, 1995. **6**(5): p. 1319-28.
18. Rosansky, S.J., et al., *Dialysis initiation: what's the rush?* Semin Dial, 2013. **26**(6): p. 650-7.
19. Rosansky, S.J., et al., *Initiation of dialysis at higher GFRs: is the apparent rising tide of early dialysis harmful or helpful?* Kidney Int, 2009. **76**(3): p. 257-61.
20. Janmaat, C.J., et al., *Effect of glomerular filtration rate at dialysis initiation on survival in patients with advanced chronic kidney disease: what is the effect of lead-time bias?* Clin Epidemiol, 2017. **9**: p. 217-230.
21. Wright, S., et al., *Timing of dialysis initiation and survival in ESRD*. Clin J Am Soc Nephrol, 2010. **5**(10): p. 1828-35.
22. Sen, I. and R.K. Tripathi, *Dialysis access-associated steal syndromes*. Seminars in Vascular Surgery, 2016. **29**(4): p. 212-226.
23. MacRae, J.M., A. Levin, and I. Belenkie, *The cardiovascular effects of arteriovenous fistulas in chronic kidney disease: a cause for concern?* Semin Dial, 2006. **19**(5): p. 349-52.

24. Nakhoul, F., et al., *The pathogenesis of pulmonary hypertension in haemodialysis patients via arterio-venous access*. Nephrol Dial Transplant, 2005. **20**(8): p. 1686-92.
25. Noordzij, M., et al., *Renal replacement therapy in Europe: a summary of the 2011 ERA-EDTA Registry Annual Report*. Clin Kidney J, 2014. **7**(2): p. 227-38.
26. Leung, C.B., W.L. Cheung, and P.K.T. Li, *Renal registry in Hong Kong—the first 20 years*. Kidney International Supplements, 2015. **5**(1): p. 33-38.
27. Lin, H.-T., et al., *Impact of the pretransplant dialysis modality on kidney transplantation outcomes: a nationwide cohort study*. BMJ Open, 2018. **8**(6): p. e020558.
28. Pippias, M., et al., *Renal replacement therapy in Europe: a summary of the 2012 ERA-EDTA Registry Annual Report*. Clinical Kidney Journal, 2015. **8**(3): p. 248-261.
29. Del Peso, G., et al., *Risk Factors for Abdominal Wall Complications in Peritoneal Dialysis Patients*. Peritoneal Dialysis International, 2003. **23**(3): p. 249-254.
30. König, P., *Patientenauswahl für PD: Wer ist geeignet?* NEPHRO Script, 2013. **3**: p. 28 - 33.
31. Haag–Weber, M., *Das Prinzip der „Integrated Care“–Dialyse – Ergänzung statt Konkurrenz*. Dialyse aktuell, 2008. **12**(06): p. 344-353.
32. Alwakeel, J.S., et al., *Outcome and complications in peritoneal dialysis patients: a five-year single center experience*. Saudi J Kidney Dis Transpl, 2011. **22**(2): p. 245-51.
33. Al-Hilali, N., et al., *Outcome and survival in different peritoneal dialysis modalities*. Ther Apher Dial, 2007. **11**(2): p. 101-6.
34. Johnson, D.W., et al., *Association of Dialysis Modality and Cardiovascular Mortality in Incident Dialysis Patients*. Clin J Am Soc Nephrol, 2009. **4**(10): p. 1620-8.
35. Bloembergen, W.E., et al., *A comparison of mortality between patients treated with hemodialysis and peritoneal dialysis*. J Am Soc Nephrol, 1995. **6**(2): p. 177-83.
36. Bloembergen, W.E., et al., *A comparison of cause of death between patients treated with hemodialysis and peritoneal dialysis*. J Am Soc Nephrol, 1995. **6**(2): p. 184-91.
37. Lin, T.-C., et al., *Mortality difference by dialysis modality among new ESRD patients with and without diabetes mellitus*. Dialysis & Transplantation, 2006. **35**(4): p. 234-244.
38. Vonesh, E.F. and J. Moran, *Mortality in end-stage renal disease: a reassessment of differences between patients treated with hemodialysis and peritoneal dialysis*. J Am Soc Nephrol, 1999. **10**(2): p. 354-65.
39. Cannata, J.B., et al., *Comparison of blood pressure control during hemodialysis and CAPD*. Vol. 15. 1986. 674-679.
40. Enia, G., et al., *Long-term CAPD patients are volume expanded and display more severe left ventricular hypertrophy than haemodialysis patients*. Nephrology Dialysis Transplantation, 2001. **16**(7): p. 1459-1464.
41. Stack, A.G., et al., *Impact of dialysis modality on survival of new ESRD patients with congestive heart failure in the United States*. Kidney Int, 2003. **64**(3): p. 1071-9.
