

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik für Nephrologie der

Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. L. Christian Rump

**Nierentransplantationen bei über 60-jährigen Empfängern mit
unterschiedlicher Spenderauswahl – Langzeitergebnisse der
Universitätsklinik Düsseldorf**

Dissertation

zur Erlangung eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf

vorgelegt von

Martin Oels

2009

**Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf**

Gez.: Prof. Dr. med. J. Windolf (Dekan)

Referent: Professor Dr. med. B. Grabensee

Korreferent: Professor Dr. med. K. Grabitz

Nierentransplantationen bei über 60-jährigen Empfängern mit unterschiedlicher Spenderauswahl – Langzeitergebnisse der Universitätsklinik Düsseldorf

I. Einleitung.....	3
I.1. Prävalenz und Inzidenz der terminalen Niereninsuffizienz.....	3
I.2. Dialyse und Nierentransplantation bei älteren Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz	6
I.3. Verfahren zur Spenderauswahl.....	9
I.3.a. Eurotransplant Kidney Allocating System (ETKAS)	10
I.3.b. Eurotransplant Senior Programm (ESP)	11
I.3.c. Lebendspendertransplantation (LEB)	13
I.3.d. Fragestellung und Zielsetzung	14
II. Methoden	16
II.1. Datenerfassung	18
II.2. Datenanalyse und Statistik:	21
II.2.a. Gesamtdaten (Patienten ≥ 60 Jahre)	21
II.2.b. Einfluss von Empfänger- und Spenderalter	21
II.2.c. Einfluss des Body Mass Index bei Empfänger und Spender.....	22
II.2.d. Dialysedauer bis zur Transplantation.....	22
II.2.e. Koronare Herzkrankheit (KHK) beim Nierentransplantationsempfänger.....	22
II.2.f. Klinischer Verlauf nach Transplantation (Nierenfunktion, akutes Nierenversagen, Rejektionen, Infektionen, Posttransplantations-Diabetes Mellitus (PTDM), Operative Komplikationen).....	23
II.2.g. Analyse der Relevanz von kalter Ischämiezeit (KIZ) und HLA-Kompatibilität für den Transplantationsverlauf bei Partnernieren (Vergleich von Organempfängern <i>eines</i> Spenders)	25
II.2.h. Vergleich des Transplantationsverlaufes von Allokationen bei angepasstem Empfängeralter (≥ 64 Jahre)	25
III. Ergebnisse	27
III.1. Ergebnisse der Nierentransplantation bei Patienten ≥ 60 Jahre	27
III.1.a. Basisinformationen	27
III.1.b. ESP, ETKAS und Lebendspendertransplantationen (Patientenüberleben, Transplantatüberleben, Nierenfunktion und andere Transplantationsrelevante Daten)	34
III.2. Einfluss Empfängeralter und Spenderalter auf den Transplantationsverlauf.....	38
III.2.a. ESP	39
III.2.b. ETKAS	43
III.2.c. Lebendtransplantationen	47
III.3. Einfluss des Body Mass Index von Empfänger und Spender auf den Transplantationsverlauf.....	50
III.3.a. Empfänger BMI	51
III.3.b. Spender BMI.....	53
III.4. Dialysedauer bis zur Transplantation	56
III.5. Koronare Herzerkrankung bei Nierentransplantat-empfängern	57
III.6. Verlauf nach Transplantation.....	59

III.6.a. Akutes Nierenversagen nach Nierentransplantation (ANV)	59
III.6.b. Transplantatrejektionen	61
III.6.c. Infektionen nach Nierentransplantation	64
III.6.d. Posttransplant Diabetes Mellitus (PTDM)	66
III.6.e. Operative Komplikationen.....	68
III.7. Analyse der Relevanz von kalter Ischämiezeit (KIZ) und HLA-Kompatibilität für den Transplantationsverlauf bei Partnernieren (Vergleich von Organempfängern eines Spenders)	70
III.7.a. KIZ (Partnernieren)	70
III.7.b. HLA-Kompatibilität (Partnernieren)	72
III.8. Vergleich der Ergebnisse von Allokationen bei angepasstem Empfängeralter (≥64 Jahre)	74
IV. Diskussion	79
IV.1. Ergebnisse aller Patienten ≥60 Jahre	79
IV.1.a. Transplantatüberleben (TÜL)	81
IV.1.b. Patientenüberleben (PÜL)	83
IV.1.c. Transplantatfunktion im Verlauf	84
IV.2. Einfluss Empfängeralter und Spenderalter	85
IV.2.a. Empfängeralter.....	85
IV.2.b. Spenderalter	86
IV.3. Einfluss des Body Mass Index bei Empfängern und Spendern	87
IV.3.a. Empfänger BMI.....	88
IV.3.b. Spender BMI	89
IV.4. Dialysedauer bis zur Transplantation	90
IV.5. Koronare Herzkrankheit bei Transplantatempfängern.....	91
IV.6. Verlauf nach Transplantation	92
IV.6.a. Akutes Nierenversagen nach Nierentransplantation (ANV).....	92
IV.6.b. Transplantatrejektionen.....	93
IV.6.c. Infektionen nach Nierentransplantation.....	95
IV.6.d. Posttransplant Diabetes Mellitus (PTDM)	98
IV.6.e. Operative Komplikationen	98
IV.7. Analyse der Relevanz von kalter Ischämiezeit (KIZ) und HLA-Kompatibilität für den Transplantationsverlauf bei Partnernieren (Vergleich von Organempfängern eines Spenders)	100
IV.7.a. KIZ (Partnernieren).....	100
IV.7.b. HLA-Kompatibilität (Partnernieren)	101
IV.8. Vergleich der Ergebnisse von Allokationen bei angepasstem Empfängeralter (≥64 Jahre)	102
IV.9. Konsequenzen für die klinische Praxis	105
V. Zusammenfassung und Schlussfolgerungen.....	108
VI. Abkürzungsverzeichnis:.....	114
VII. Abbildungsverzeichnis.....	116
VIII. Literaturverzeichnis.....	119
IX. Danksagung.....	126
X. Lebenslauf.....	127

I. Einleitung

I.1. Prävalenz und Inzidenz der terminalen Niereninsuffizienz

Die Zahl der Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz hat in den letzten Jahren deutlich zugenommen. Im Jahr 2005 waren in Deutschland 87.151 Patienten für ein Nierenersatzverfahren gemeldet. Zehn Jahre zuvor waren es nur 54.656 Patienten (Frei und Schober-Halstenberg 2007; ERA/EDTA-Registry 2007). Dies entspricht einem Anstieg der Prävalenz um den Faktor 1,7. Die Inzidenz der terminal nierenkranken Patienten hat in den letzten Jahren, besonders in Europa aber auch in den USA, stetig zugenommen. 2006 war sie in den USA wieder leicht rückläufig, in Europa, vor allem Südeuropa, jedoch noch steigend (Jager 2007). 1995 betrug die Inzidenz in Deutschland 11.731 Patienten pro Jahr. Im Jahre 2005 lag sie mit 16.766 wesentlich höher (Frei und Schober-Halstenberg 2007; ERA/EDTA-Registry 2007).

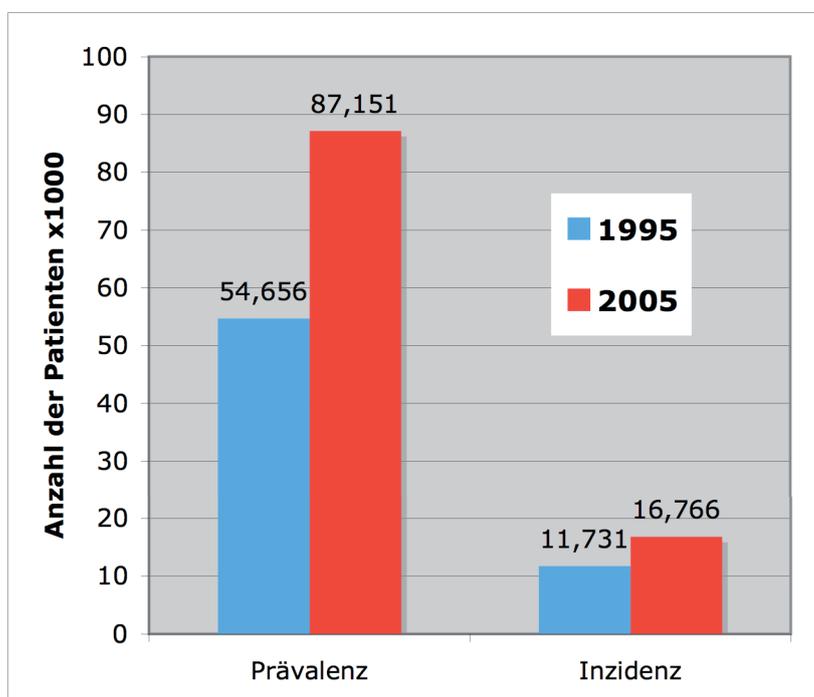


Abbildung 1: Prävalenz und Inzidenz der terminalen Niereninsuffizienz in Deutschland in den Jahren 1995 und 2005

Diese Entwicklung ist nicht allein durch den demographischen Zuwachs zu erklären (s. Abb. I.1.b). Die Zunahme der Patienten ist vor allem durch einen Zuwachs an älteren Patienten und einer höheren Altersgrenze für den Dialysebeginn bedingt (Braun 1994; Haub 1994; Frei und Schober-Halstenberg 2007).

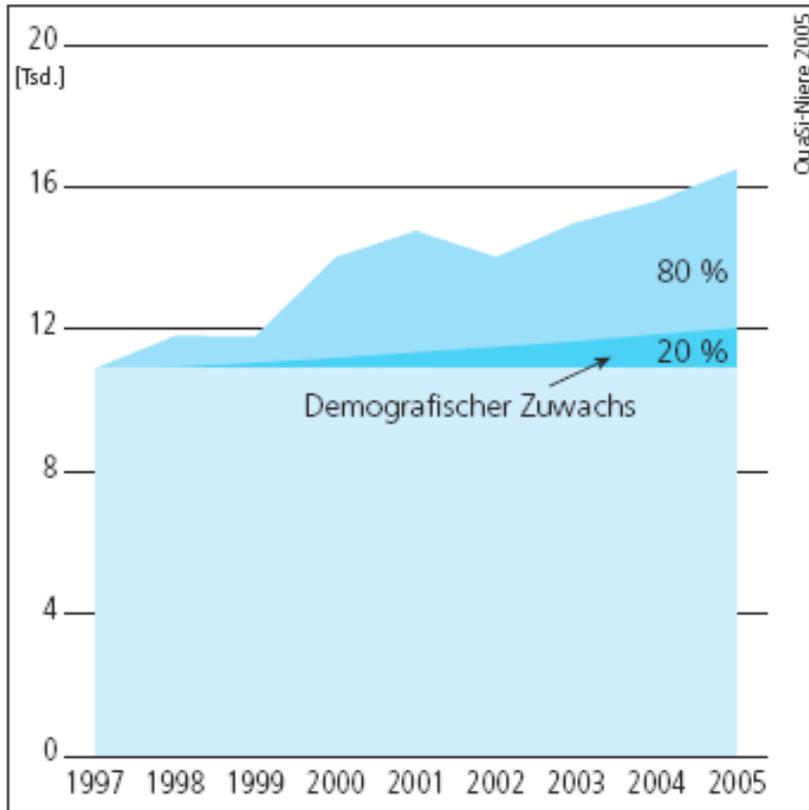


Abbildung 2: Inzidenz der Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz von 1997 bis 2005; der Anstieg der Inzidenz ist nur zu 20% durch demographischen Wandel zu erklären (Quelle: Quasi Niere 2005/2006)

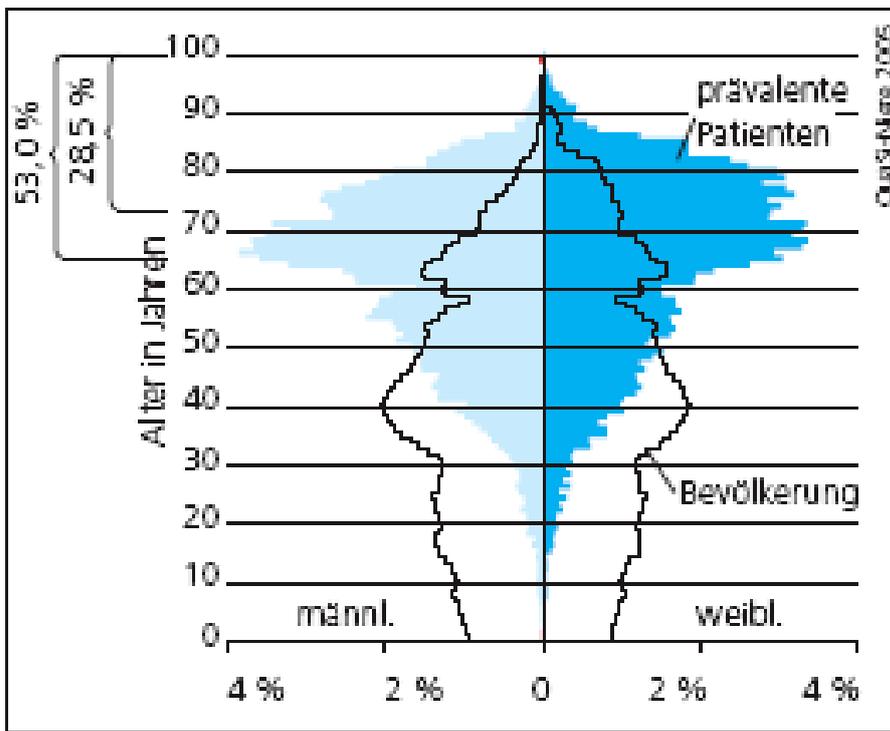


Abbildung 3: Alterspyramide der am 31.12.05 lebenden Patienten in Nierenersatztherapie (Prävalenz) und der Gesamtbevölkerung (Quelle: Quasi Niere 2005/2006)

Das mittlere Alter der Patienten stieg in den letzten zehn Jahren von 59 auf 62,5 Jahre. Ursächlich für die Niereninsuffizienz sind derzeit vor allem Diabetes mellitus und vaskuläre Erkrankungen (de Francisco and Pinera 2006, Frei und Schober-Halstenberg 2007), die bekannterweise erst nach einer gewissen Krankheitsdauer zu terminaler Niereninsuffizienz führen.

Auffällig ist eine deutliche Zunahme der Inzidenz über 65 jähriger Patienten, während bei den anderen Altersgruppen teilweise sogar ein Rückgang der Inzidenz vorliegt (Frei und Schober-Halstenberg 2007, de Francisco and Pinera 2006; Wolters, Schmidt-Traub et al. 2006). Das mittlere Alter inzidenter Patienten ist mit 66,9 Jahren deutlich gestiegen.

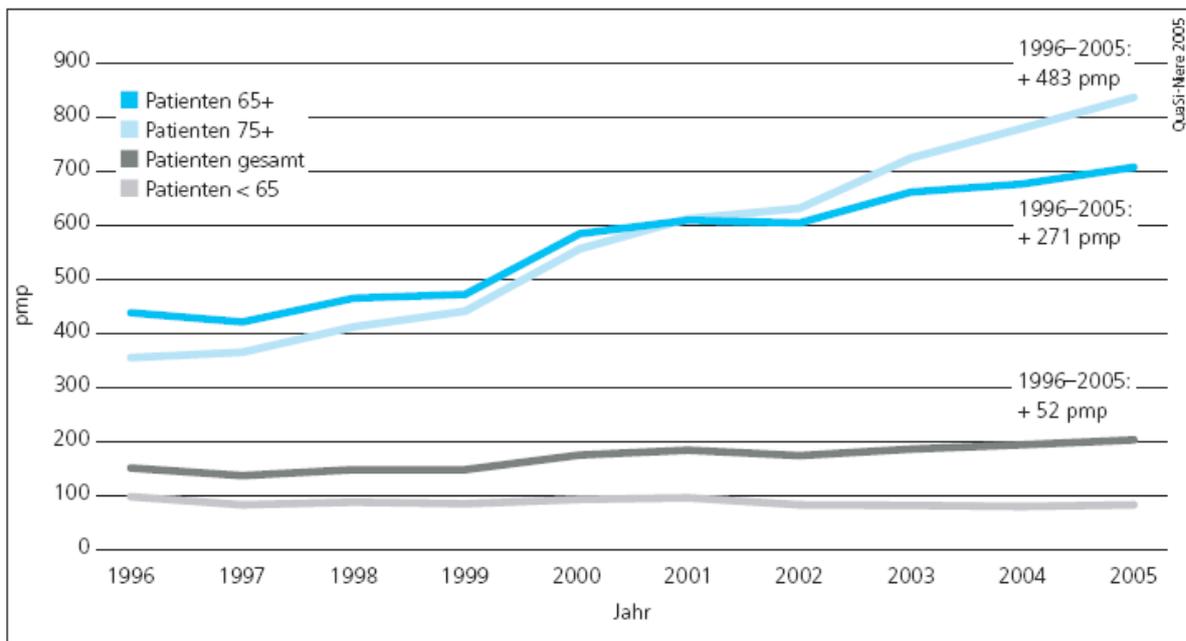


Abbildung 4: Inzidenz der terminalen Niereninsuffizienz für verschiedene Altersgruppen zwischen 1996 und 2005 mit deutlichem Anstieg für alle über 65-jährigen (Quelle: Quasi Niere 2005/2006)

Somit ist die Therapie älterer Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz zunehmend bedeutsam und wird voraussichtlich in Zukunft eine noch größere Rolle spielen. Insbesondere im Hinblick auf die dem Gesundheitswesen durch Nierenersatzverfahren anfallenden Kosten muss diese Dynamik berücksichtigt werden.

1.2. Dialyse und Nierentransplantation bei älteren Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

Grundsätzlich stehen mehrere Formen der Nierenersatztherapien zur Verfügung. Als chronische Therapiemöglichkeiten kommen die Hämodialyse, die Peritonealdialyse und die Nierentransplantation in Frage.

Vielfach wurde ein deutlicher Gewinn an Lebensqualität für die Patienten durch eine Transplantation gezeigt (Karlberg 1992; Laupacis, Keown et al. 1996; Rudge 2005). Dieser entsteht hauptsächlich durch die vermehrte Mobilität und Flexibilität mit der Möglichkeit, wieder einen Beruf auszuüben oder zu reisen. Die Dialysetherapie stellt zudem eine Belastung für die Patienten dar, die teilweise zu schweren körperlichen Beschwerden und

einer Immobilisierung am Tag der Dialysetherapie führt. Ursächlich sind vor allem die intravasalen Volumenschwankungen, die durch das extrakorporale Prinzip der Hämodialyse und durch den Volumenentzug auftreten. Grundsätzlich ist die Dialysetherapie nur bedingt als Nierenersatz geeignet, da sie weder einen Regelkreislauf darstellt, noch die endokrinen Funktionen der Niere übernehmen kann.

Neben den dargestellten Faktoren mit Einfluss auf die Lebensqualität wurde auch ein Überlebensvorteil transplantierter Patienten gegenüber Dialysepatienten nachgewiesen. Dies wurde explizit auch für die Transplantation älterer Patienten untersucht, wobei sich in frühen Untersuchungen im Vergleich mit Dialysepatienten kein Überlebensvorteil zeigte (Becker, Ismail et al. 1996). In neueren Untersuchungen, die Transplantierte mit gleichaltrigen Dialysepatienten verglichen, die auf der Warteliste zur Transplantation standen, zeigte sich auch für ältere Patienten ein deutlicher Vorteil zugunsten transplantierter Patienten (Wolfe, Ashby et al. 1999; Schaubel, Desmeules et al. 1995; Bonal, Cleries et al. 1997; Foley, Parfrey et al. 1998; Segoloni, Messina et al. 1998; Ojo, Hanson et al. 2000; Meier-Kriesche and Kaplan 2002; Helena Moisés Mendonçaa, Marlene Antônia dos Reisb et al. 2007).

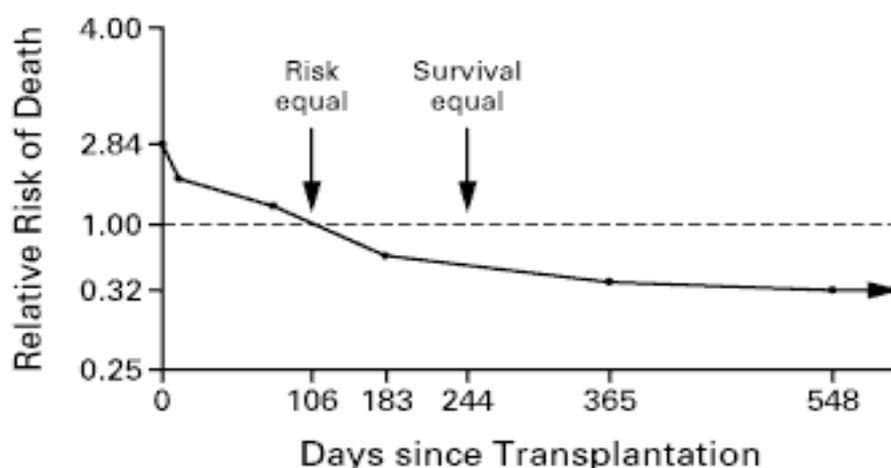


Abbildung 5: Relatives Risiko für Tod nach Nierentransplantation im Vergleich zu Dialysepatienten; zunächst höheres Risiko der transplantierten Patienten, ab 106 Tage nach Tx geringeres Risiko; gleiche Überlebensrate nach 244 Tagen (Wolfe et al. 1999, Vergleich von 23.275 ersttransplantierten Patienten mit 46.164 Patienten auf der Warteliste 1991-1997 in USA)

Die Mortalität unmittelbar nach Transplantation zeigte sich aufgrund des operativen Eingriffes erwartungsgemäß erhöht. Wolfe et al. zeigten jedoch in ihrer Arbeit 1999 bereits 106 Tage nach Transplantation eine gleiche Mortalitätsrate beider Gruppen und nach 244 Tagen eine niedrigere Gesamtmortalität der Transplantierten (Wolfe, Ashby et al. 1999). Dieser Vorteil bestand in allen Altersgruppen.

Alter (Jahre)	relatives Risiko für Tod (18 Monate nach TX)	Lebenserwartung ohne TX (Jahre)	Lebenserwartung mit TX (Jahre)
gesamt	0,32	10	20
0-19	0,33	26	39
20-39	0,24	14	31
40-59	0,33	11	21
60-74	0,39	6	10

Tabelle 1: Relatives Risiko für Tod nach Nierentransplantation im Vergleich zu Dialysepatienten; noch zu erwartendes Überleben in Jahren (Wolfe et al. 1999, Vergleich von 23.275 ersttransplantierten Patienten mit 46.164 Patienten auf der Warteliste 1991-1997 in USA)

Seit längerem sind bereits die geringeren Kosten der Nierentransplantation gegenüber den anderen Verfahren bekannt (Karlberg 1992; Cogny-Van Weydevelt, Ngohou et al. 1996; Laupacis, Keown et al. 1996; de Wit, Ramsteijn et al. 1998; Rebecca 1999; Rudge 2005). Neben den initial höheren Kosten für die Transplantationsvorbereitungen und den Eingriff an sich, sind im Verlauf vor allem die Kosten für die Immunsuppressiva und die Kontrolluntersuchungen den Kosten der Dialysetherapie gegenüberzustellen. In neueren Untersuchungen wird ein Kostenvorteil bereits 1,7 Jahre nach Transplantation beschrieben (Rebecca 1999).

Somit ist die Nierentransplantation auch für die älteren Patienten sowohl aus medizinischen als auch aus ökonomischen Gründen sinnvoll.

Aufgrund des Missverhältnisses zwischen Organangebot und potentiellen Empfängern besteht eine Warteliste zur Nierentransplantation. Die Zahl der Patienten auf der Warteliste für eine Nierentransplantation nahm in den letzten Jahren stetig zu. In Deutschland wurden 2005 bei 2.730 Neuanmeldungen insgesamt 2.712 Transplantationen durchgeführt. Ende

des Jahres 2005 standen 8.853 Patienten auf der Warteliste, im Jahr 1995 waren es noch 7.673 Patienten. Die mittlere Wartezeit nach Aufnahme auf die Liste betrug 40 Monate, das mittlere Alter bei Transplantation betrug 50 Jahre (Frei und Schober-Halstenberg 2007).

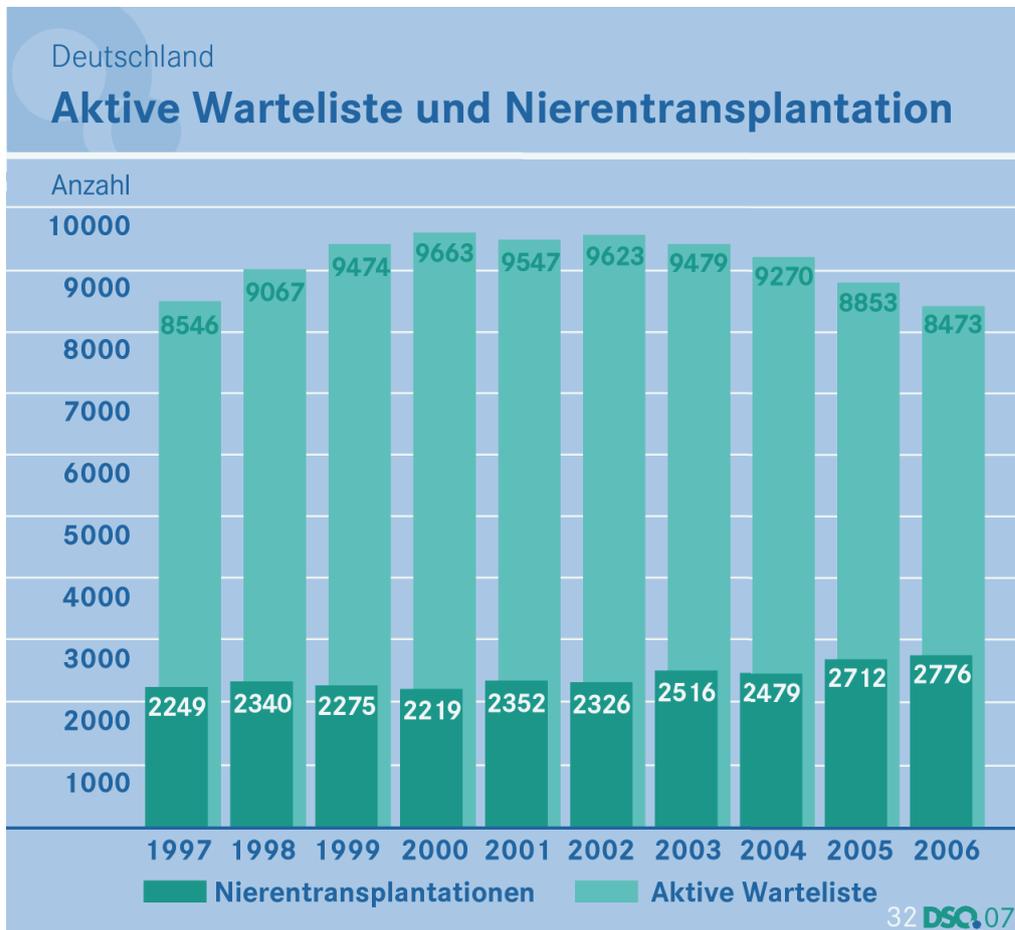


Abbildung 6: Missverhältnis zwischen durchgeführten Transplantationen und Warteliste in Deutschland (Quelle: DSO 2007)

1.3. Verfahren zur Spenderauswahl

Derzeit existieren für ältere Patienten drei verschiedene Nierentransplantationsmodalitäten in Deutschland, die im Folgenden dargestellt werden.

Die Zuteilung von Spenderorganen zu Patienten wird für die Länder Österreich, Belgien, Deutschland, Luxemburg, die Niederlande und Slowenien zentral über die 1967 gegründete Organisation Eurotransplant mit dem Sitz in Leiden (Niederlande) organisiert und kontrolliert. Eine

Ausnahme bildet die Lebendspendertransplantation (LEB), bei der Spender und Empfänger vom Transplantationszentrum selbst vorgeschlagen und bei Eurotransplant gemeldet werden. Auch bei dieser Allokation werden die Patienten jedoch kurzzeitig auf die Warteliste aufgenommen.

I.3.a. Eurotransplant Kidney Allocating System (ETKAS)

Dieses Programm existiert in der aktuellen Form seit 1996, ist mit guten Resultaten bereits etabliert und gilt für alle auf der Warteliste gemeldeten Patienten, unabhängig vom Alter.

Die Organe werden entsprechend eines Systems verteilt, welches die HLA-Kompatibilität (HLA: Gewebemerkmale; engl. Abkürzung für „Human Leucocyte Antigen“) des Organs berücksichtigt. HLA ist die Bezeichnung für ein System von Oberflächenantigenen, die auf den Zellen fast aller Gewebe vorkommen und sich besonders gut auf Leukozyten nachweisen lassen. Die HLA-Antigene werden beim Menschen durch mehrere eng gekoppelte Gene auf Chromosom 6 vererbt. Sie besitzen eine zentrale Funktion für das Immunsystem: Mit weiteren Antigenen bilden sie Komplexe, die auf der Oberfläche von Zellen präsentiert und nur in dieser Form von T-Lymphozyten erkannt werden. Die HLA-Antigene vermitteln auf diese Weise die Regulation von Immunreaktionen. Sie bedingen die immunologische Selbstdefinition eines Organismus, die Toleranz des eigenen und die Abstoßung fremden Gewebes. Bei der Transplantation von Organen, Organteilen oder Zellen wird daher eine weitgehende Übereinstimmung des HLA-Systems angestrebt. Die HLA-Merkmale von Empfänger und Spender werden serologisch durch Antikörper gegen HLA-Antigene oder zunehmend durch molekularbiologische Analyse der Gene bestimmt. Es gibt Daten, die Vorteile einer Transplantation von Organen mit besserer HLA-Übereinstimmung zwischen Spender und Empfänger gezeigt haben (zuletzt Opelz 2007).

Neben der HLA-Kompatibilität werden Wartezeit des Patienten, Dringlichkeit und regionale Faktoren berücksichtigt (Mayer and Persijn 2006).

Für jedes angebotene Spenderorgan wird eine Rangliste der Empfänger nach Punkten generiert.

Bei der Allokation werden die Antigene HLA -A, -B und -DR berücksichtigt (jeweils zwei). Somit gibt es sechs Übereinstimmungsmöglichkeiten zwischen Spender und Empfänger. Für jede Übereinstimmung erhält der Patient 66,7 Punkte. Für jedes Jahr Wartezeit erhält man in Deutschland 50 Punkte. Daher können auch Patienten mit geringer Wartezeit bei guter HLA-Übereinstimmung ein Organangebot erhalten. Kinder und aus medizinischen Gründen dringender Transplantationsbedarf (high urgent) werden allerdings bevorzugt berücksichtigt.

Die mittlere Wartezeit betrug 2005 in diesem Programm 52 Monate. Wegen der langen Wartezeiten und der oben besprochenen Dynamik wurde nach weiteren Möglichkeiten zur Erweiterung des Donorpools gesucht. Die Ergebnisse dieses Verfahrens werden insbesondere zur Evaluation der neueren Verfahren herangezogen.

I.3.b. Eurotransplant Senior Programm (ESP)

Besonders für die älteren Patienten ist eine lange Wartezeit wegen der geringeren Lebenserwartung an der Dialyse ungünstig. So haben über 50-jährige Patienten gegenüber den unter 50-jährigen ein fünffach erhöhtes Risiko auf der Warteliste zu versterben (Smits, van Houwelingen et al. 2000; Cecka, Cohen et al. 2006). Zudem gibt es Untersuchungen, die die Relevanz der Dialysedauer für das Patienten- und Transplantatüberleben (PÜL und TÜL) belegen. Patienten mit geringerer Dialysedauer hatten einen Überlebensvorteil und längere Transplantatfunktion (Meier-Kriesche and Kaplan 2002; Goldfarb-Rumyantzev, Hurdle et al. 2005; Arns, Citterio et al. 2007). Gerade für ältere Patienten ist der Vorteil einer geringeren Wartezeit nachgewiesen, auch wenn Organe geringerer Qualität, sogenannte „marginale“ Organe, in Kauf genommen werden (Schold and Meier-Kriesche 2006). Eine frühzeitige Transplantation der älteren Patienten ist also anzustreben. Dies ist mit dem ETKAS Programm derzeit nicht möglich. Im Hinblick auf diese Problematik hat Eurotransplant 1999 ein Projekt gestartet, bei dem über 65-jährige Spenderorgane über 65-jährigen Empfängern zugeteilt werden. Aufgrund des Alters dieser Organe ist bereits von morphologischen und funktionellen Schäden auszugehen (Remuzzi et

al. 2006; Anderson and Brenner 1986; Kumar, Stephan et al. 1993; Basar, Soran et al. 1999), das TUL ist im Vergleich mit jüngeren Nieren geringer (Darmady 1974; Alexander, Bennett et al. 1994). Diese Organe sind vor Beginn des ES-Programmes oft nicht als Spenderorgane akzeptiert worden. Bei Vermittlung dieser Organe an ältere Patienten konnten bisher zufriedenstellende Ergebnisse gezeigt werden (Frei, Voiculescu 2007). Dies ist zurückzuführen u.a. auf einen geringeren exkretorischen Bedarf und die reduzierte Lebenserwartung an Dialysetherapie. Bei jüngeren Empfängern (unter 40 Jahren) zeigte sich in neueren Untersuchungen weiterhin ein Vorteil einer längeren Wartezeit auf ein Organ höherer Qualität (Schold and Meier-Kriesche 2006).

Das ESP ist grundsätzlich ein zusätzliches Allokationsverfahren, d.h. ber 65-jährige Patienten müssen sich nicht für ETKAS oder ESP entscheiden. Vielmehr besteht ab 65 Jahren die Möglichkeit zusätzlich zum ETKAS auch im ESP gemeldet zu werden. Entsprechend werden diese Patienten bei Eurotransplant gelistet und Organangebote können über beide Programme erfolgen.

Die Allokation der Organe von über 65-jährigen Spendern erfolgt im ESP primär nach Wartezeit aller teilnehmenden Patienten ohne Berücksichtigung der HLA Kompatibilität. Es wird lediglich eine Blutgruppenkompatibilität vorausgesetzt. In den ersten Jahren wurden lediglich Patienten für das Programm akzeptiert, die nicht vortransplantiert waren. Seit 2003 werden auch Mehrfachtransplantationen im Programm durchgeführt. Die Organe werden zudem ausschließlich regional angeboten. So wird die kalte Ischämiezeit (KIZ) verringert und versucht, die Organqualität zu optimieren. Durch das ESP wurde der Donorpool 1999 somit vergrößert und die Wartezeit fiel entsprechend für alle Patienten sprunghaft ab. Seit diesem Zeitpunkt ist sie aufgrund der hohen Inzidenz an terminal Niereninsuffizienten jedoch wieder steigend (Frei und Schober-Halstenberg 2007).