42. Lukowsky, L.R., et al., *Comparing mortality of peritoneal and hemodialysis patients in the first 2 years of dialysis therapy: a marginal structural model analysis*. Clin J Am Soc Nephrol, 2013. **8**(4): p. 619-28.
43. Bundesärztekammer, *Richtlinien für die Wartelistenführung und die Organvermittlung zur Nierentransplantation*. 2013. p. 1 - 20.
44. *Beschluss der Bundesärztekammer über die Richtlinie gemäß § 16 Abs. 1 S. 1 Nr. 1 TPG für die Regeln zur Feststellung des Todes nach § 3 Abs. 1 S. 1 Nr. 2 TPG und die Verfahrensregeln zur Feststellung des endgültigen, nicht behebbaren Ausfalls der Gesamtfunktion des Großhirns, des Kleinhirns und des Hirnstamms nach § 3 Abs. 2 Nr. 2 TPG, Vierte Fortschreibung*. Dtsch Arztebl International, 2015. **112**(27-28): p. A-1256.
45. *§ 3 Gesetz über die Spende, Entnahme und Übertragung von Organen und Geweben (Transplantationsgesetz - TPG) in der Fassung der Bekanntmachung vom 4. September 2007 (BGBl. I S. 2206), das zuletzt durch Artikel 2 des Gesetzes vom 18. Juli 2017 (BGBl. I S. 2757) geändert worden ist*.

46. § 4 Gesetz über die Spende, Entnahme und Übertragung von Organen und Geweben (Transplantationsgesetz - TPG) in der Fassung der Bekanntmachung vom 4. September 2007 (BGBl. I S. 2206), das zuletzt durch Artikel 2 des Gesetzes vom 18. Juli 2017 (BGBl. I S. 2757) geändert worden ist.
47. Deutsche Stiftung Organtransplantation. *Nierentransplantation*. [cited 22. Februar 2018]; Available from: <https://www.dso.de/organspende-und-transplantation/transplantation/nierentransplantation.html>.
48. § 8 Gesetz über die Spende, Entnahme und Übertragung von Organen und Geweben (Transplantationsgesetz - TPG) in der Fassung der Bekanntmachung vom 4. September 2007 (BGBl. I S. 2206), das zuletzt durch Artikel 2 des Gesetzes vom 18. Juli 2017 (BGBl. I S. 2757) geändert worden ist.
49. Beecken, W.-D., *Nierenerkrankungen: Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie; mit 94 Tabellen*. 2003: Schattauer Verlag.
50. Bhowmik, D.M., et al., *The evolution of the Banff classification schema for diagnosing renal allograft rejection and its implications for clinicians*. Indian journal of nephrology, 2010. **20**(1): p. 2-8.
51. Solez, K., et al., *International standardization of criteria for the histologic diagnosis of renal allograft rejection: the Banff working classification of kidney transplant pathology*. Kidney Int, 1993. **44**(2): p. 411-22.
52. Haas, M., et al., *The Banff 2017 Kidney Meeting Report: Revised diagnostic criteria for chronic active T cell-mediated rejection, antibody-mediated rejection, and prospects for integrative endpoints for next-generation clinical trials*. Am J Transplant, 2018. **18**(2): p. 293-307.
53. Meier-Kriesche, H.U., et al., *Lack of improvement in renal allograft survival despite a marked decrease in acute rejection rates over the most recent era*. Am J Transplant, 2004. **4**(3): p. 378-83.
54. Eurotransplant International Foundation. *Statistical Report 2017*. [cited 3. März 2019]; Available from: <https://www.eurotransplant.org/cms/index.php?page=sr2017>.
55. Wong, G. and J.R. Chapman, *Cancers after renal transplantation*. Transplantation Reviews, 2008. **22**(2): p. 141-149.
56. Boots, J.M.M., M.H.L. Christiaans, and J.P. van Hooff, *Effect of Immunosuppressive Agents on Long-Term Survival of Renal Transplant Recipients*. Drugs, 2004. **64**(18): p. 2047-2073.
57. Ponticelli, C. and P. Passerini, *Gastrointestinal complications in renal transplant recipients*. Transplant International, 2005. **18**(6): p. 643-650.
58. Naesens, M., D.R. Kuypers, and M. Sarwal, *Calcineurin inhibitor nephrotoxicity*. Clin J Am Soc Nephrol, 2009. **4**(2): p. 481-508.
59. Marcen, R., *Immunosuppressive drugs in kidney transplantation: impact on patient survival, and incidence of cardiovascular disease, malignancy and infection*. Drugs, 2009. **69**(16): p. 2227-43.
60. Naesens, M., et al., *Balancing Efficacy and Toxicity of Kidney Transplant Immunosuppression*. Transplantation Proceedings, 2009. **41**(8): p. 3393-3395.
61. Uchida, J., T. Iwai, and T. Nakatani, *Introduction of everolimus in kidney transplant recipients at a late posttransplant stage*. World J Transplant, 2018. **8**(5): p. 150-155.
62. Kauffman, H.M., et al., *Maintenance immunosuppression with target-of-rapamycin inhibitors is associated with a reduced incidence of de novo malignancies*. Transplantation, 2005. **80**(7): p. 883-9.
63. Campistol, J.M., et al., *Use of proliferation signal inhibitors in the management of post-transplant malignancies--clinical guidance*. Nephrol Dial Transplant, 2007. **22 Suppl 1**: p. i36-41.
64. Pascual, J., et al., *Everolimus with Reduced Calcineurin Inhibitor Exposure in Renal Transplantation*. J Am Soc Nephrol, 2018. **29**(7): p. 1979-1991.
65. de Fijter, J.W., et al., *Early Conversion From Calcineurin Inhibitor- to Everolimus-Based Therapy Following Kidney Transplantation: Results of the Randomized ELEVATE Trial*. American Journal of Transplantation, 2017. **17**(7): p. 1853-1867.

66. van Rooijen, J.H., et al., *LONG-TERM GRAFT SURVIVAL AFTER UROLOGICAL COMPLICATIONS OF 695 KIDNEY TRANSPLANTATIONS*. The Journal of Urology, 2001. **165**(6, Part 1): p. 1884-1887.
67. Dols, L.F.C., et al., *Use of Stenting in Living Donor Kidney Transplantation: Does It Reduce Vesicoureteral Complications?* Transplantation Proceedings, 2011. **43**(5): p. 1623-1626.
68. Slaght, I.K.B., et al., *Independent Risk Factors for Urological Complications after Deceased Donor Kidney Transplantation*. PLOS ONE, 2014. **9**(3): p. e91211.
69. Krajewski, W., et al., *Urological complications after renal transplantation – a single centre experience*. Central European Journal of Urology, 2016. **69**(3): p. 306-311.
70. Shoskes, D.A., et al., *Urological Complications in 1,000 Consecutive Renal Transplant Recipients*. The Journal of Urology, 1995. **153**(1): p. 18-21.
71. Dinckan, A., et al., *Early and late urological complications corrected surgically following renal transplantation*. Transpl Int, 2007. **20**(8): p. 702-7.
72. Ranghino, A., et al., *Lymphatic disorders after renal transplantation: new insights for an old complication*. Clin Kidney J, 2015. **8**(5): p. 615-22.
73. Zietek, Z., et al., *Lymphocele after kidney transplantation*. Transplant Proc, 2007. **39**(9): p. 2744-7.
74. Lucewicz, A., et al., *Management of Primary Symptomatic Lymphocele After Kidney Transplantation: A Systematic Review*. Transplantation, 2011. **92**(6): p. 663-673.
75. Alangaden, G.J., et al., *Infectious complications after kidney transplantation: current epidemiology and associated risk factors*. Clin Transplant, 2006. **20**(4): p. 401-9.
76. Dantas, S.R.P.E., et al., *Nosocomial infections in renal transplant patients: risk factors and treatment implications associated with urinary tract and surgical site infections*. Journal of Hospital Infection, 2006. **63**(2): p. 117-123.
77. Snyder, J.J., et al., *Rates of first infection following kidney transplant in the United States*. Kidney International. **75**(3): p. 317-326.
78. Graversen, M.E., et al., *Risk and outcome of pyelonephritis among renal transplant recipients*. BMC Infectious Diseases, 2016. **16**: p. 264.
79. Chuang, P., C.R. Parikh, and A. Langone, *Urinary tract infections after renal transplantation: a retrospective review at two US transplant centers*. Clinical Transplantation, 2005. **19**(2): p. 230-235.
80. Memikoğlu, K.O., et al., *Urinary Tract Infections Following Renal Transplantation: A Single-Center Experience*. Transplantation Proceedings, 2007. **39**(10): p. 3131-3134.
81. Goya, N., et al., *Prevalence of urinary tract infection during outpatient follow-up after renal transplantation*. Infection, 1997. **25**(2): p. 101-5.
82. Adamska, Z., et al., *Bacterial Infections in Renal Transplant Recipients*. Transplantation Proceedings, 2015. **47**(6): p. 1808-1812.
83. Müller, M., *Chirurgie für Studium und Praxis : unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges und der mündlichen Examina in den Ärztlichen Prüfungen*. 12. Aufl. ed. 2014, Breisach am Rhein.
84. Gentil Govantes, M.A., et al., *Trends in Kidney Transplantation Outcome: The Andalusian Kidney Transplant Registry, 1984–2007*. Transplantation Proceedings, 2009. **41**(5): p. 1583-1585.
85. Noppakun, K., et al., *A 25-year experience of kidney transplantation in Thailand: Report from the Thai Transplant Registry*. Nephrology, 2015. **20**(3): p. 177-183.