In USA existiert seit 2002 ein dem ESP entsprechendes „expanded criteria donor“ (ECD) Programm, ebenfalls mit dem Ziel den Donorpool zu vergrößern. Hierbei werden Nieren von über 60-jährigen Spendern, oder

Nieren von jüngeren Spendern mit Vorschäden, transplantiert. Die Ergebnisse des ECD-Programmes entsprechen denen des ESP (Merion, Ashby et al. 2005).

Problematisch ist der Vergleich von ESP-Patienten mit Patienten aus anderen Allokationsverfahren aufgrund des höheren Alters der ESP Patienten. Über 65-jährige Patienten werden, falls am ESP teilnehmend, mehrheitlich in diesem Programm transplantiert, da die Wartezeit mit durchschnittlich 29 Monaten geringer ist als die des ETKAS Programmes. Das Alter der verglichenen Empfänger ist somit unterschiedlich.

Da Eurotransplant zudem keine einheitlichen Voraussetzungen an die ESP Empfänger stellt und stellen kann, sind die Patienten verschiedener Transplantationszentren schlecht vergleichbar. Diesbezüglich ist der Vergleich innerhalb eines großen Transplantationszentrums sinnvoll.

Bisherige Untersuchungen, mit zumeist allerdings entweder geringen Patientenzahlen oder Daten unterschiedlicher Zentren, zeigten bei allerdings nur teilweise gleichem Empfängeralter ein vergleichbares Resultat der ESP mit ETKAS Patienten in Bezug auf TÜL und PÜL (Fabricii, V. et al. 2005; Waiser, Schreiber et al. 2000; Smits, Persijn et al. 2002; Voiculescu 2005; Fritsche, Horstrup et al. 2003; Giessing, Budde et al. 2003; Cohen, Smits et al. 2005; Rao, Merion et al. 2007; Frei, Noeldeke et al. 2008).

I.3.c. Lebendspendertransplantation (LEB)

Die Lebendspendertransplantation stellt eine Alternative zu den beiden vorgenannten Allokationsverfahren dar. Durch diese ist eine geplante Transplantation ohne Warteliste und Allokation möglich. Gesetzliche Voraussetzung ist in Deutschland (bisher) eine Blutgruppenkompatibilität, ein negatives Crossmatch zwischen Empfänger und Spender, sowie deren emotionale enge Verbundenheit. Blutgruppeninkompatible und „Crossover-Transplantationen“ stellen Sonderfälle der Lebendspendertransplantation dar und werden in Deutschland erst seit 2003 durchgeführt.

Bei der LEB werden HLA Mismatches allenfalls in Hinblick auf die gewählte Immunsuppression berücksichtigt. Vorteil dieser Art der Transplantation ist neben der guten Organqualität die Planbarkeit der Durchführung und die zu

vernachlässigende KIZ. Eine präemptive Transplantation ist hier möglich, so dass der Empfänger unter Umständen vorher nicht auf ein anderes Nierenersatzverfahren zugreifen muss.

In Deutschland waren 2005 mit 522 von 2.712 Transplantationen etwa 19% Lebendspenden (Frei und Schober-Halstenberg 2007). Die Zahl ist derzeit steigend. In USA waren es 2003 bereits 42% (Cecka, Cohen et al. 2006).

Die Ergebnisse älterer Patienten nach LEB sind vielversprechend. Nach anfänglicher Skepsis wurden auch über 60 jährige Patienten als Donor und Empfänger zur Transplantation mit guten Erfolgen zugelassen (De La Vega, Torres et al. 2004; Johnson, Khwaja et al. 2005; Neipp, Jackobs et al. 2006). Lebendspenden stellen eine weitere Möglichkeit dar, den Donorpool auch für ältere Patienten zu vergrößern.

I.3.d. Fragestellung und Zielsetzung

Die vorliegende Untersuchung wurde durchgeführt, um die Ergebnisse der mindestens 60-jährigen Patienten, die im Düsseldorfer Transplantationszentrum zwischen 1997 und 2006 nierentransplantiert worden sind, zu überprüfen.

Entscheidende Kriterien für die Beurteilung des Verlaufes sind das Transplantat- und Patientenüberleben (TÜL und PÜL), sowie die Nierenfunktion nach Transplantation und Komplikationen im Verlauf.

Ein Vergleich aller drei genannten Allokationsverfahren (ESP, ETKAS, LEB) innerhalb eines Transplantationszentrums wurde bisher noch nicht vorgenommen. Ein solcher Vergleich hat den Vorteil, dass alle Patienten in Bezug auf die Vorbereitungen und Voraussetzungen zur Transplantation, sowie auf die Therapie im Transplantationsverlauf gleich behandelt werden (s. Kapitel II.1.).

Systematische Unterschiede zwischen den Gruppen sind daher weitgehend auszuschließen.

Spezielle Fragestellungen:

1. Wie ist das Transplantat- und Patientenüberleben (TÜL und PÜL) insgesamt und in den einzelnen Allokationsprogrammen (ESP, LEB, ETKAS)? Wie ist die Nierenfunktion nach Transplantation (GFR)?
2. Welche Unterschiede bestehen zwischen den einzelnen Gruppen? Wie sind die Ergebnisse im Vergleich zur Literatur für Nierentransplantierte und Dialysepatienten?
3. Welchen Einfluß haben die Parameter des Spenders (Alter, BMI, Ischämiezeit, HLA-Übereinstimmung) auf Morbidität und Mortalität des alten Transplantatempfängers?
4. Welchen Einfluss haben Parameter des Empfängers (Alter, BMI, Zeit an der Dialyse vor Transplantation, koronare Herzkrankheit [KHK]), und transplantationsspezifische Verlaufparameter (ANV, Rejektionen, Infektionen und Posttransplantations Diabetes mellitus [PTDM]) auf Morbidität und Mortalität des alten Transplantatempfängers?
5. Wie häufig sind operative Komplikationen bei alten Transplantatempfängern und welchen Einfluss haben sie auf Morbidität und Mortalität? Gibt es Unterschiede zwischen den 3 Allokationsgruppen?
6. Ist das ES-Programm eine gute Alternative für alte Patienten und besteht eine Berechtigung für dieses Programm? Gibt es Argumente alte Patienten nur im ETKAS zu transplantieren? Ist eine Lebendspende bei alten Empfängern mit alten Spendern sinnvoll?
7. Welche Verbesserungen sind möglich, um den Transplantationsverlauf zu optimieren?

II. Methoden

Alle mindestens 60-jährigen Nierentransplantationsempfänger des Düsseldorfer Transplantationszentrums aus dem Zeitraum 01.01.1997 bis 31.12.2006 wurden erfasst. In diesem Zeitraum wurden insgesamt 878 Patienten in Düsseldorf transplantiert. Von diesen waren 244 Patienten (28%) mindestens 60 Jahre alt und wurden erstmals transplantiert. Zweittransplantationen wurden nicht berücksichtigt. Von den 244 Patienten (100%) waren die Nieren bei 106 Patienten (43%) nach dem regulären Allokationsverfahren über Eurotransplant zugeteilt worden, bei 97 Patienten (40%) über das Eurotransplant Senior Programm (ESP) und 41 Patienten (17%) handelte es sich um Lebendtransplantationen (LEB). Der Beobachtungszeitraum endete am 31.03.07. Der Beginn des Beobachtungszeitraumes wurde trotz des ESP Beginns im Jahr 1999 bereits auf das Jahr 1997 gesetzt, da keine prinzipiellen Unterschiede in der Behandlung bestanden, und so eine größere Zahl an Patienten in den Vergleichsgruppen zur Verfügung stand. Entsprechend ist auch die Beobachtungsdauer der ESP Patienten im Mittel geringer.

Im Düsseldorfer Transplantationszentrum wurden alle Patienten vor Zulassung zur Transplantation ausführlich internistisch voruntersucht. Bei über 60-jährigen Patienten gehörte in der Regel eine Bildgebung (CT- oder MRT-Abdomen) dazu. Neben allen Untersuchungen erfolgte eine kardiologische Evaluation entsprechend den Empfehlungen der „AdHoc-Gruppe“ (H. Reinecke et al. 2006, s. Abbildung 7), in der das Düsseldorfer Zentrum vertreten war (K. Ivens, B. Grabensee, B. E. Strauer). Diese Empfehlungen wurden erstellt, um das besondere Risikoprofil der niereninsuffizienten Patienten bei der kardiologischen Evaluation zu berücksichtigen. Eine Koronarangiographie hatten insgesamt 89% der Patienten erhalten. Zusätzlich erfolgten konsiliarische Untersuchungen in verschiedenen Fachbereichen u.a. zum Infektfokus-, bzw. Tumorausschluss (HNO, Dermatologie, Urologie, Ophtalmologie, Zahnarzt, Neurologie, ggf. Gynäkologie). Bei individuellen Besonderheiten wurde die Diagnostik entsprechend ergänzt.

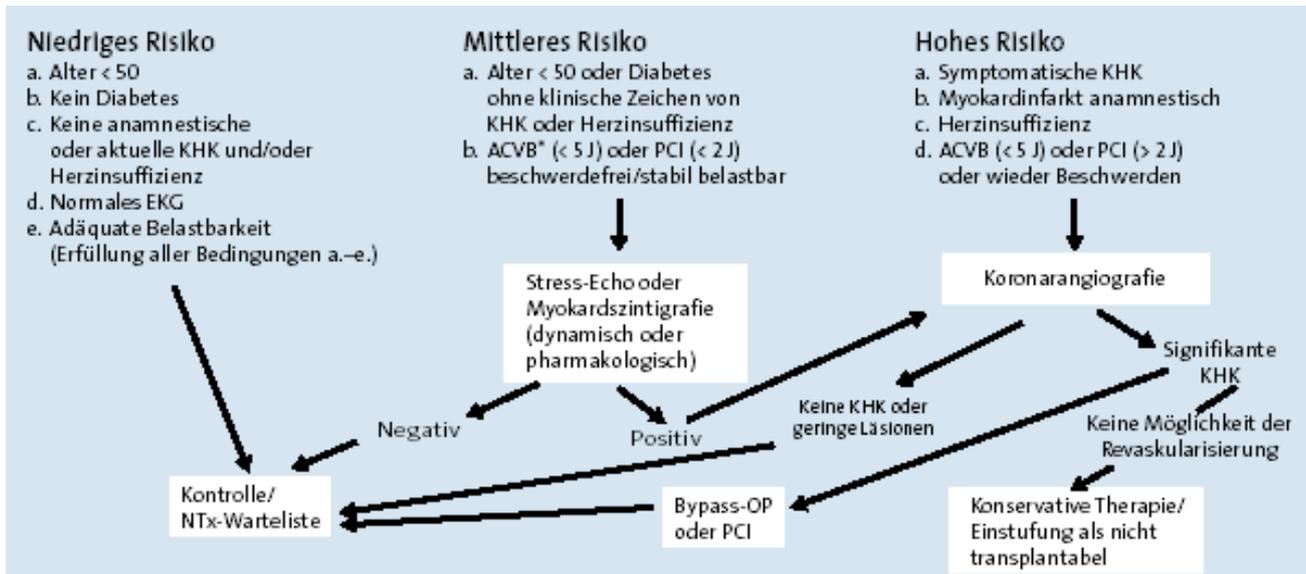


Abbildung 7: Empfehlungen zur kardiologischen Diagnostik von Patienten mit Niereninsuffizienz vor Aufnahme auf die Transplantationswarteliste („AdHoc-Gruppe“, H. Reinecke et al. 2006)

Die Immunsuppression wurde bei allen Patienten mit Steroid, Ciclosporin A (CSA) und Mycophenolat Mofetil (MMF) begonnen. Bei nicht verwandten Lebendspenden mit mehr als drei HLA-Mismatches wurde eine Induktionstherapie mit Daclizumab durchgeführt. Nach 2002 wurde dies auch in den anderen Allokationsprogrammen bei mehr als drei HLA-Mismatches durchgeführt. Ein Vergleich dieser Therapieformen wurde bereits publiziert (Voiculescu Adina 2006). Bei Verwendung der Quadrupel-Therapie (Steroide, CSA, MMF und Daclizumab) wurde eine Pneumocystis carinii Infektionsprophylaxe mit Pentamidin-Inhalationen oder mit Cotrimoxazol durchgeführt.

Eine Umstellung des Calcineurininhibitors CSA auf Takrolimus (Tac) erfolgte bei dem Nachweis von Rejektionen oder eines ausgeprägten Calcineurininhibitor (CNI)-Schadens in der Biopsie.

Es wurden keine Protokollbiopsien zu definierten Zeitpunkten durchgeführt. Alle Biopsien wurden unter stationären Bedingungen durchgeführt, und die histologische Aufarbeitung erfolgte in der Pathologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (Professor Dr. med. U. Helmchen).

Infektionen wurden bei Keimnachweis, bzw. klinischem Verdacht auf eine relevante Infektion, behandelt. Im Düsseldorfer Zentrum wurde im

untersuchten Zeitraum bezüglich Cytomegalie Virus (CMV) und Harnwegsinfektionen (HWI) keine grundsätzliche Prophylaxe, sondern engmaschige Kontrollen (PP 65-Antigen, CMV-PCR, Urinstatus und Urinkulturen) durchgeführt. Abhängig von diesen wurde in Zusammenhang mit der Klinik über eine Therapie entschieden. In Sonderfällen (Risikokonstellation: Spender CMV-IGG positiv, Empfänger CMV-IGG negativ) erfolgte auch eine Valgancyclovir-Prophylaxe.

Eine Pneumozystis Carinii (PC)-Prophylaxe dagegen wurde bei Patienten mit Induktionstherapie (s.o.) und nach Rejektionsbehandlungen durchgeführt. Diese Patienten erhielten Pentamidinhalationen in monatlichen Abständen nach der Transplantation und ab 2005 Cotrimoxazolgaben per os.

II.1. Datenerfassung

Für alle eingeschlossenen Patienten wurden die transplantationsrelevanten Daten (s. Tabelle 2 und Kap.II.2.) aus den vorliegenden Akten tabellarisch eingegeben und so einer Auswertung mit SPSS (SPSS 12.0.1, SPSS Inc.) zugeführt. Dokumentiert wurden die Basisparameter wie Empfängeralter, -geschlecht, -größe und -gewicht und Grunderkrankung. Weiterhin erfasst wurde der Koronarstatus (s. Kap.II.2.e.), die Dialysedauer bis zur TX (s. Kap.II.2.d), die primäre Immunsuppression, die Mismatchkonstellation, sowie kalte und warme Ischämiezeit (s. Kap. II.2.g.). An Donordaten wurde ebenfalls Alter, Geschlecht, Größe und Gewicht, sowie die Todesursache eingetragen. Zusätzlich wurden Besonderheiten der Anatomie des Spenderorgans festgehalten.

Aus Größe und Gewicht der Patienten wurde der BMI errechnet (s. Kap. II.2.c.).

Weiterhin wurden Verlaufparameter der Transplantation dokumentiert. Dies waren im Einzelnen die Beobachtungsdauer, akutes Nierenversagen mit Dauer, Rejektionen, Umstellung der Medikation auf Tacrolimus, Infektionen, Post Transplantations Diabetes Mellitus und operative Komplikationen. Insbesondere wurde auch der Status mit Kreatininwerten (zum Zeitpunkt der Entlassung, 3, 6 und 12 Monate nach Transplantation, danach jährlich) dokumentiert. Aus letzteren wurde die glomeruläre

Filtrationsrate berechnet. Die Einzelheiten zu diesen Parametern werden in Kap.II.2.f. erläutert.

Die CMV-Risikokonstellation und –Infektion/Erkrankung wurden wegen ihrer Häufigkeit und Relevanz auch in Hinblick auf die Transplantatfunktion, sowie die mögliche Prophylaxe gesondert analysiert. Als Risikokonstellation wird das Vorliegen eines CMV-IGG negativen Empfängers mit CMV-IGG positivem Spender bezeichnet. Andere Infektionen wurden ebenfalls erfasst.

Bei jedem Transplantatversagen wurde der Zeitpunkt dokumentiert, auch bei Versterben des Patienten, in letzterem Fall ebenfalls die Todesursache. Besonderheiten des Verlaufes wurden als Freitext notiert.

War ein Parameter auch nach ausführlicher Recherche nicht zu eruieren, wurde der entsprechende Wert nicht eingetragen und der Patient ggf. bei der Auswertung für diesen Parameter nicht berücksichtigt.

Ein Patient war wegen Umzugs nicht mehr nachzuverfolgen. In diesem Fall wurden nur die Werte bis zum Verlust des „follow-up“ dokumentiert.

Tabelle 2 liefert eine Übersicht über alle dokumentierten Parameter.

<p>Transplantationsrelevante Daten</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Spenderdaten (Alter, Geschlecht, BMI, Todesursache) - Datum der Transplantation - Allokationsverfahren - Rechte/Linke Niere - Anatomie des Spenderorgans (unauffällig oder besonders) - Reihenfolge der Implantation (bei Transplantation beider Nieren eines Spenders in zwei Empfänger) - Anzahl der HLA- und DR-Missmatches - Kalte Ischämiezeit - Warme Ischämiezeit
<p>Empfängerspezifische Daten</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Empfängerdaten (Name, Alter, Geschlecht, BMI) - Dialysemonate (Zeit an Dialyseverfahren) - Grunderkrankung - KHK-Status
<p>Verlaufsdaten</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Gewählte Immunsuppression (3-fach vs. 4-fach) - Komplikationen mit operativer Revision innerhalb der ersten 6 Monate nach TX

	<ul style="list-style-type: none"> - Akutes Nierenversagen ja/nein, Dauer des ANV - primäres Transplantatversagen - Krea/GFR bei Entlassung, nach 3 und 6 Monaten, danach jährlich, bzw. Ende des Beobachtungszeitraumes - TÜL und PÜL 1, 2, 3 und 5 Jahre nach Transplantation - relevante Infektionen - CMV Risikokonstellation, CMV Infektion - Rejektionen und Rejektionstyp - steroidresistente Rejektion - Umstellung auf Tac - PTDM - Dauer des stationären Aufenthaltes - ggf. Todeszeitpunkt und Ursache - ggf. Datum Transplantatversagen - Beobachtungszeitraum - Kommentar zum Verlauf/Besonderheiten
--	--

Tabelle 2: Ausgewertete Daten der Transplantationen (nur Ersttransplantationen) bei allen mindestens 60-jährigen Patienten des Düsseldorfer Transplantationszentrums (1997-2006)

II.2. Datenanalyse und Statistik:

II.2.a. Gesamtdaten (Patienten ≥ 60 Jahre)

Zunächst wurden die Daten für alle Patienten, anschließend für die verschiedenen Allokationsverfahren analysiert.