86. Andreoni, K.A., et al., *Kidney and pancreas transplantation in the United States, 1996-2005*. Am J Transplant, 2007. **7**(5 Pt 2): p. 1359-75.
87. Nizic-Kos, T., A. Ponikvar, and J. Buturovic-Ponikvar, *Reasons for refusing kidney transplantation among chronic dialysis patients*. Ther Apher Dial, 2013. **17**(4): p. 419-24.
88. Buldukoglu, K., et al., *Recipients' Perceptions of Their Transplanted Kidneys*. Transplantation, 2005. **80**(4): p. 471-476.
89. Purnell, T.S., et al., *Comparison of life participation activities among adults treated by hemodialysis, peritoneal dialysis, and kidney transplantation: a systematic review*. Am J Kidney Dis, 2013. **62**(5): p. 953-73.

90. Subramanian, L., et al., *Coping with kidney disease - qualitative findings from the Empowering Patients on Choices for Renal Replacement Therapy (EPOCH-RRT) study*. BMC Nephrol, 2017. **18**(1): p. 119.
91. Fujisawa, M., et al., *Assessment of health-related quality of life in renal transplant and hemodialysis patients using the SF-36 health survey*. Urology, 2000. **56**(2): p. 201-6.
92. Jeon, H.J., et al., *Outcomes of dialysis and the transplantation options for patients with diabetic end-stage renal disease in Korea*. Clinical Transplantation, 2016. **30**(5): p. 534-544.
93. Tonelli, M., et al., *Systematic Review: Kidney Transplantation Compared With Dialysis in Clinically Relevant Outcomes*. American Journal of Transplantation, 2011. **11**(10): p. 2093-2109.
94. Young, E.W., et al., *Predictors and consequences of altered mineral metabolism: The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study*. Kidney International, 2005. **67**(3): p. 1179-1187.
95. Raggi, P., et al., *Cardiac calcification in adult hemodialysis patients: A link between end-stage renal disease and cardiovascular disease?* Journal of the American College of Cardiology, 2002. **39**(4): p. 695-701.
96. Ganesh, S.K., et al., *Association of elevated serum PO(4), Ca x PO(4) product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients*. J Am Soc Nephrol, 2001. **12**(10): p. 2131-8.
97. Eurotransplant International Foundation. *Über Eurotransplant*. [cited 23. April 2020]; Available from: <https://www.eurotransplant.org/patients/deutschland/>.
98. Ton van Helvoort, M.B., Gusta Winnubst, et al., *History Eurotransplant, 1967 - 2017*. 2017: p. 36.
99. C.M.Tieken, *Eurotransplant Manual, Chapter 4: Kidney (ETKAS and ESP)*. 2017. **6.1**: p. 1 - 25.
100. Meier-Kriesche, H.-U., et al., *Effect of waiting time on renal transplant outcome*. Kidney International, 2000. **58**(3): p. 1311-1317.
101. Cohen, B., et al., *Expanding the donor pool to increase renal transplantation*. Nephrol Dial Transplant, 2005. **20**(1): p. 34-41.
102. Smits, J.M., et al., *Analysis of the renal transplant waiting list: application of a parametric competing risk method*. Transplantation, 1998. **66**(9): p. 1146-53.
103. Giessing, M., et al., *Nierenspende und Nierentransplantation im Alter*. Der Urologe, Ausgabe A, 2004. **43**(8): p. 947-954.
104. Wyner, L.M., et al., *Use of kidneys from older cadaver donors for renal transplantation*. Urology, 1993. **41**(2): p. 107-10.
105. Alexander, J.W., L.E. Bennett, and T.J. Breen, *Effect of donor age on outcome of kidney transplantation. A two-year analysis of transplants reported to the United Network for Organ Sharing Registry*. Transplantation, 1994. **57**(6): p. 871-6.
106. Roodnat, J.I., et al., *The impact of donor age on renal graft survival*. Transplant Proc, 2000. **32**(1): p. 136-8.
107. Smits, J.M., et al., *Evaluation of the Eurotransplant Senior Program. The results of the first year*. Am J Transplant, 2002. **2**(7): p. 664-70.
108. Eurotransplant International Foundation, *Deceased donors used in 2016, by donor country, by organ, by age*, in *Statistic Report Library*. 2017.
109. Eurotransplant International Foundation, *Deceased donors used in 2015, by donor country, by organ, by age*, in *Statistic Report Library*. 2017.
110. Eurotransplant International Foundation, *Deceased donors used in 2014, by donor country, by organ, by age*, in *Statistic Report Library*. 2017.
111. Eurotransplant International Foundation, *Deceased donors uses, by year, by donor country*, in *Statistic Report Library*. 2020.
112. Eurotransplant International Foundation, *Deceased donors used in Eurotransplant, by year, by donor country*, in *Statistic Report Library*. 2020.
113. Caille-Brillet, A.-L., Schielke, C. K. M., Stander, V., *Bericht zur Repräsentativstudie 2016 „Wissen, Einstellung und Verhalten der Allgemeinbevölkerung zur Organ- und*

- Gewebespende“. *BZgA-Forschungsbericht*. 2017, Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung: Köln.
114. Deutscher Bundestag, *Bericht der Bundesregierung über den Fortgang der eingeleiteten Reformprozesse, mögliche Missstände und sonstige aktuelle Entwicklungen in der Transplantationsmedizin*. BT-Drs. 18/3566 vom 12. Dezember 2014.
 115. Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung, *"Das trägt man heute: den Organspendeausweis" - Start der neuen Kampagne zur Organspende*. 2013: Berlin.
 116. § 2 Gesetz über die Spende, Entnahme und Übertragung von Organen und Geweben (*Transplantationsgesetz - TPG*) in der Fassung der Bekanntmachung vom 4. September 2007 (BGBl. I S. 2206), das zuletzt durch Artikel 2 des Gesetzes vom 18. Juli 2017 (BGBl. I S. 2757) geändert worden ist.
 117. Bundesministerium für Gesundheit. *Neue Informationskampagne zur Organspende*. 27.10.2016 [cited 04. Mai 2020]; Available from: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/ministerium/meldungen/2016/neue-infokampagne-organspende.html>.
 118. Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung, *„Wissen, Einstellung und Verhalten der Allgemeinbevölkerung (14 bis 75 Jahre) zur Organ- und Gewebespende“* 2018: Köln.
 119. Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung, *Repräsentativbefragung: Wissen, Einstellung und Verhalten der Allgemeinbevölkerung zur Organspende (Auszug)*. 2010: Köln.
 120. Deutsche Stiftung Organtransplantation, *Wieder mehr Organspender in 2018, in Deutsche Stiftung Organtransplantation (DSO): 2019 bringt neue Chancen für die Organspende*. 2019: Frankfurt am Main.
 121. Seelos, H.J., et al., *Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie*. 1997: De Gruyter.
 122. Gonzalez-Martinez, F., et al., *1993 Renal Transplantation Annual Data Report: Dialysis and Renal Transplantation Register of the Latin American Society of Nephrology and Hypertension*. *Transplant Proc*, 1997. **29**(1-2): p. 257-60.
 123. Ahn, C., et al., *Initial Report of the Korean Organ Transplant Registry: The First Report of National Kidney Transplantation Data*. *Transplantation Proceedings*, 2014. **46**(2): p. 425-430.
 124. Heidelberg University Institute of Immunology. *Collaborative Transplant Study*. 01. Februar 2019 [cited 28. Februar 2019]; Available from: <http://www.ctstransplant.org/>.
 125. BT- Drs. 18/8209, *Drucksache des Deutschen Bundestages 18/8209 vom 25.04.2016: Entwurf eines Gesetzes zur Errichtung eines Transplantationsregisters*.
 126. World Health Organization. *Body mass index - BMI*. [cited 11. April 2020]; Available from: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>.
 127. Weissenbacher, A., et al., *The faster the better: anastomosis time influences patient survival after deceased donor kidney transplantation*. *Transplant International*, 2015. **28**(5): p. 535-543.
 128. Arias-Cabrales, C., et al., *Usefulness of the KDPI in Spain: A comparison with donor age and definition of standard/expanded criteria donor*. *Nefrología*, 2018. **38**(5): p. 503-513.
 129. Vinson, A.J., et al., *Factors Associated With Prolonged Warm Ischemia Time Among Deceased Donor Kidney Transplant Recipients*. *Transplantation direct*, 2018. **4**(5): p. e342-e342.
 130. Deutsche Stiftung Organtransplantation, *Jahresbericht 2018: Organspende und Transplantation in Deutschland*. 2019: Frankfurt am Main.
 131. Asderakis, A., et al., *Effect of cold ischemic time and HLA matching in kidneys coming from "young" and "old" donors: do not leave for tomorrow what you can do tonight*. *Transplantation*, 2001. **72**(4): p. 674-8.
 132. Veroux, M., et al., *Age is an important predictor of kidney transplantation outcome*. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2011. **27**(4): p. 1663-1671.

133. Gumber, M.R., et al., *Deceased donor organ transplantation: A single center experience*. Indian J Nephrol, 2011. **21**(3): p. 182-5.
134. Deutsche Stiftung Organtransplantation, *Grafiken zum Tätigkeitsbericht 2018*. 2019: Frankfurt am Main.
135. Bueti, J., et al., *Effect of Time on Dialysis and Renal Transplantation on Endothelial Function: A Longitudinal Analysis*. Transplantation, 2014. **98**(10): p. 1060-1068.