Neben Mittelwerten, Häufigkeiten und Standardabweichungen wurden die ausgewerteten Parameter auch mit Hilfe nichtparametrischer Tests (Mann-Whitney-U), bzw. Chi Quadrat Test auf signifikante Unterschiede zwischen den Allokationsgruppen (ESP, ETKAS und LEB) untersucht. Für das TÜL und PÜL wurden Kaplan Meier Kurven berechnet und die Gruppen mit Hilfe des Log-Rank Tests auf signifikante Unterschiede hin untersucht. Hierbei wurden die Daten des TÜL zensiert für den Tod der Patienten. Dies ist in Hinblick auf die hohe Mortalität des Patientenguts bedeutend für eine Analyse der Transplantatfunktion.

II.2.b. Einfluss von Empfänger- und Spenderalter

Außerdem sollte untersucht werden, inwiefern die Ergebnisse vom Alter des Empfängers und des Spenders abhängen. Es gibt bereits einige Untersuchungen, die einen Einfluss des Spenderalters auf verschiedene Parameter des Transplantationsverlaufes gesehen haben (De La Vega, Torres et al. 2004; Johnson, Khwaja et al. 2005; Neipp, Jackobs et al. 2006). Daher wurde für die Daten der verschiedenen Allokationsverfahren (ESP, ETKAS, LEB) jeweils eine Analyse des Transplantationsverlaufes in Abhängigkeit des Spenderalters vorgenommen. Um die Daten in zwei gleich große Gruppen zu teilen wurde der Altersmedian der Gruppen als Grenze gewählt. Anschließend wurde der Vergleich mittels Kaplan Meier Analyse und log rank Test durchgeführt. Wegen der unterschiedlich alten Spender in den verschiedenen Allokationsprogrammen konnten nicht alle Allokationsverfahren gemeinsam untersucht werden, da sonst die Unterschiede der Programme einen Einfluss hätten haben können (so sind beispielsweise die älteren Spender überwiegend ESP-Spender). Eine entsprechende Analyse wurde ebenfalls für das Empfängeralter durchgeführt.

II.2.c. Einfluss des Body Mass Index bei Empfänger und Spender

Aus Größe und Gewicht der Patienten wurde der BMI errechnet (RSA 1994; Pischon and Sharma 2001). Der BMI korreliert neben dem Ernährungszustand des Patienten auch eng mit der Nierengröße des Menschen und ist daher auch von besonderem Interesse für den Transplantationsverlauf (Douverny, Baptista-Silva et al. 2007). Der Effekt des Ernährungszustandes von Empfänger und Spender auf den Transplantationsverlauf sollte ebenfalls geprüft werden. Daher wurden aus den Gesamtdaten drei Gruppen abhängig vom BMI gebildet. Es wurden die Grenzen entsprechend der Empfehlung des „National Research Council for Diet and Health“ bei 23 und 29 gewählt (RSA 1994; Pischon and Sharma 2001). In dieser Analyse wurden alle Allokationsverfahren gemeinsam betrachtet, da bezüglich des BMI keine Unterschiede zwischen den Verfahren bestanden. Die Daten wurden mittels Kaplan Meier Analyse, sowie Chi-Quadrat und Mann-Whitney Test ausgewertet.

II.2.d. Dialysedauer bis zur Transplantation

Neben dem Patientenalter sollte auch die Relevanz der Dialysedauer auf den Transplantationsverlauf überprüft werden. Dafür wurden die Daten in zwei Gruppen mit dem Median als Grenze eingeteilt. Dies erfolgte für die Allokationsverfahren getrennt, da die Dauer der Wartezeit an Dialyse abhängig vom Allokationsverfahren ist. Die Mediane der Dialysedauer betragen für ESP, ETKAS und Lebendtransplantierte 49, 74 und 16 Monate. Somit wurden jeweils Gruppen mit längerer und kürzerer Dialysezeit gebildet und anschließend in Bezug auf TÜL und PÜL und Unterschiede der Verlaufsparemeter untersucht.

II.2.e. Koronare Herzkrankheit (KHK) beim Nierentransplantationsempfänger

Wegen der Relevanz der KHK bei niereninsuffizienten Patienten wurde dieser Faktor ebenfalls untersucht. Eine KHK wurde definiert als

angiographisch bestätigte relevante Arteriosklerose der Koronararterien, bei der eine Intervention (PTCA oder OP) durchgeführt oder erwogen wurde. Patienten mit nachgewiesener KHK wurden Patienten ohne KHK gegenübergestellt. 89% der Patienten waren koronarangiographiert worden, 11% der Patienten waren lediglich nichtinvasiv (Stressechokardiographie oder Myokardszintigraphie) voruntersucht worden. Der überwiegende Teil dieser Patienten war vor dem Jahr 1997 auf die Warteliste aufgenommen worden, oder zum Zeitpunkt der Aufnahme noch jünger als 60 Jahre alt. Zudem hatte hier kein Hinweis auf eine KHK bestanden. Da bei 51% der Patienten eine relevante KHK vorlag, entstanden für diese Analyse zwei gleich große Gruppen.

Es wurde das TÖL und PÖL mittels einer Kaplan Meier Analyse bestimmt. Spezielle kardiovaskuläre Ereignisse wurden außer im Todesfall nicht bei der Datenerfassung dokumentiert und konnten daher nicht untersucht werden.

II.2.f. Klinischer Verlauf nach Transplantation (Nierenfunktion, akutes Nierenversagen, Rejektionen, Infektionen, Posttransplantations-Diabetes Mellitus (PTDM), Operative Komplikationen)

Die Nierenfunktion der Transplantatniere wurde in der vorliegenden Arbeit zunächst als Kreatininwert für alle gewählten Zeitpunkte dokumentiert. Um eine bessere Aussagekraft über die Nierenfunktion zu erhalten, wurde aus diesen Werten die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) nach der MDRD-Formel berechnet (Levey et al. 1999).

$$eGFR \text{ (ml/min/1.73m}^2\text{)} = 186 * (\text{Kreatinin}_{\text{Serum}}^{-1.154}) * (\text{Alter}^{0.203}) * F * G$$

F: bei männlich * 1; bei weiblich * 0.742

G: bei Schwarzafrikanern * 1.21

Diese errechnet sich aus den vier bei allen Patienten vorhandenen Parametern Kreatinin, Alter, Geschlecht und Rasse des Patienten und ist besser als der Kreatininwert für die Abschätzung der glomerulären Filtrationsrate geeignet (Leve et al. 1999; Hofmann 2005; Lesley A. Stevens 2006). Dies ist auch für Patienten nach Nierentransplantation gezeigt worden (Pöge et al. 2005; Stoves et al. 2002). Bisher nicht validiert ist die

MDRD-Formel für über 70-jährige Patienten. Einzelne Berichte zeigten jedoch eine Überlegenheit dieser Formel gegenüber anderen Formeln auch für diese alten Patienten (Fehrman-Ekholm, Skeppholm 2004). In der vorliegenden Arbeit waren 18 Patienten älter als 70 Jahre.

ANV, Rejektionen, Infektionen, operative Komplikationen und Posttransplant Diabetes sind für den Transplantationsverlauf relevant.

Bezüglich des ANV liegen unterschiedliche Definitionen vor. Wir definierten die Dialysepflichtigkeit nach Transplantation unabhängig von deren Dauer als ANV, d.h. schon eine postoperative Dialyse wurde als ANV gewertet.

Rejektionen wurden je nach Biopsie als interstitielle, vaskuläre, kombiniert interstitiell-vaskuläre, sowie steroidresistente und klinisch diagnostizierte Rejektionen dokumentiert.

Infektionen wurden innerhalb des gesamten Beobachtungszeitraumes dokumentiert. Als relevant wurden Infektionen gewertet, die antibiotisch, bzw. antiviral, behandelt wurden und/oder eine Änderung der Immunsuppression nach sich zogen.

Ein PTDM wurde definiert als neu aufgetretener Diabetes mellitus nach TX, sowie eine Verschlechterung eines vorbestehenden Diabetes im Sinne einer neu aufgetretenen Insulinpflichtigkeit.

Als operative Komplikation wurden alle Komplikationen gewertet, die eine operative Revision innerhalb der ersten 6 Monate nach TX notwendig machten. Die Art der Komplikation wurde ebenfalls dokumentiert. Dies waren vor allem Nachblutungen, postoperative Wundheilungsstörungen, Lymphozelen, Ureterleckagen, vaskuläre Probleme (TP-NAST und TP-Thrombosen arteriell/venös).

Die genannten Parameter wurden ebenfalls in Bezug auf Patienten- und TÜL, sowie die anderen Verlaufparameter analysiert. Entsprechende Untersuchungen mit Kaplan Meier, Mann-Whitney-U und Chi-Quadrat Test wurden durchgeführt.

II.2.g. Analyse der Relevanz von kalter Ischämiezeit (KIZ) und HLA-Kompatibilität für den Transplantationsverlauf bei Partnernieren (Vergleich von Organempfängern eines Spenders)

Anschließend wurden die 60 Organtransplantationen unseres Zentrums untersucht, bei denen beide Organe eines Spenders an Empfänger aus unserem Zentrum vermittelt worden waren. Diese Konstellation ist günstig, da Unterschiede in der Spenderorganqualität vernachlässigbar sind.

Der offensichtlichste Unterschied innerhalb der 30 „Paare“ ist die KIZ, da die Transplantationen nacheinander erfolgten. Es wurden daher die jeweils ersten Transplantationen mit den anschließend durchgeführten verglichen, um so den Effekt der längeren kalten Ischämiezeit zu analysieren. Es wurde eine Kaplan Meier Analyse für die Überlebenskurven und ein Chi Quadrat Test, bzw. Mann-Whitney Test für die verschiedenen Parameter durchgeführt.

Der Einfluss der HLA-Kompatibilität (inkl. DR-Mismatches) sollte ebenfalls untersucht werden, da diese (vor allem DR-Übereinstimmung) für ESP Patienten als ein neues Allokationskriterium diskutiert wird. Die Empfänger eines Donors wurden auf DR- und Gesamtmismatchkonstellation hin geprüft. Die Empfänger wurden abhängig vom Ausmaß der HLA- und DR-Übereinstimmung in zwei Gruppen eingeteilt. Zunächst wurde hierbei die DR-Übereinstimmung berücksichtigt, bei Gleichheit in diesem Kriterium wurde die Anzahl der Gesamtmismatches untersucht. So entstanden zwei Gruppen mit unterschiedlicher DR- und HLA-Kompatibilität, bei deren Vergleich die spenderspezifischen Faktoren ebenfalls vernachlässigt werden konnten. Diese Gruppen wurden wie oben dargestellt untersucht.

II.2.h. Vergleich des Transplantationsverlaufes von Allokationen bei angepasstem Empfängeralter (≥ 64 Jahre)

Grundsätzlich ist zu bedenken, dass es sich bei den analysierten Patienten um eine sehr heterogene Gruppe handelt. Das Alter der Patienten ist zwischen den verschiedenen Allokationsverfahren signifikant unterschiedlich, was am ehesten an der Altersgrenze des ESP von 65 Jahren liegt. Auch in bisher veröffentlichten Vergleichen der Allokationsverfahren

ist dies nicht berücksichtigt worden. Vergleiche von Daten verschiedener Zentren sind zudem wegen der unterschiedlichen Aufnahmekriterien (Warteliste) und Behandlungsstrategien schwierig und eingeschränkt aussagekräftig (Cohen, Smits et al. 2005). Ein Vergleich der verschiedenen Allokationen innerhalb eines Zentrums bei gleichem Empfängeralter ist von besserer Aussagekraft und erfolgte daher auch in dieser Arbeit.

Nach Nichtberücksichtigung der Patienten unter 64 Jahren in LEB und ETKAS bestand zwischen allen Gruppen kein signifikanter Unterschied mehr bezüglich des Empfängeralters (ns), insgesamt standen noch 152 Patienten für diese Fragestellung zur Auswertung bereit (ETKAS, ESP, LEB).

Für alle statistischen Analysen wurde ein 5% Konfidenzintervall gewählt, entsprechend galten p-Werte $<0,05$ als signifikant.

III. Ergebnisse

III.1. Ergebnisse der Nierentransplantation bei Patienten ≥ 60 Jahre

III.1.a. Basisinformationen

Alle Ergebnisse sind in Tabelle 3 und 4 aufgeführt. Insgesamt wurden 244 Patienten in dem Zeitraum vom 01.01.1997 bis zum 31.12.2006 mit einem Alter von mindestens 60 Jahren in unserem Zentrum transplantiert. Davon wurden 97 im ESP, 106 im ETKAS und 41 Patienten durch eine Lebendspende transplantiert. Das mittlere Alter dieser Patienten betrug 65 Jahre ($\pm 3,5$ Jahre) während das Spenderalter im Mittel 57,9 Jahre ($\pm 15,9$) betrug. Empfänger waren zu 38%, Spender zu 53% (bei LEB zu 68%) weiblich.

Durchschnittlich dialysierten die Empfänger 55,2 Monate, bevor sie transplantiert wurden. 10 Patienten (4,1%) wurden präemptiv transplantiert. Eine relevante KHK war bei 51% der Patienten nachgewiesen worden, hier wurde eine Intervention/Bypassoperation erwogen oder durchgeführt. Bei 38% der Patienten konnte eine KHK angiographisch ausgeschlossen werden. 11% der Patienten waren noninvasiv mittels Belastungsechokardiographie bzw. Myokardszintigraphie voruntersucht worden. Hier hatte kein Hinweis auf eine KHK bestanden. Der Empfänger und Spender BMI betrug im Mittel 25,5 respektive 26,7. Die Beobachtungszeit belief sich im Mittel auf 34,1 Monate.

	ETKAS	ESP	LEB	GESAMT	
N	106	97	41	244	
Empfängeralter (Jahre)	63,2 (±2,6)	67,3 (±2,8)	64,3 (±4,1)	65 (±3,5)	* / **
Empfängersex (männl.)	62% (66)	60% (58)	68% (28)	62% (152)	ns
Empfänger BMI	25 (±3,0)	25,6 (±3,5)	26,6 (±4,7)	25,5 (±3,6)	ns
Dialysemonate	71,8 (±37,3)	52,5 (±23,9)	19,2 (±18,2)	55,2 (±35,0)	* / ** / ***
Ausschluss KHK	40%	29%	40%	38%	ns
Noninvasiv unauffällig.	15%	17%	4%	11%	** / ***
KHK nachgewiesen	45%	54%	56%	51%	ns
<i>Intervention diskutiert, bzw. durchgeführt</i>	25%	33%	44%	31%	ns
<i>ACB</i>	21%	18%	5%	17%	ns
<i>Herztransplantiert HTX</i>	0%	4%	7%	3%	ns
Beobachtungszeitraum nach TX (Monate)	38,6 (±28,0)	30,4 (±23,8)	32,3 (±22,8)	34,1 (±25,7)	* / ns / ns
Spenderalter	47,6 (±16,9)	69,9 (±5,3)	56,4 (±10,7)	57,9 (±15,9)	* / ** / ***
Spendersex (männl.)	54% (48)	55% (53)	32% (13)	47% (114)	ns
Spender BMI	26,5 (±5,3)	26,9 (±2,8)	26,4 (±3,9)	26,7 (±4,2)	ns
Unauffällige Spendernieren-Anatomie	78% (82)	74% (72)	83% (34)	77% (188)	ns
CMV Risikokonstellation	13% (11)	16% (13)	18% (7)	16% (31)	Ns

Tabelle 3: Transplantationsrelevante Empfänger- und Spenderdaten für alle Empfänger ≥ 60 Jahre, die im Düsseldorfer Transplantationszentrum zwischen 1997-2006 transplantiert wurden, Gesamtdaten und für Allokationsverfahren ESP, ETKAS und LEB getrennt; Signifikanz $p < 0,05$ (*: ETKAS vs ESP, **: ESP vs LEB, *: ETKAS vs LEB) in Mann-Whitney, bzw. Chi-Quadrat Test; in Klammern absolute Zahlen (n), bzw. Standardabweichung (\pm)**

Die Todesursache der Spender war in 64% als zerebrovaskulärer Unfall (CVA), in 16% als traumatisch, in 5% als kardiopulmonal angegeben und in 15% nicht spezifiziert.

Die Grunderkrankung der Empfänger war in 29,6% der Fälle eine Glomerulonephritis (s. Abb. 8). Mehr als die Hälfte dieser Patienten waren biopsiert worden (4,9% IGA Nephritis, 1,6% Rapid Progressive Glomerulonephritis, 1,2% membranöse Glomerulonephritis). Autosomal dominant vererbte Zystennieren bestanden bei 15,1% der Patienten, eine

immunologische Systemerkrankung lag in 10,7% der Fälle vor und 7,8% aller Patienten hatten ursächlich einen Diabetes Mellitus. Die übrigen Ursachen waren arterielle Hypertonie (4,1%), interstitielle Nephritis bzw. Pyelonephritis, analgetikainduziert, vaskulär (jeweils 3,3%), CSA Schaden bei Z.n. Herztransplantation (2%). Bei 9,4% der Patienten war die Ursache ungeklärt (s.Abb.8).

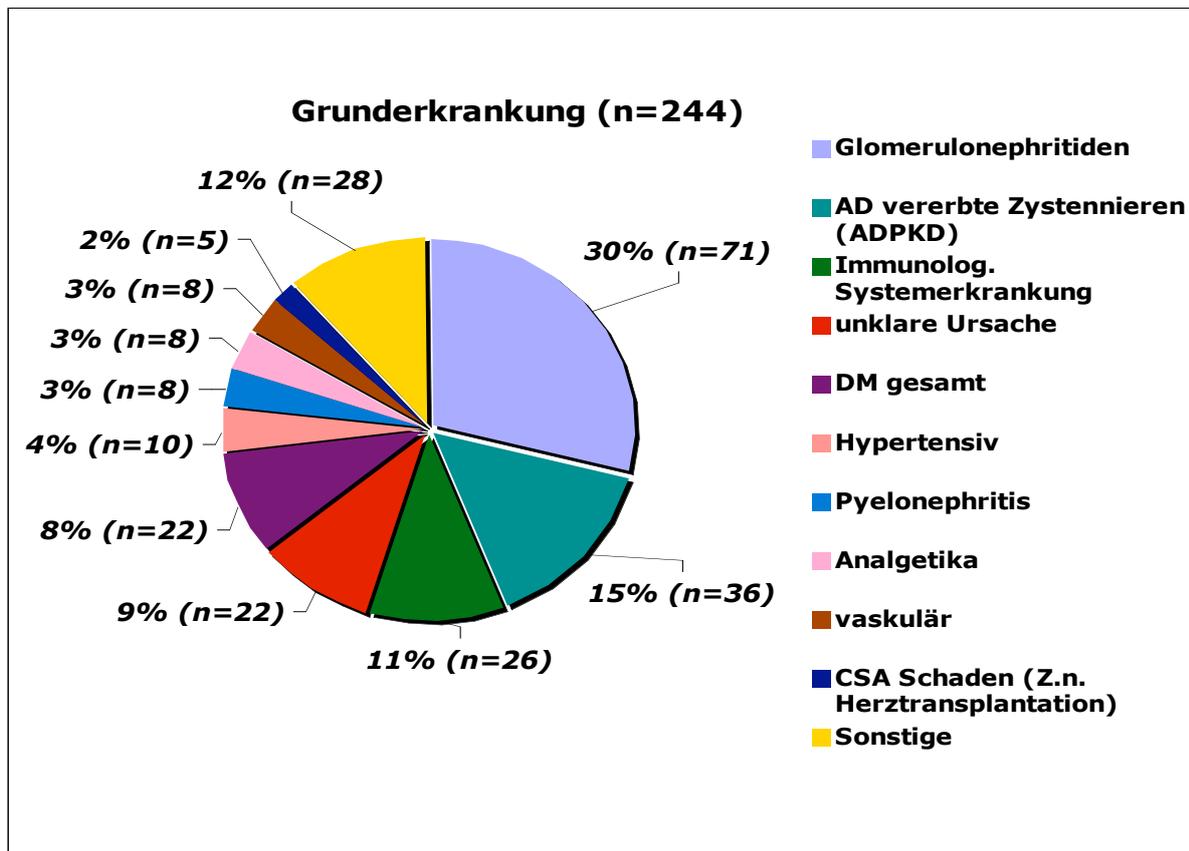


Abbildung 8: Grunderkrankung (Ursache der Niereninsuffizienz) aller mindestens 60-jähriger zwischen 1.1.1997 und 31.12.2006 transplantierte Patienten des Düsseldorfer Transplantations-Zentrums

32 Patienten (13% aller Patienten) verstarben im Beobachtungszeitraum von im Mittel 34 Monaten (s. Abb. 9). Die Todesursache war in 38% der Fälle eine Sepsis, in 25% kardiovaskuläre Ursachen, in 13% Blutungen und in 6% ein Malignom. 18 Patienten verstarben mit funktionierendem Transplantat (56% der verstorbenen Patienten). Ein Transplantatverlust trat bei 26% der Patienten auf. Werden die Organverluste, die durch den Tod des Empfängers auftraten, nicht berücksichtigt, so beträgt die Rate an Transplantatversagen im Beobachtungszeitraum 18%.

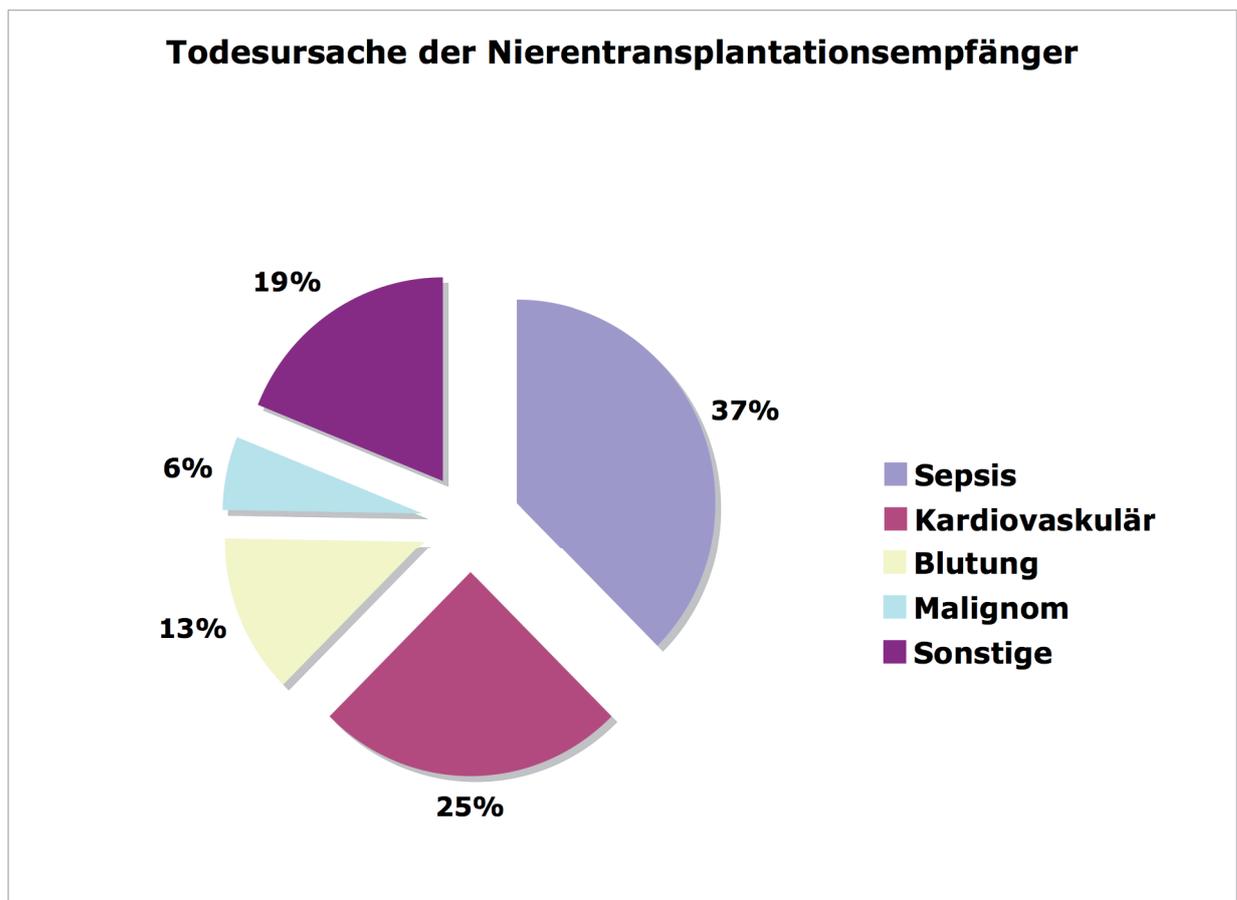


Abbildung 9: Todesursache der 32 verstorbenen Patienten (13% aller mindestens 60-jährigen zwischen 01.01.1997 und 31.12.2006 transplantierten Patienten des Düsseldorfer Transplantations-Zentrums). Zeitpunkt des Todes: 0 bis 74 Monate nach TX (Mittelwert: 26 Monate).

Die mittlere Anzahl der Mismatches betrug 3,3, davon 1,0 DR-Mismatch. Eine 4x Immunsuppression wurde bei 34% der Patienten durchgeführt. Ein auffälliger anatomischer Status lag bei 23% der Spendernieren vor. OP Komplikationen waren bei 26% der Patienten aufgetreten. Die KIZ lag bei 13,7 Stunden im Mittel, die warme bei 28 Minuten. Ein ANV mit durchschnittlich 12,7 Tagen trat bei 43% aller Transplantationen auf, ein Primärversagen lediglich in 5% der Fälle (s. Tab. 4).

Relevante Infektionen traten im Beobachtungszeitraum bei 67%, Rejektionen bei 40% der Patienten auf. Steroidresistente Rejektionen traten in 5 % der Fälle auf. Eine Umstellung der Immunsuppression auf Tac war in 39% der Fälle erfolgt. Ein PTDM war in 22% der Fälle diagnostiziert worden. Die stationäre Aufenthaltsdauer nach Nierentransplantation betrug durchschnittlich 32,7 Tage.

Die Nierenfunktion der Patienten mit funktionierendem Transplantat lag bei einer GFR von 43,1ml/min bei Entlassung. Im weiteren Verlauf fiel die Funktion auf 38,5ml/min (5 Jahren nach TX) ab. Für die Werte 5 Jahre nach Transplantation standen durch die Zensurierung nur noch 43 Patienten zur Verfügung. Ein Vergleich der Allokationsverfahren in Bezug auf die GFR erfolgt in Kap. III.1.b. (alle Patienten) und III.8. (altersangepasste Daten).

	ETKAS	ESP	LEB	GESAMT	P
N	106	97	41	244	
4-fach Immunsuppression	3% (3)	57% (55)	63% (26)	34% (84)	
DR-Mismatches	0,6 (±0,5)	1,4 (±0,7)	1,3 (±0,7)	1 (±0,7)	* / ns / ***
Gesamt-Mismatches	2 (±1,4)	4,3 (±1,3)	4,1 (±1,5)	3,3 (±1,8)	* / ns / ***
Kalte Ischämiezeit (h)	19,2 (±6,9)	13,2 (±4,9)	0,3 (±0,6)	13,7 (±8,6)	* / ** / ***
Warme Ischämiezeit (min)	28,4 (±8,1)	29,7 (±11,5)	23,7 (±5,3)	28,1 (±9,5)	ns / ** / ***
Akutes Nierenversagen	45% (47)	54% (52)	10% (4)	43% (103)	ns / ** / ***
<i>Dauer des akuten Nierenversagens (Tage)</i>	12	12,6	22,3	12,7	ns
OP Komplikationen mit Revision	27% (29)	26% (25)	24% (11)	26% (64)	ns
<i>Lymphozelen</i>	10% (11)	6% (6)	5% (2)	7,8%	ns
<i>Blutung</i>	6% (6)	3% (3)	3% (1)	4,1%	ns
<i>Ureternekrose/Urinom</i>	8% (8)	8% (8)	10% (4)	8,2%	ns
<i>Wundinfektion/Dehizens</i>	0%	3% (3)	3% (1)	1,6%	ns
<i>TP-Thrombose (art/ven)</i>	3% (3)	1% (1)	0%	1,6%	ns
<i>TP-ArterienstenoseT</i>	1% (1)	2% (2)	3% (1)	1,6%	ns
<i>sonstige</i>	0%	2% (2)	3% (1)	1,2%	ns
Infekt (Differenzierung der ersten Inf.)	60% (63)	73% (71)	73%(30)	67%	* / ns / ns
<i>Harnwegsinfektion</i>	41%	49%	61%	48%	ns
<i>Cytomegalievirus</i>	24%	17%	8%	19%	ns
<i>BK/Polyomavirus</i>	1%	9%	7%	5%	ns
<i>Pneumonie</i>	8%	4%	7%	6%	ns
Cytomegalievirus-Risikokonstellation	13% (11)	16% (13)	18% (7)	16% (31)	ns
CMV-Infektion/Krankheit im Beobachtungszeitraum	31% (32)	37% (36)	10% (4)	30% (72)	ns / ** / ***

	ETKAS	ESP	LEB	GESAMT	P
N	106	97	41	244	
Rejektion	40% (41)	42% (40)	40% (16%)	40% (97)	ns
<i>interstitiell</i>	70%	79%	71%	74%	ns
<i>vaskulär</i>	10%	13%	6%	12%	Ns
<i>beides</i>	10%	3%	12%	7%	Ns
<i>Steroidresistente Rej.</i>	5% (5)	7% (7)	0%	5% (12)	ns
<i>klinisch</i>	10%	4%	6%	6%	Ns
Umstellung auf Tacrolimus	33% (34)	49% (47)	34% (14)	39% (95)	* / ns / ns
Posttransplantations-Diabetes Mellitus	15% (15)	27% (26)	32% (13)	22% (54)	* / ns / ***
Primäre Funktionslosigkeit	4% (5)	8% (8)	0	5% (13)	ns
Tage stationär	33,2 (±18,2)	33 (±17,6)	36,4 (±13,5)	32,7 (±17,2)	ns
TX Verlust in Beobachtungszeit	22% (23)	36% (35)	15% (6)	26% (64)	s. Kaplan Meier
verstorbene Patienten	11% (12)	16% (15)	12% (5)	13% (32)	s. Kaplan Meier
Verstorben mit Transplantatfunktion	7% (8)	9% (8)	10% (4)	8% (18)	s. Kaplan Meier
GFR bei Entlassung in ml/min	45,4 (±16,7)	37,3 (±15,2)	50,3 (±17,3)	43,1 (±16,9)	* / ** / ns
GFR 3 Monate nach TX in ml/min	44,6 (±15,3)	35,2 (±12,8)	50,6 (±15,7)	41,9 (±15,5)	* / ** / ns
GFR 6 Monate nach TX in ml/min	44,7 (±14,3)	35,4 (±13,1)	47,2 (±14,6)	41,4 (±14,6)	* / ** / ns
GFR 1 Jahr nach TX in ml/min	43 (±14,7)	33,7 (±14,3)	44,9 (±21,3)	40 (±16,6)	* / ** / ns
GFR 2 Jahre nach TX in ml/min	44,6 (±14,4)	32,7 (±12,9)	47,6 (±20,0)	40,7 (±16,0)	* / ** / ns
GFR 3 Jahre nach TX in ml/min	44,4 (±13,5)	34,2 (±13,7)	47 (±16,7)	41,3 (±14,9)	* / ** / ns
GFR 4 Jahre nach TX in ml/min	42,5 (±12,1)	35 (±17,4)	44,3 (±11,2)	40,2 (±14,4)	ns
GFR 5 Jahre nach TX in ml/min	39,4 (±12,7)	39,1 (±18,6)	33,6 (±8,9)	38,5 (±14,5)	ns
GFR 6 Jahre nach TX in ml/min	40,8 (±15,4)	32,7 (±12,7)	30,7 (±1,6)	36,2 (±13,6)	Ns

Tabelle 4: Ergebnisse: Transplantationsrelevante Verlaufsparemeter für alle Empfänger ≥60 Jahre 1997-2006, Gesamtdaten und für Allokationsverfahren ESP, ETKAS und LEB getrennt; Signifikanz p<0,05 (*: ETKAS vs ESP, **: ESP vs LEB, *: ETKAS vs LEB) in Mann-Whitney, bzw. Chi-Quadrat Test; in Klammern absolute Zahlen (n), bzw. Standardabweichung (±); die GFR wurde mittels MDRD-Formel errechnet.**

Das TÜL nach Kaplan Meier betrug nach 1,2,3 und 5 Jahren 93, 89, 85 und 75%. Das PÜL lag entsprechend bei 95, 91, 88 und 78% (s. Abb. 10). Das 5-Jahres TÜL ohne Zensierung für Tod betrug 65%.

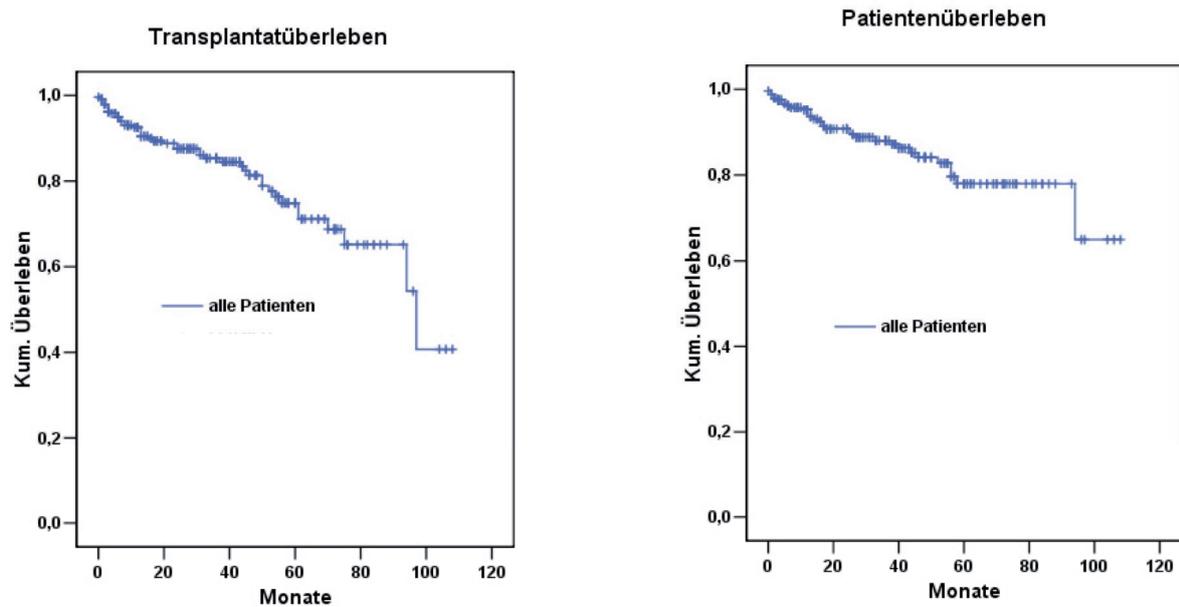


Abbildung 10: TÜL und PÜL aller mindestens 60-jährigen Patienten des Düsseldorfer Zentrums (1997-2006) nach Kaplan Meier (einzelne Werte s. Text). n=244.