136. Salahudeen, A.K., N. Haider, and W. May, *Cold ischemia and the reduced long-term survival of cadaveric renal allografts*. Kidney International, 2004. **65**(2): p. 713-718.
137. Weissenbacher, A., et al., *Recipient and donor body mass index as important risk factors for delayed kidney graft function*. Transplantation, 2012. **93**(5): p. 524-9.
138. Samhan, M., et al., *Urologic complications after renal transplantation*. Transplant Proc, 2005. **37**(7): p. 3075-6.
139. Koçak, T., et al., *Urological and Surgical Complications in 362 Consecutive Living Related Donor Kidney Transplantations*. Urologia Internationalis, 2004. **72**(3): p. 252-256.
140. de Carvalho, J.F., et al., *Male gender results in more severe lupus nephritis*. Rheumatol Int, 2010. **30**(10): p. 1311-5.
141. Rivera, F., J.M. Lopez-Gomez, and R. Perez-Garcia, *Frequency of renal pathology in Spain 1994-1999*. Nephrol Dial Transplant, 2002. **17**(9): p. 1594-602.
142. Muthu, V., et al., *Clinicopathological Spectrum of Glomerular Diseases in Adolescents: A Single-center Experience over 4 Years*. Indian J Nephrol, 2018. **28**(1): p. 15-20.
143. Swaminathan, S., et al., *Changing incidence of glomerular disease in Olmsted County, Minnesota: a 30-year renal biopsy study*. Clin J Am Soc Nephrol, 2006. **1**(3): p. 483-7.
144. Rychlik, I., et al., *The Czech registry of renal biopsies. Occurrence of renal diseases in the years 1994-2000*. Nephrol Dial Transplant, 2004. **19**(12): p. 3040-9.
145. Schena, F.P., *Survey of the Italian Registry of Renal Biopsies. Frequency of the renal diseases for 7 consecutive years. The Italian Group of Renal Immunopathology*. Nephrol Dial Transplant, 1997. **12**(3): p. 418-26.
146. Naumovic, R., et al., *Renal biopsy registry from a single centre in Serbia: 20 years of experience*. Nephrol Dial Transplant, 2009. **24**(3): p. 877-85.
147. Zaza, G., P. Bernich, and A. Lupo, *Incidence of primary glomerulonephritis in a large North-Eastern Italian area: a 13-year renal biopsy study*. Nephrol Dial Transplant, 2013. **28**(2): p. 367-72.
148. Silbiger, S. and J. Neugarten, *Gender and human chronic renal disease*. Gender Medicine, 2008. **5**: p. S3-S10.
149. Kasimay, O., et al., *Estrogen protects against oxidative multiorgan damage in rats with chronic renal failure*. Ren Fail, 2009. **31**(8): p. 711-25.
150. Zeier, M., U. Gafter, and E. Ritz, *Renal function and renal disease in males or females--vive la petite difference*. Nephrol Dial Transplant, 1998. **13**(9): p. 2195-8.
151. Gabow, P.A., et al., *Factors affecting the progression of renal disease in autosomal-dominant polycystic kidney disease*. Kidney Int, 1992. **41**(5): p. 1311-9.
152. Jafar, T.H., et al., *The rate of progression of renal disease may not be slower in women compared with men: a patient-level meta-analysis*. Nephrol Dial Transplant, 2003. **18**(10): p. 2047-53.
153. Neugarten, J., A. Acharya, and S.R. Silbiger, *Effect of gender on the progression of nondiabetic renal disease: a meta-analysis*. J Am Soc Nephrol, 2000. **11**(2): p. 319-29.
154. Cosio, F.G., et al., *Patient survival after renal transplantation: I. The impact of dialysis pre-transplant*. Kidney International, 1998. **53**(3): p. 767-772.
155. Goldfarb-Rumyantzev, A., et al., *Duration of end-stage renal disease and kidney transplant outcome*. Nephrol Dial Transplant, 2005. **20**(1): p. 167-75.
156. Matesanz, R., *Factors influencing the adaptation of the Spanish Model of organ donation*. Transpl Int, 2003. **16**(10): p. 736-41.

157. Matesanz, R. and B. Miranda, *A decade of continuous improvement in cadaveric organ donation: The Spanish model*. Journal of nephrology, 2002. **15**: p. 22-8.
158. Saudan, P., et al., *Quality of care and survival of haemodialysed patients in western Switzerland*. Nephrology Dialysis Transplantation, 2007. **23**(6): p. 1975-1981.
159. Plantinga, L.C., et al., *Attainment of clinical performance targets and improvement in clinical outcomes and resource use in hemodialysis care: a prospective cohort study*. BMC Health Serv Res, 2007. **7**: p. 5.
160. Rocco, M.V., et al., *Relationship between clinical performance measures and outcomes among patients receiving long-term hemodialysis*. Ann Intern Med, 2006. **145**(7): p. 512-9.