III.1.b. ESP, ETKAS und Lebendspendertransplantationen (Patientenüberleben, Transplantatüberleben, Nierenfunktion und andere Transplantationsrelevante Daten)

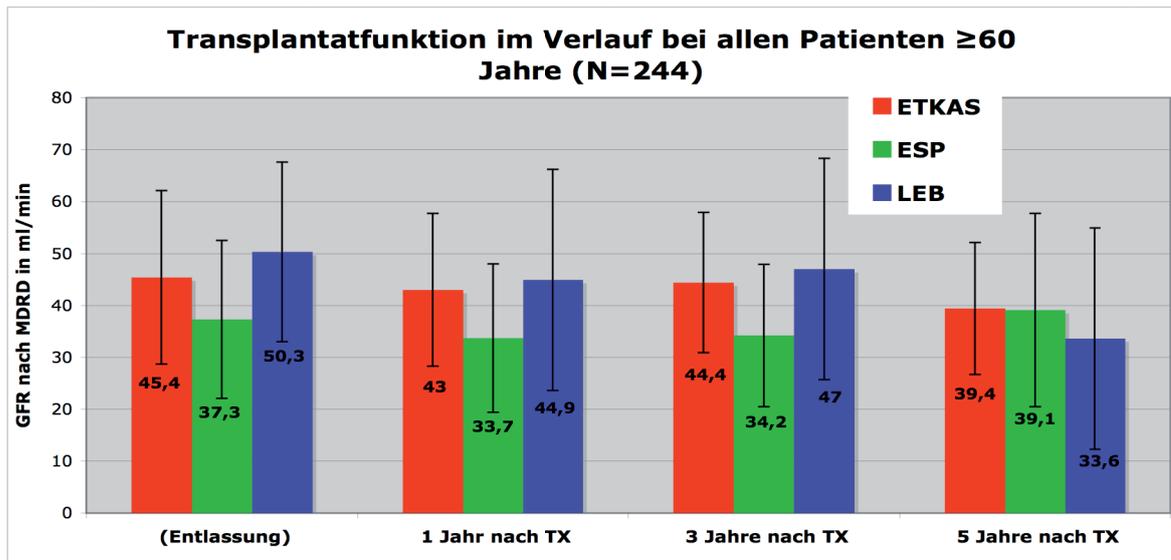
Die Patienten, die im ESP transplantiert wurden, waren mit 67,3 Jahren ($\pm 2,8$) älter als die Vergleichsgruppen (ETKAS 63,2; LEB 64,3 Jahre; jeweils $p < 0,001$). Die Dialysedauer unterschied sich mit 52,5 Monaten signifikant von den anderen Verfahren (ETKAS 71,8 Monate $p < 0,001$; LEB 19,2 Monate, $p < 0,001$). Das Spenderalter von 69,9 Jahren ($\pm 5,3$) lag entsprechend des ESP Prinzips deutlich über dem Spenderalter der anderen Allokationen ($p < 0,001$), wobei auch der Unterschied zwischen ETKAS (47,6 $\pm 16,9$) und Lebendtransplantierten (56,4 $\pm 10,7$) signifikant war ($p = 0,003$). Die HLA- bzw. DR-Übereinstimmung war im ESP (4,3 Mismatches; 1,4 DR-Mismatches) geringer als im ETKAS (2,0; 0,6; $p < 0,001$). In der LEB-Gruppe lag eine ähnlich hohe Mismatchanzahl vor (4,1 und 1,3 Mismatches). Auch hier war der Unterschied zu ETKAS signifikant. Die Immunsuppression wurde bei ESP und LEB häufiger als 4-fach Immunsuppression (57% und 63%) gewählt als in der ETKAS Gruppe (3%). Die KIZ entsprach im ESP mit 13,2h dem Durchschnitt, wobei sie in ETKAS (19,2h; $p < 0,001$) länger und bei LEB (0,3h; $p < 0,001$) kürzer war. Die warme Ischämiezeit war mit 23,7min bei LEB signifikant niedriger als bei ESP (29,7min; $p < 0,001$) und ETKAS (28,4min; $p < 0,001$). Etwa die Hälfte der Patienten des ESP und des ETKAS hatten ein ANV (54% und 45%; ns), die Dauer betrug hier 13, respektive 12 Tage. Ein ANV war bei LEB signifikant seltener als in den beiden anderen Verfahren (10%; $p < 0,001$). Die Dauer des ANV war jedoch mit 22,3 Tagen im Durchschnitt deutlich länger. Ein Primärversagen trat im ESP bei 8%, im ETKAS bei 4% und bei LEB gar nicht auf (ns). Die Infektrate war mit 73% bei ESP und LEB gegenüber ETKAS um 13 % höher, wobei der Unterschied nur für ESP signifikant war ($p = 0,042$). Die Ursache der Infektionen war für alle Gruppen ähnlich. Unterschiede bestanden in der Häufigkeit der BKV Infektionen. Diese war bei ETKAS deutlich niedriger als bei den anderen Allokationen (1% vs 9% und 7%). Die CMV Infektionen waren hingegen bei ESP und ETKAS Patienten höher (37% und 31% vs.

10%; $p=0,005$ und $p=0,012$). Deutlich häufiger als in den anderen Gruppen erfolgte im ESP eine Umstellung auf Prograf (49% vs. 33% im ETKAS; $p=0,044$ und 34% bei LEB; ns) wobei die Rejektionsrate in allen Gruppen gleich hoch um 40% lag. Der PTDM war bei LEB (32%) und ESP (27%) gegenüber ETKAS erhöht (15%; $p=0,019$ und $p=0,011$). Die mittlere Beobachtungszeit lag zwischen 30,4 Monaten (ESP) und 38,6 (ETKAS). Dieser Unterschied war signifikant ($p=0,031$). Die Zahl der verlorenen Transplantate und der verstorbenen Patienten war bei ESP mit 27%, bzw. 16% am höchsten (ETKAS 15 und 11%, LEB 5 und 12%).

Die BMI Werte, die Häufigkeit von OP Komplikationen und anatomischer Besonderheiten der Spendernieren, das Auftreten der CMV Risiko Konstellation, die mittlere Liegedauer und der Koronarstatus unterschieden sich zwischen den Gruppen nicht wesentlich.

Die Transplantatfunktion im engeren Sinne (GFR nach MDRD) war in der ESP Gruppe mit 37ml/min bei Entlassung deutlich geringer als in ETKAS (45,4ml/min) und bei LEB (50,3ml/min). Nach 5 Jahren entsprach sie mit 39,1ml/min etwa dem Durchschnitt (38,5ml/min) (s. Abbildung 11). Signifikanz für diese Unterschiede bestand nur bis drei Jahre nach Transplantation. Die Veränderungen der Transplantatfunktion im Langzeitverlauf sind durch die Zensierung der Daten beeinflusst (s. Tabelle 5). So führen die häufigeren Transplantatverluste des ESP zu einer relativen Verbesserung der mittleren Transplantatfunktion, weil die Organe mit schlechterer Funktion nicht mehr berücksichtigt werden. 5 Jahre nach TX standen noch insgesamt 43 Patienten zur Auswertung (17,6%).

Abbildung 11: Transplantatfunktion (GFR nach MDRD in ml/min) im



Verlauf (ETKAS, ESP und LEB) bei allen mindestens 60-jährigen Empfängern des Düsseldorfer Transplantationszentrums im Verlauf, die zu dem jew. Zeitpunkt lebten und Transplantatfunktion hatten. (Bezüglich Zensurierung der Daten und Gruppengrößen s. Tab. 5; Signifikanz s. Tab. 4)

	1 Jahr nach TX			5 Jahre nach TX		
	ETKAS	ESP	LEB	ETKAS	ESP	LEB
Verbliebene Fälle (N)	85 (94,3%)	68 (70,1%)	35 (85,4%)	23 (21,7%)	14 (14,4%)	6 (14,6%)
Zensurierung durch TX-Verlust oder Tod	10 (9,4%)	17 (17,5%)	2 (4,9%)	23 (21,7%)	39 (40,2%)	7 (17,1%)

Tabelle 5: Zensurierung der Daten aller mindestens 60-jährigen Empfänger 1 und 5 Jahre nach TX (in Klammern prozentualer Anteil an Gesamtgruppe). Die starke Zensurierung der ESP Daten u.a. durch TX-Verlust, bzw. Tod führte zu einer relativen Verbesserung der Funktion (GFR) im LZ-Verlauf, da die Organe mit geringer GFR durch die Zensurierung nicht mehr mit in die Auswertung einbezogen wurden. Insgesamt nach 5 Jahren noch 43 Patienten (17,6%) ausgewertet.

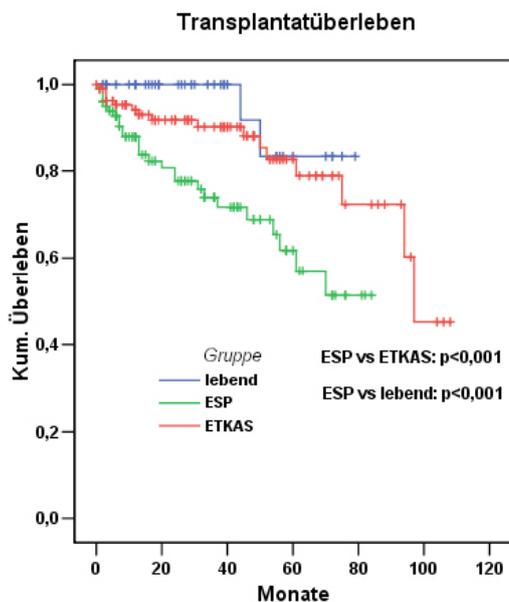
Die Analyse nach Kaplan Meier zeigte für das ESP ein TUL von 88, 81, 75 und 62% nach 1, 2, 3 und 5 Jahren (52% nach 5 Jahren ohne Zensurierung für Tod). Das Patientenüberleben betrug entsprechend 93, 87, 83 und 71% (s. Abb. 12 und 13).

Für ETKAS Patienten ergab sich ein TUL von 94, 92, 90 und 83% (74% nach 5 Jahren ohne Zensurierung für Tod) und ein PUL von 96, 91, 90 und 83%.

Bei LEB bestand TL von 100, 100, 100 und 83% (67% nach 5 Jahren ohne Zensierung für Tod), ein PL von 98, 98, 94 und 74%.

Bezüglich des TL ist der Unterschied zwischen ESP und ETKAS, sowie ESP und LEB im Log Rank Test signifikant ($p=0,005$, respektive $p=0,006$).

Ein weiterer Vergleich der Verfahren erfolgte nach Anpassung des Empfängeralters der Gruppen (s. Kap. III.12).



	1 Jahr	3 Jahre	5 Jahre
ETKAS	94%	90%	83%
ESP	88%	75%	62%
LEB	100%	100%	83%

Abbildung 12: TL der Gruppen ESP, ETKAS und LEB nach Kaplan Meier bei allen mindestens 60-jährigen zwischen 1.1.1997 und 31.12.2006 transplantierten Patienten des Düsseldorfer Transplantationszentrums nach Allokationsverfahren. $n=244$, Gruppengrößen s. Tabelle 5 (S.35).

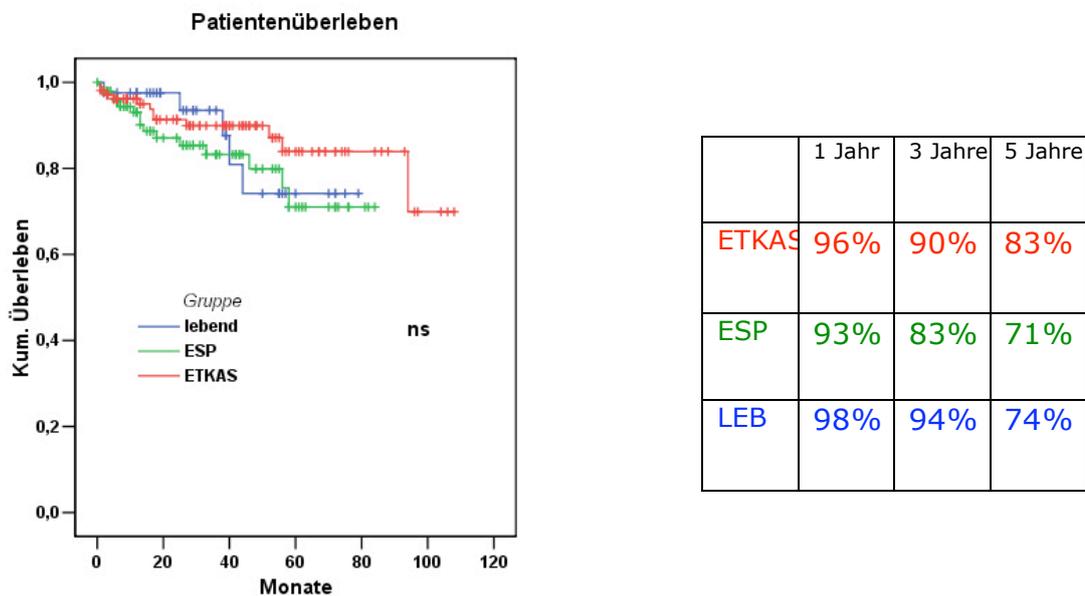


Abbildung 13: PÜL der Gruppen ESP, ETKAS und LEB nach Kaplan Meier bei allen mindestens 60-jährigen zwischen 01.01.1997 und 31.12.2006 transplantierten Patienten des Düsseldorfer Transplantationszentrums nach Allokationsverfahren. n=244, Gruppengrößen s. Tabelle 5 (S.35).

III.2. Einfluss Empfängeralter und Spenderalter auf den Transplantationsverlauf

Es wurde zusätzlich eine Analyse durchgeführt, die explizit den Einfluss des Spender- und Empfängeralters untersuchen sollte. Hierzu wurden die einzelnen Allokationsgruppen (ESP, ETKAS und LEB) in zwei gleich große Gruppen verschiedenen Alters eingeteilt. Als Grenze wurde der jeweilige Altersmedian der Gruppen verwendet. Anschließend wurden die beiden Altersgruppen bezüglich TÜL und PÜL, sowie relevanter Unterschiede der beobachteten Parameter miteinander verglichen. Diese Analyse erfolgte sowohl für das Empfängeralter als auch für das Spenderalter.

III.2.a. ESP

Empfängeralter (65-66 vs. >66 Jahre (max. 77 J.))

Für das Empfängeralter zeigten sich Vorteile der jüngeren (65-66 Jahre) Patienten. Das TÜL (72 vs 44%; $p=0,04$) und das PÜL war (nach 5 Jahren 79 vs. 56%; $p=0,03$) signifikant besser in der Gruppe jüngerer Empfänger (s. Abb. 14).

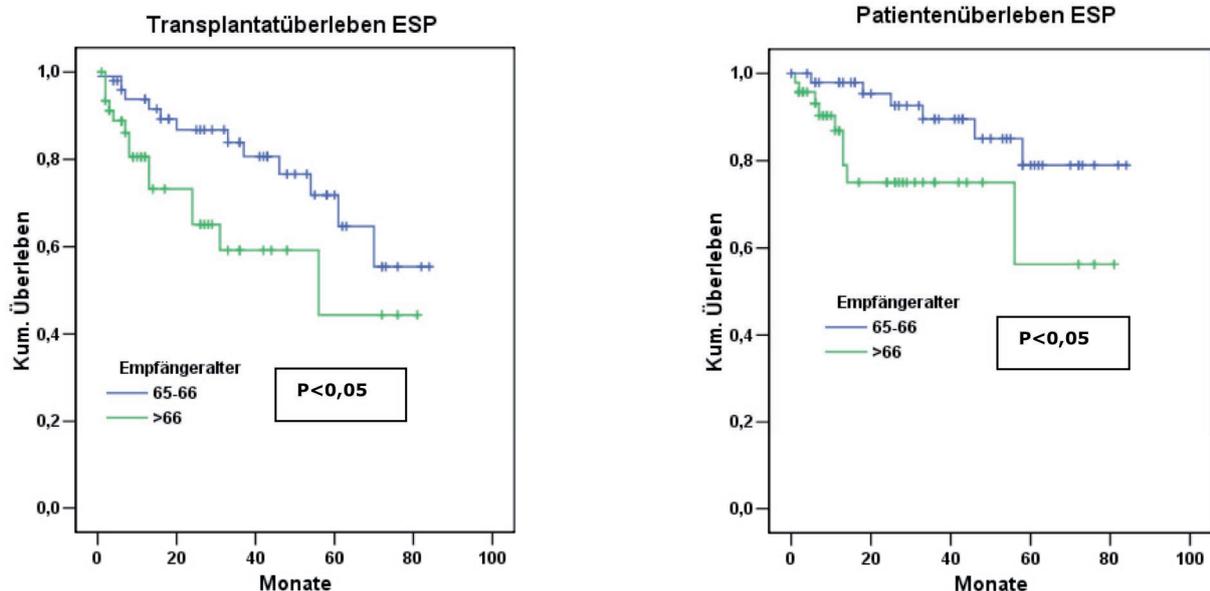


Abbildung 14: Einfluss des Empfängeralters auf TÜL und PÜL in der ESP Gruppe; Überlebenskurven nach Kaplan Meier und log-rank Test; es wurden zwei gleich große Gruppen (n=49 vs. 48) mit unterschiedlichem Empfängeralter gebildet (Altersmedian der ESP Empfänger als Grenze). n=97.

Infektionen traten signifikant seltener in der jüngeren Gruppe auf (64 vs. 83%; $p=0,035$). Die Dialysedauer war signifikant kürzer (50 vs. 57 Monate; $p=0,035$), eine KHK seltener 51% (vs 61%). Operative Komplikationen traten seltener auf (24 vs 28%; ns), allerdings lag in dieser Gruppe auch seltener eine komplexe Anatomie des Spenderorgans vor (34 vs 18%, $p=0,07$). Das Spenderalter war durchschnittlich ein Jahr geringer und der

stationäre Aufenthalt dauerte im Mittel 6 Tage weniger (ns) als in der älteren Vergleichsgruppe (s. Abb. 15).

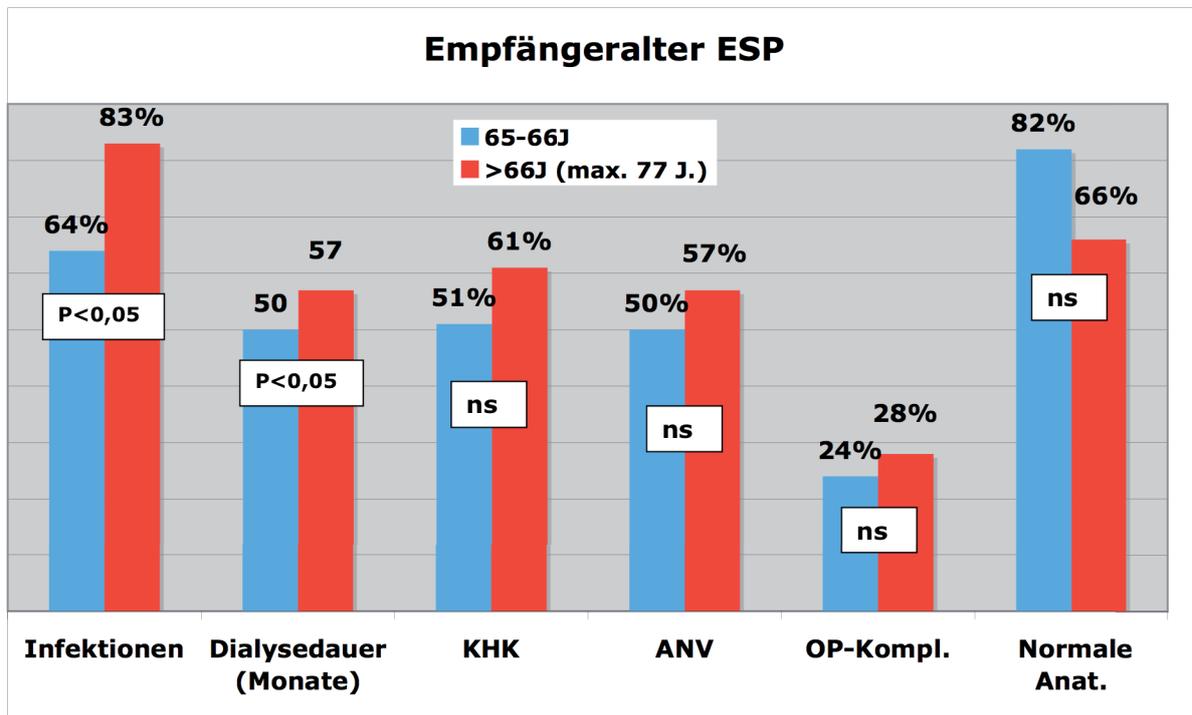


Abbildung 15: Transplantationsverlaufparameter abhängig vom Empfängeralter in der ESP Gruppe; (Gruppeneinteilung s. Abb. 14. n=97).

Spenderalter (65-69 vs. >69 Jahre (max. 82 J.))

In der ESP Gruppe zeigte sich auch für das Spenderalter ein Trend der Überlebensraten zugunsten der jüngeren (65-69 Jahre) Gruppe. So war das TÜL und PÜL zu allen untersuchten Zeitpunkten höher in dieser Gruppe, nach fünf Jahren 74% vs 65%, bzw. 65% vs 59%. Die Unterschiede waren allerdings nicht signifikant (s. Abb. 16).

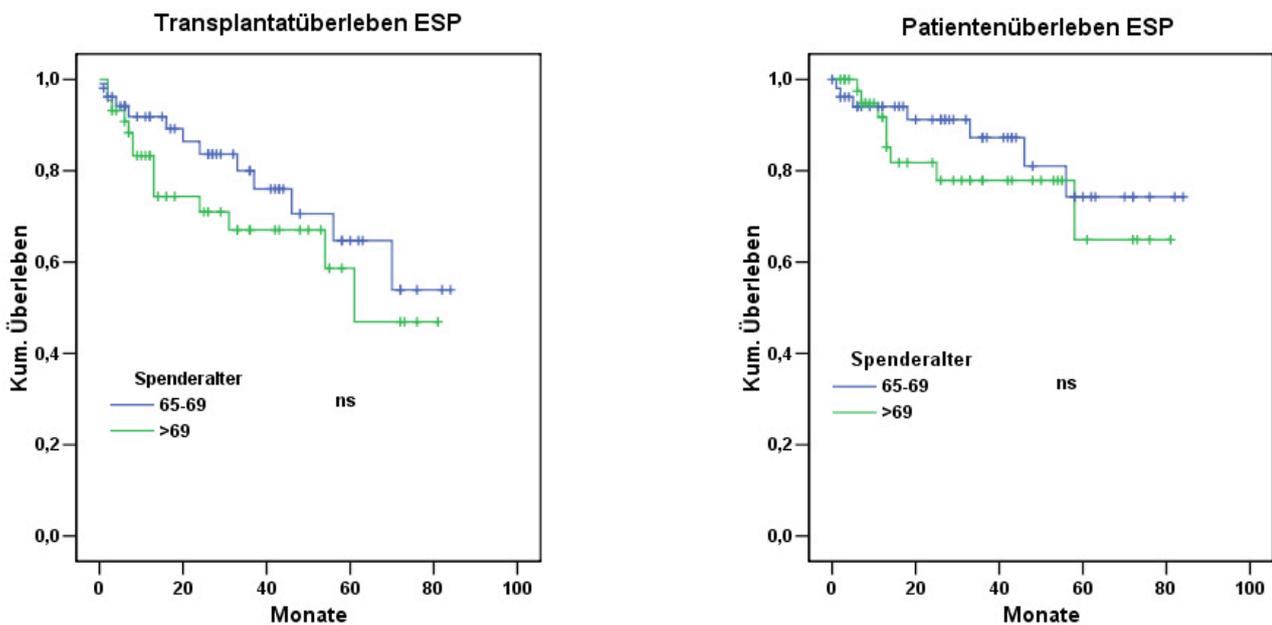


Abbildung 16: Einfluss des Spenderalters auf TÜL und PÜL in der ESP Gruppe; Überlebenskurven nach Kaplan Meier und log-rank Test; es wurden zwei gleich große Gruppen (n=49 vs. 48) mit Patienten unterschiedlichen Alters gebildet (Altersmedian der ESP Spender als Grenze). n=97.

Es bestand ein Trend zu weniger ANV (50 vs 57%) und Infektionen (48% vs 72%). Die übrigen Parameter wiesen keine Unterschiede auf (s. Abb. 17).

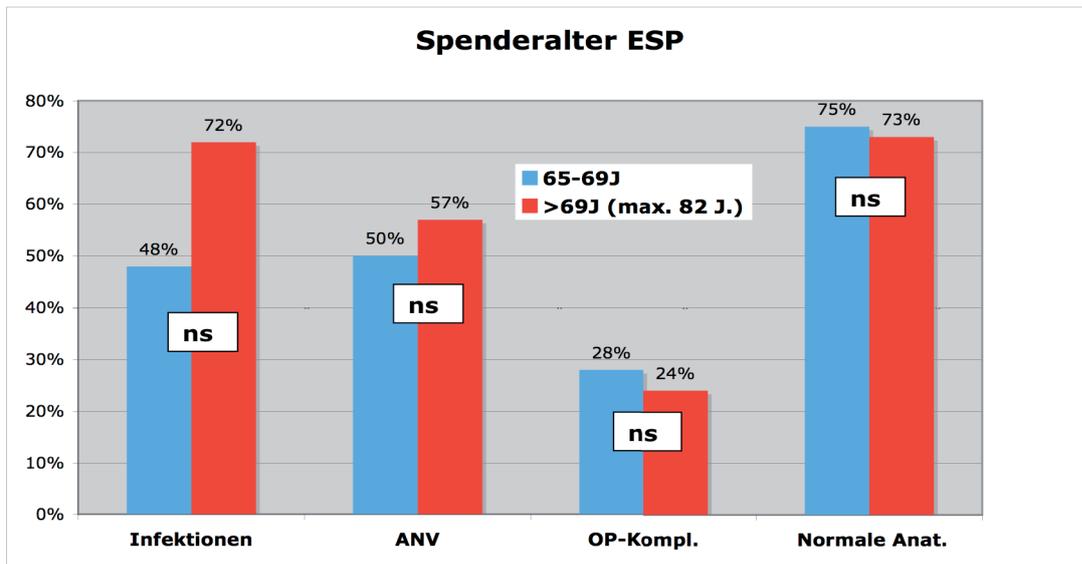


Abbildung 17: Transplantationsverlaufsparemeter abhängig vom Spenderalter in der ESP Gruppe (Gruppeneinteilung s. Abb.16). n=97.

III.2.b. ETKAS

Empfängeralter (60-63 vs. >63 Jahre (max. 72 J.))

Das Alter der Empfänger in der Gruppe der über ETKAS zugeteilten Organe zeigte keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Mortalität (<64 Jahre mit 97, 90, 90 und 90% gegenüber 96, 93, 90 und 77% bei den über 63-jährigen nach 1, 2, 3 und 5 Jahren) und des TUL (s. Abb. 18).

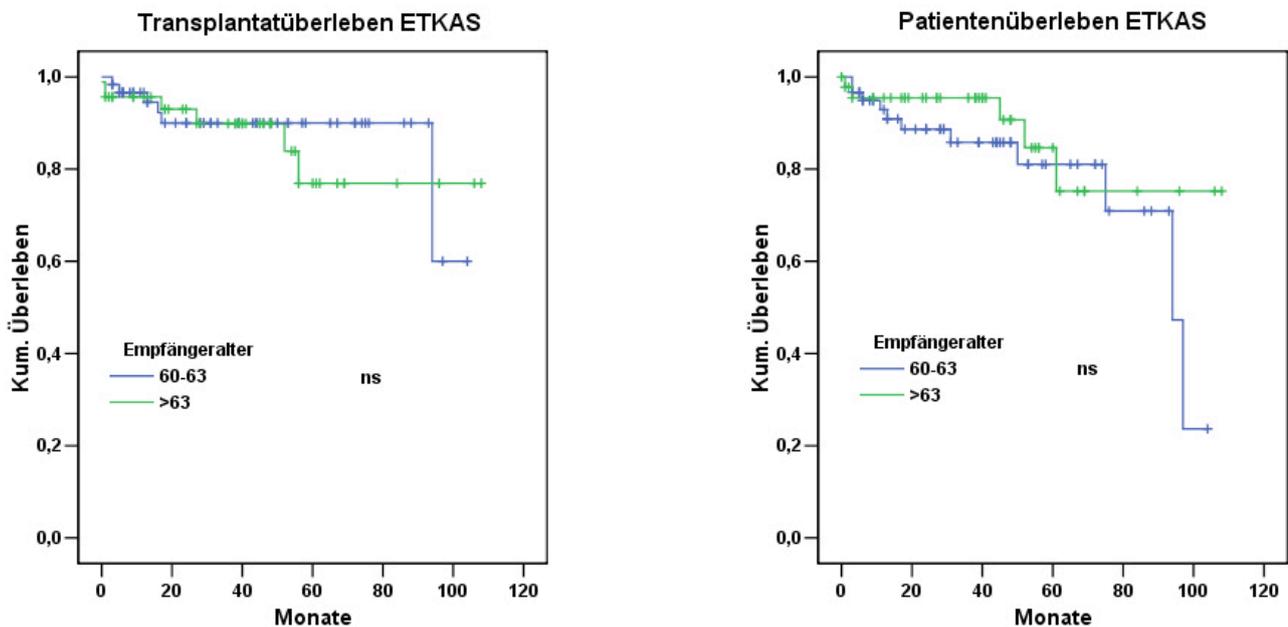


Abbildung 18: Einfluss des Empfängeralters auf TUL und PUL in der ETKAS Gruppe; Überlebenskurven nach Kaplan Meier und log-rank Test; es wurden zwei gleich große Gruppen (n=53) mit Patienten unterschiedlichen Alters gebildet (Altersmedian der ETKAS Empfänger als Grenze). n=106.

In der Gruppe jüngerer Empfänger lag eine nicht signifikant längere Dialysezeit vor (78 vs. 64 Monate; $p=0,058$). Operative Komplikationen waren hier seltener (24 vs. 30%; ns), anatomische Variabilitäten häufiger (27 vs. 15%; ns). Auch eine KHK (58 vs. 48%; ns) war häufiger nachgewiesen worden (s. Abb. 19).

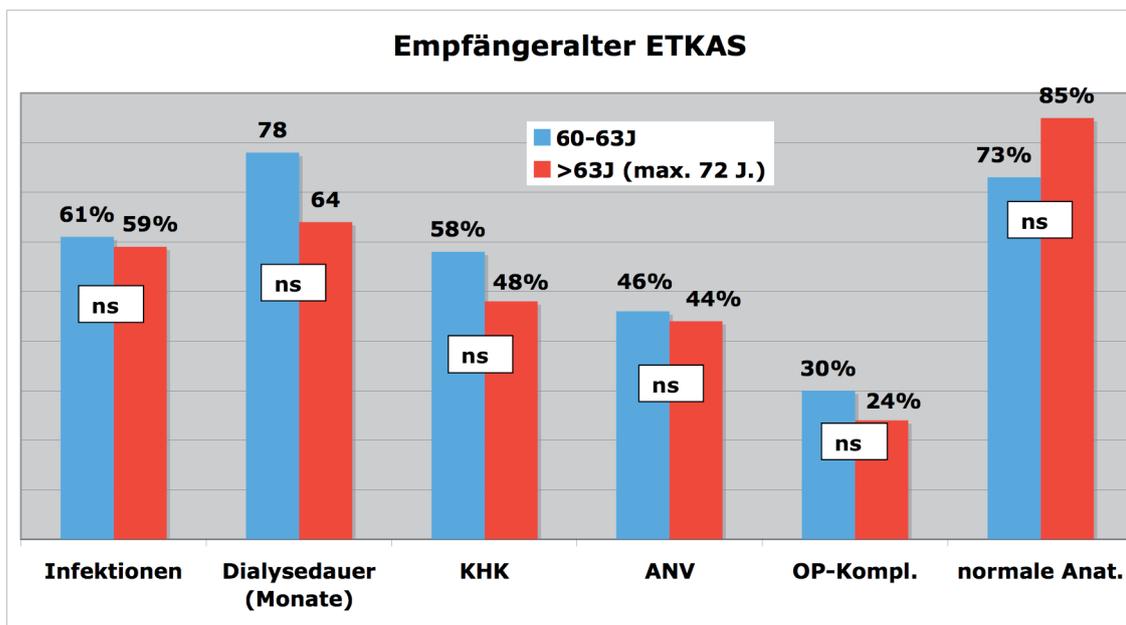


Abbildung 19: Transplantationsverlaufsparemeter abhängig vom Empfängeralter in der ETKAS Gruppe (Gruppeneinteilung s. Abb. 18). n=106.

Spenderalter (15-50 vs. >50 Jahre (max. 75 J.))

In der ETKAS Gruppe spielte das Spenderalter für das PÜL keine Rolle. Das TÜL zeigte sich jedoch wiederum durchgehend bei jüngeren Spendern (15-50 Jahre) besser (98, 98, 98 und 88% nach 1,2,3 und 5 Jahren vs. 89, 84, 80 und 76%), allerdings ohne Signifikanz (s. Abb. 20).