161. Deutsche Stiftung Organtransplantation, *Grafiken zum Tätigkeitsbericht 2016*. 2017: Frankfurt am Main.
162. Goto, N., et al., *Association of Dialysis Duration with Outcomes after Transplantation in a Japanese Cohort*. Clinical Journal of the American Society of Nephrology, 2016. **11**(3): p. 497-504.
163. Akabayashi, A., et al., *Twenty Years After Enactment of the Organ Transplant Law in Japan: Why Are There Still So Few Deceased Donors?* Transplantation Proceedings, 2018. **50**(5): p. 1209-1219.
164. Shepherd, L., R.E. O'Carroll, and E. Ferguson, *An international comparison of deceased and living organ donation/transplant rates in opt-in and opt-out systems: a panel study*. BMC Medicine, 2014. **12**(1): p. 131.
165. Schienkiewitz, A., et al., *Übergewicht und Adipositas bei Erwachsenen in Deutschland*. 2017, Robert Koch-Institut, Epidemiologie und Gesundheitsberichterstattung.
166. Cannon, R.M., et al., *The impact of recipient obesity on outcomes after renal transplantation*. Ann Surg, 2013. **257**(5): p. 978-84.
167. Friedman, A.N., et al., *Demographics and trends in overweight and obesity in patients at time of kidney transplantation*. Am J Kidney Dis, 2003. **41**(2): p. 480-7.
168. Bamgbade, O.A., et al., *Postoperative Complications in Obese and Nonobese Patients*. World Journal of Surgery, 2007. **31**(3): p. 556-560.
169. Quintel, M., et al., *Atemwegsmanagement*, in *Die Intensivmedizin*, G. Marx, et al., Editors. 2015, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 319-338.
170. Casati, A. and M. Putzu, *Anesthesia in the obese patient: pharmacokinetic considerations*. J Clin Anesth, 2005. **17**(2): p. 134-45.
171. De Baerdemaeker, L.E., E.P. Mortier, and M.M. Struys, *Pharmacokinetics in obese patients*. Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain, 2004. **4**(5): p. 152-155.
172. Holley, J.L., et al., *Obesity as a risk factor following cadaveric renal transplantation*. Transplantation, 1990. **49**(2): p. 387-9.
173. PASULKA, P.S., et al., *The Risks of Surgery in Obese Patients*. Annals of Internal Medicine, 1986. **104**(4): p. 540-546.
174. Fleischmann, E., et al., *Tissue oxygenation in obese and non-obese patients during laparoscopy*. Obes Surg, 2005. **15**(6): p. 813-9.
175. Kabon, B., et al., *Obesity decreases perioperative tissue oxygenation*. Anesthesiology, 2004. **100**(2): p. 274-80.
176. Hill, C.J., et al., *Recipient obesity and outcomes after kidney transplantation: a systematic review and meta-analysis*. Nephrol Dial Transplant, 2015. **30**(8): p. 1403-11.
177. Lafranca, J.A., et al., *Body mass index and outcome in renal transplant recipients: a systematic review and meta-analysis*. BMC Med, 2015. **13**: p. 111.
178. Cacciola, R.A., et al., *Effect of degree of obesity on renal transplant outcome*. Transplant Proc, 2008. **40**(10): p. 3408-12.
179. Meier-Kriesche, H.U., et al., *Gender differences in the risk for chronic renal allograft failure*. Transplantation, 2001. **71**(3): p. 429-32.
180. Chen, P.-D., et al., *Gender differences in renal transplant graft survival*. Journal of the Formosan Medical Association, 2013. **112**(12): p. 783-788.

181. Øien, C.M., et al., *Gender-associated risk factors for cardiac end points and total mortality after renal transplantation: post hoc analysis of the ALERT study*. Clinical Transplantation, 2006. **20**(3): p. 374-382.
182. Bundesärztekammer, *Richtlinien zur Organtransplantation gemäß § 16 Transplantationsgesetz*. Dtsch Arztebl International, 2000. **97**(7): p. A-396.
183. Kayler, L.K., T.R. Srinivas, and J.D. Schold, *Influence of CIT-induced DGF on kidney transplant outcomes*. Am J Transplant, 2011. **11**(12): p. 2657-64.
184. Kayler, L.K., et al., *Impact of cold ischemia time on graft survival among ECD transplant recipients: a paired kidney analysis*. Am J Transplant, 2011. **11**(12): p. 2647-56.
185. Johnson, R.J., et al., *Factors influencing outcome after deceased heart beating donor kidney transplantation in the United Kingdom: an evidence base for a new national kidney allocation policy*. Transplantation, 2010. **89**(4): p. 379-86.
186. Roodnat, J.I., et al., *Ischemia times and donor serum creatinine in relation to renal graft failure*. Transplantation, 2003. **75**(6): p. 799-804.
187. Opelz, G. and B. Döhler, *Multicenter analysis of kidney preservation*. Transplantation, 2007. **83**(3): p. 247-53.
188. Hernández, D., et al., *Impact of cold ischemia time on renal allograft outcome using kidneys from young donors*. Transpl Int, 2008. **21**(10): p. 955-62.
189. van der Vliet, J.A., et al., *Influence of prolonged cold ischemia in renal transplantation*. Clinical transplantation, 2011. **25**(6): p. E612-E616.
190. Debout, A., et al., *Each additional hour of cold ischemia time significantly increases the risk of graft failure and mortality following renal transplantation*. Kidney International, 2015. **87**(2): p. 343-349.
191. Marzouk, K., et al., *The impact of vascular anastomosis time on early kidney transplant outcomes*. Transplant Res, 2013. **2**(1): p. 8.
192. Irish, W.D., et al., *A risk prediction model for delayed graft function in the current era of deceased donor renal transplantation*. Am J Transplant, 2010. **10**(10): p. 2279-86.
193. Tennankore, K.K., et al., *Prolonged warm ischemia time is associated with graft failure and mortality after kidney transplantation*. Kidney international, 2016. **89**(3): p. 648-658.
194. Hellegering, J., et al., *Deleterious Influence of Prolonged Warm Ischemia in Living Donor Kidney Transplantation*. Transplantation Proceedings, 2012. **44**(5): p. 1222-1226.
195. Meier-Kriesche, H.U. and B. Kaplan, *Waiting time on dialysis as the strongest modifiable risk factor for renal transplant outcomes: a paired donor kidney analysis*. Transplantation, 2002. **74**(10): p. 1377-81.
196. Ushigome, H., et al., *Kidney transplantation for patients on long-term hemodialysis*. Transplant Proc, 2008. **40**(7): p. 2297-8.
197. Bonner, K., et al., *Association of Dialysis Duration With Outcomes After Kidney Transplantation in the Setting of Long Cold Ischemia Time*. Transplant Direct, 2019. **5**(1): p. e413.
198. Kishikawa, H., et al., *Kidney transplantation in patients receiving dialysis treatment for more than 10 years*. Transplant Proc, 2006. **38**(10): p. 3445-7.
199. Vianello, A., et al., *Influence of length of time on dialysis before grafting on kidney transplant results*. Ren Fail, 1996. **18**(2): p. 279-92.
200. Aufhauser, D.D., Jr., et al., *Impact of prolonged dialysis prior to renal transplantation*. Clin Transplant, 2018. **32**(6): p. e13260.
201. Zuhair, M., et al., *Estimation of the worldwide seroprevalence of cytomegalovirus: A systematic review and meta-analysis*. Reviews in Medical Virology, 2019. **29**(3): p. e2034.
202. Robert Koch Institut. *Zytomegalievirus-Infektion*. RKI-Ratgeber 20.01.2014 [cited 4. April 2020]; Available from: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Zytomegalievirus.

203. Lachmann, R., et al., *Cytomegalovirus (CMV) seroprevalence in the adult population of Germany*. PloS one, 2018. **13**(7): p. e0200267-e0200267.
204. Brennan, D.C., *Cytomegalovirus in renal transplantation*. J Am Soc Nephrol, 2001. **12**(4): p. 848-55.
205. Schnitzler, M.A., et al., *The Association of Cytomegalovirus Sero-Pairing with Outcomes and Costs Following Cadaveric Renal Transplantation Prior to the Introduction of Oral Ganciclovir CMV Prophylaxis*. American Journal of Transplantation, 2003. **3**(4): p. 445-451.
206. McCarthy, J.M., et al., *The cost impact of cytomegalovirus disease in renal transplant recipients*. Transplantation, 1993. **55**(6): p. 1277-82.
207. Hellemans, R., et al., *Cost analysis in favor of a combined approach for cytomegalovirus after kidney transplantation: a single-center experience*. Transplant Infectious Disease, 2013. **15**(1): p. 70-78.
208. Buttigieg, J., et al., *Early urological complications after kidney transplantation: An overview*. World J Transplant, 2018. **8**(5): p. 142-149.
209. Jaskowski, A., et al., *Urological complications in 600 consecutive renal transplants*. BJS (British Journal of Surgery), 1987. **74**(10): p. 922-925.
210. Sansalone, C.V., et al., *Advantages of short-time ureteric stenting for prevention of urological complications in kidney transplantation: an 18-year experience*. Transplant Proc, 2005. **37**(6): p. 2511-5.
211. Dalgic, A., et al., *Urologic Complications in 1523 Renal Transplantations: The Baskent University Experience*. Transplantation Proceedings, 2006. **38**(2): p. 543-547.
212. Khairoun, M., et al., *Urological complications and their impact on survival after kidney transplantation from deceased cardiac death donors*. Transpl Int, 2009. **22**(2): p. 192-7.