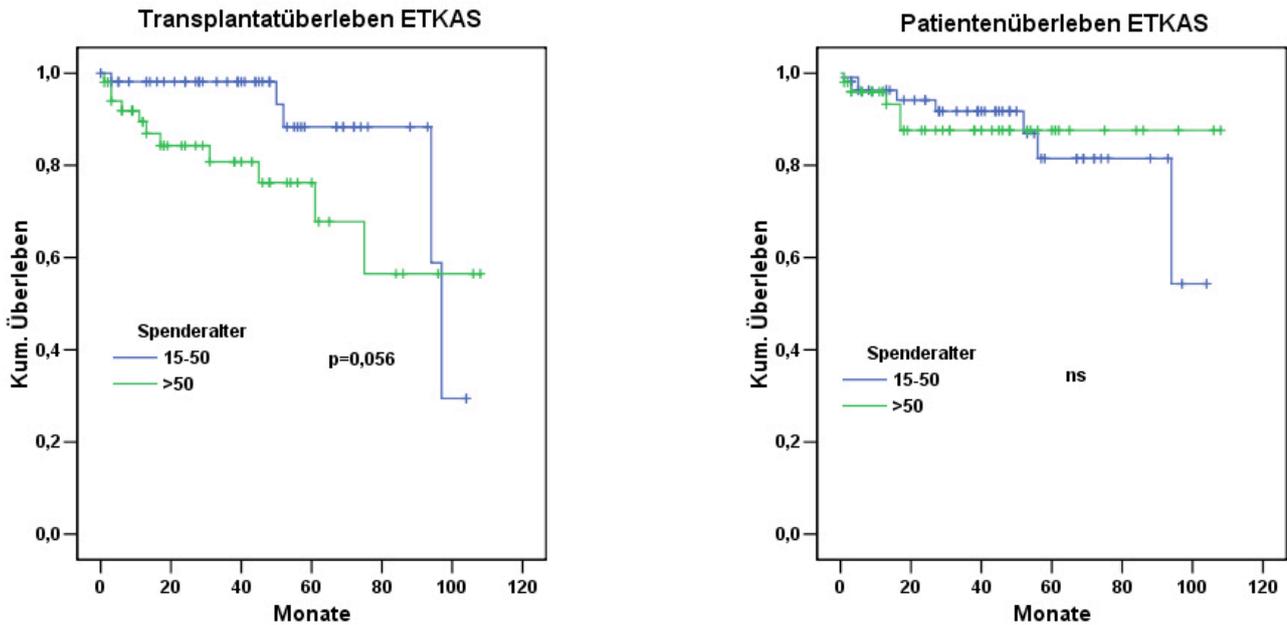


Abbildung 20: Einfluss des Spenderalters auf TÜL und PÜL in der ETKAS Gruppe; Überlebenskurven nach Kaplan Meier und log-rank Test; es wurden zwei gleich große Gruppen (n=53) mit Patienten unterschiedlichen Alters gebildet (Altersmedian der ETKAS Spender als Grenze). n=106.

In der Gruppe der älteren Spender waren Infektionen signifikant häufiger mit 72% gegenüber 48% ($p=0,01$). Auch das ANV war signifikant wahrscheinlicher in dieser Gruppe (57 vs. 34%; $p=0,019$). Operative Komplikationen (31 vs. 24%; ns) und anatomische Besonderheiten (25 vs 17%; ns) traten auch häufiger auf, allerdings nur im Trend (s. Abb. 21).

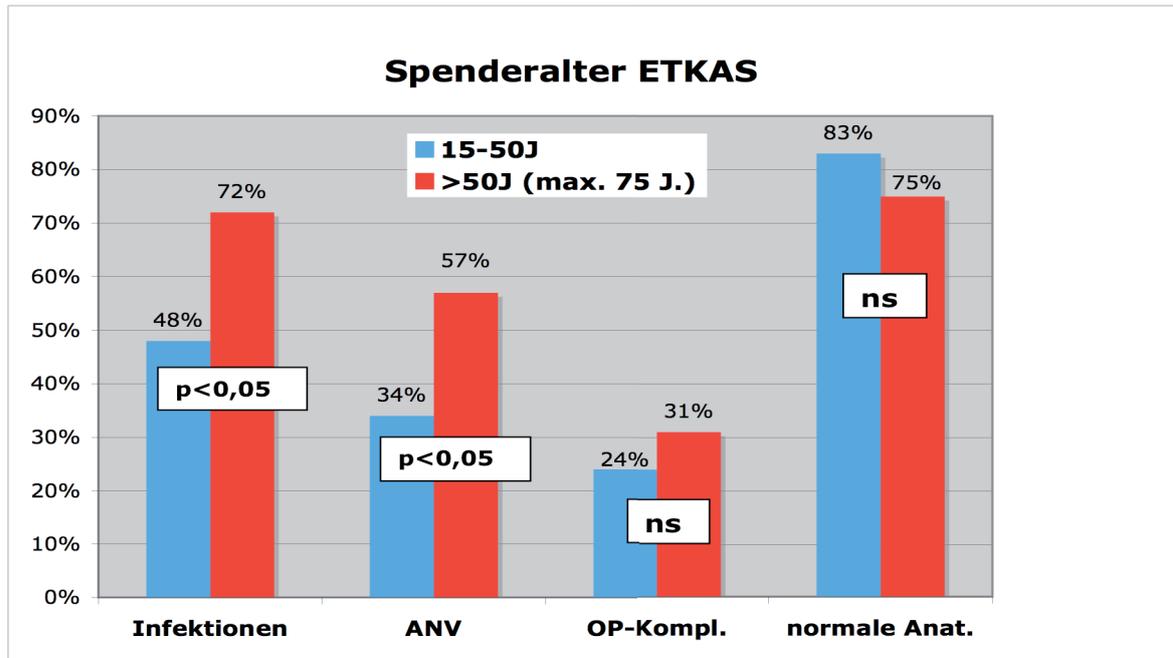


Abbildung 21: Transplantationsverlaufparameter abhängig vom Spenderalter in der ETKAS Gruppe (Gruppeneinteilung s. Abb. 20). n=106.

III.2.c. Lebendtransplantationen

In dieser Gruppe bestand eine Korrelation von Spender- und Empfängeralter ($p=0,014$ nach Pearson), das Spenderalter war bei den älteren Empfängern durchschnittlich 6 Jahre höher als bei den jüngeren Empfängern. Zudem besteht eine hohe Zensierung dieser Daten, für Daten 5 Jahre nach Transplantation waren nur 6 Patienten auswertbar.

Empfängeralter (60-63 vs. >63 Jahre (max. 76 J.))

Das Empfängeralter hatte keinen wesentlichen Einfluss auf die Mortalität in der Kaplan Meier Analyse. Das 1,2,3 und 5-Jahresüberleben betrug in der älteren Gruppe 96, 96, 96 und 72% gegenüber 100, 100, 90 und 75% bei den jüngeren Patienten (s. Abb. 22). Das TUL (100, 100, 100 und 75% gegenüber 100, 100, 100 und 88%; ns) war tendenziell kürzer bei älteren Empfängern .

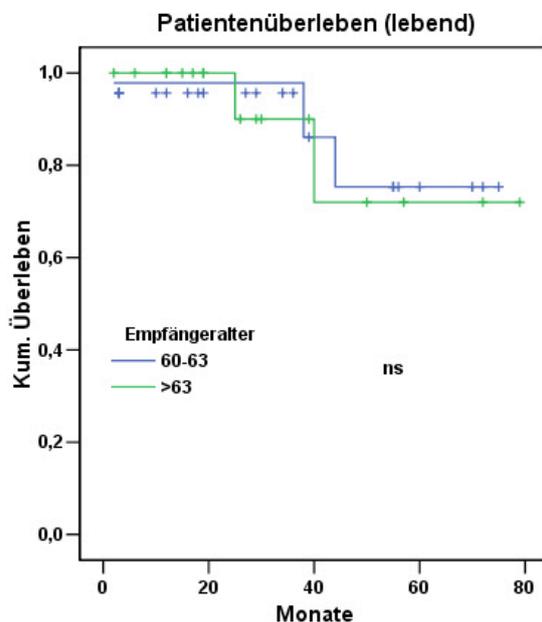


Abbildung 22: Einfluss des Empfängeralters auf PÜL in der LEB Gruppe; Überlebenskurven nach Kaplan Meier und log-rank Test; es wurden zwei gleich große Gruppen (n=21 vs. 20) mit Patienten unterschiedlichen Alters gebildet (Altersmedian der LEB Empfänger als Grenze). n=41.

Operative Komplikationen (33 vs. 17%; ns) und Infektionen (85 vs. 65%; ns) traten hier ebenfalls häufiger auf. Eine KHK war vorwiegend in der jüngeren Gruppe (82 vs. 55%, $p=0,088$) bei ebenfalls längerer Dialysezeit (22 vs. 15 Monate, ns) nachgewiesen (s. Abb. 23).

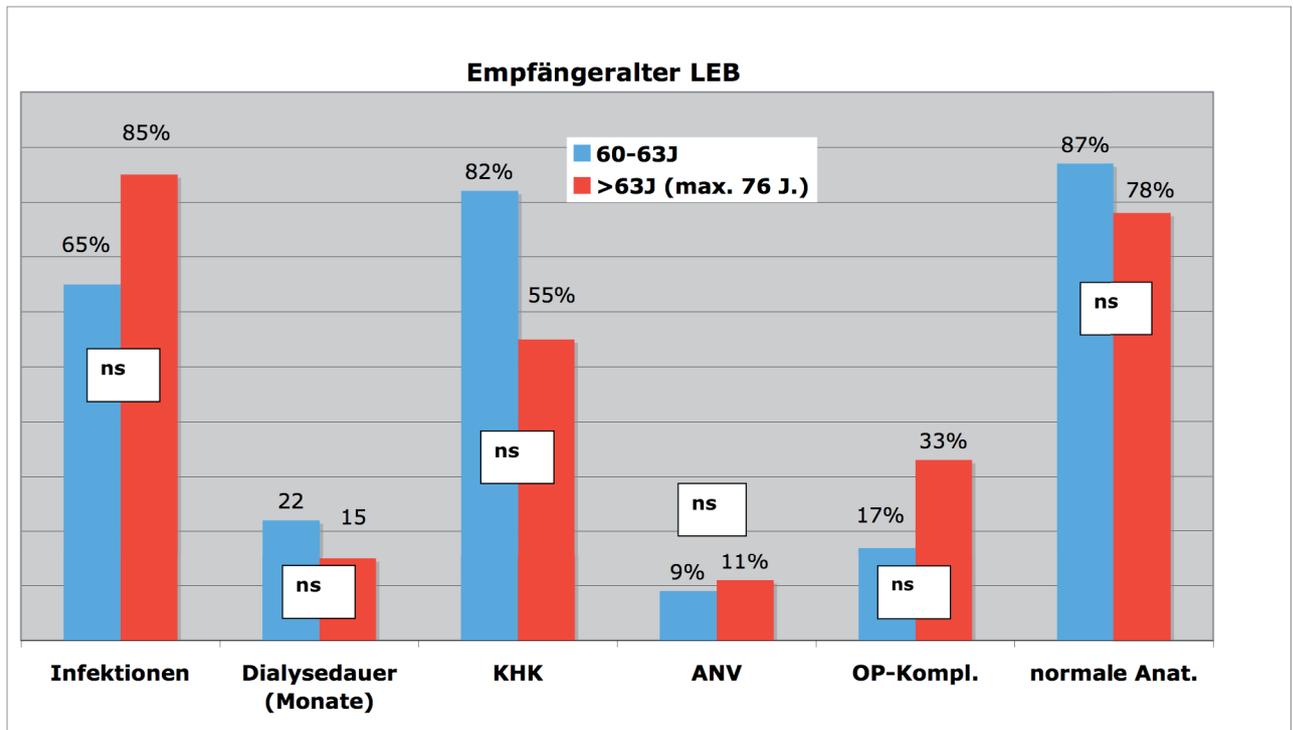


Abbildung 23: Transplantationsverlaufparameter abhängig vom Empfängeralter in der ETKAS Gruppe (Gruppeneinteilung s. Abb. 22). n=41.

Spenderalter (35-59 Jahre vs. >59 Jahre (max. 71 J.))

Das Spenderalter hatte keinen Einfluss auf das PÜL. So lebten nach fünf Jahren in beiden Gruppen noch 75% der Patienten. Für das TÜL zeigte sich wiederum ein Vorteil für die jüngeren (35-59 Jahre) Patienten (100% Transplantatfunktion nach fünf Jahren vs. 75%; ns). Der Unterschied war jedoch nicht signifikant (s. Abb. 24).

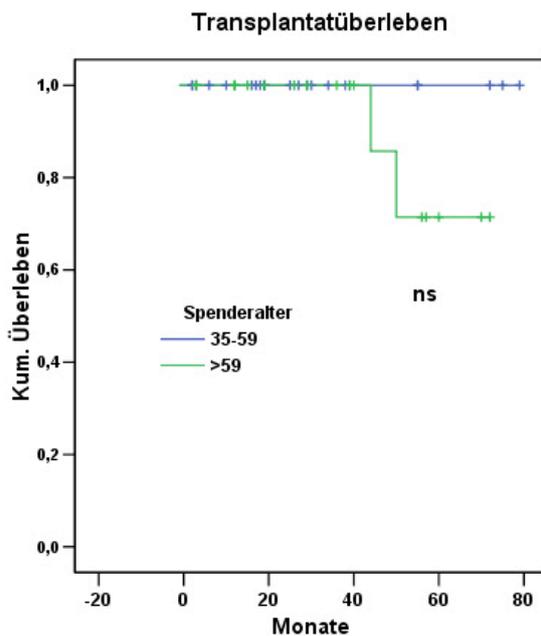


Abbildung 24: Einfluss des Spenderalters auf TÜL in der LEB Gruppe; Überlebenskurven nach Kaplan Meier und log-rank Test; es wurden zwei gleich große Gruppen (n=21 vs. 20) mit Patienten unterschiedlichen Alters gebildet (Altersmedian der LEB Spender als Grenze). n=41.

Die OP Komplikationen (32 vs. 18%; ns) und die stationäre Aufenthaltsdauer (35 vs. 26 Tage; $p=0,014$) waren bei den älteren Spendern deutlich höher, wobei auch die anatomischen Voraussetzungen der transplantierten Organe in dieser Gruppe schwieriger waren (21 vs. 14%; ns).

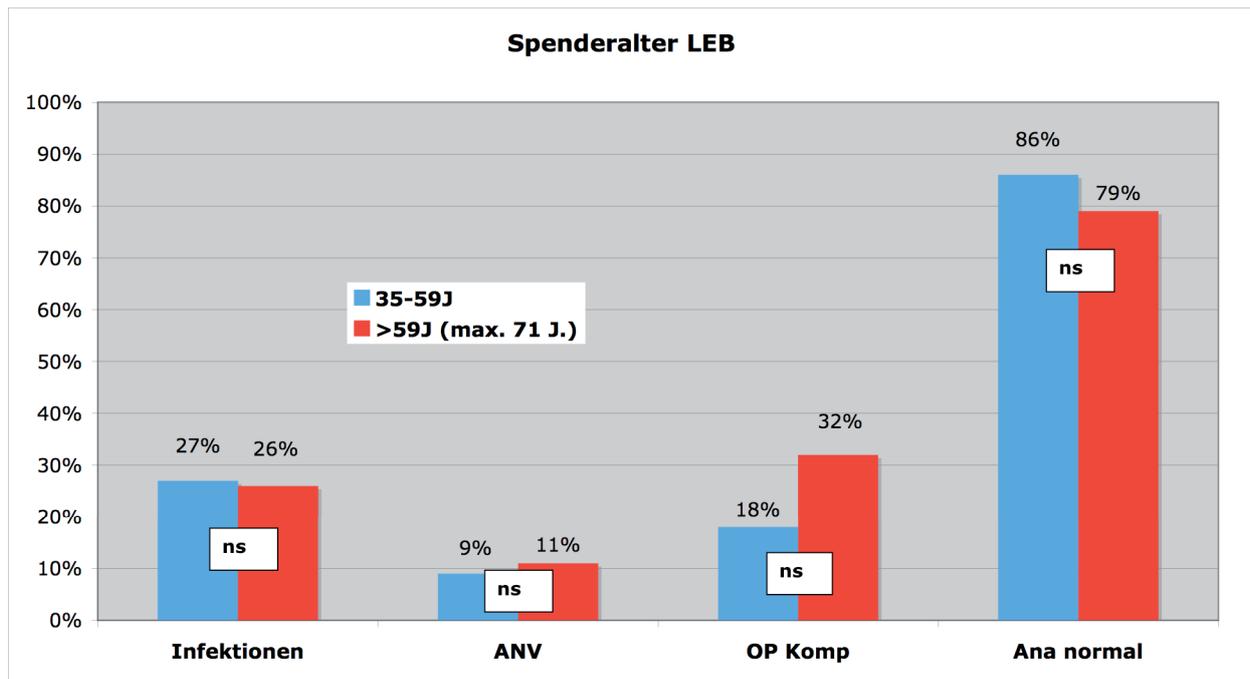


Abbildung 25: Transplantationsverlaufparameter abhängig vom Spenderalter in der LEB Gruppe (Gruppeneinteilung s. Abb. 24). n=41.

III.3. Einfluss des Body Mass Index von Empfänger und Spender auf den Transplantationsverlauf

Die Gesamtdaten wurden entsprechend der o.g. Grenzen in Gruppen nach BMI eingeteilt, um einen Einfluss des Ernährungsstatus auf den Transplantationsverlauf zu untersuchen. Der Empfänger- und Spender-BMI konnte in 219 Fällen (90,0%) bestimmt werden.

Spender und Empfänger BMI waren nicht miteinander korreliert.

III.3.a. Empfänger BMI

Der Empfänger BMI war unabhängig vom Empfängeralter. Der Empfänger BMI hatte in der Kaplan Meier Analyse keinen statistisch relevanten Einfluss in Hinblick auf das T \ddot{U} L (s. Abb. 26). Es bestand ein Trend zu erhöhter Mortalität bei geringem Empfänger BMI. Nach 5 Jahren zeigten sich P \ddot{U} L von 70% (BMI<23, n=24), 83% (BMI=23-29, n=158) und 90% (BMI>29, n=37).

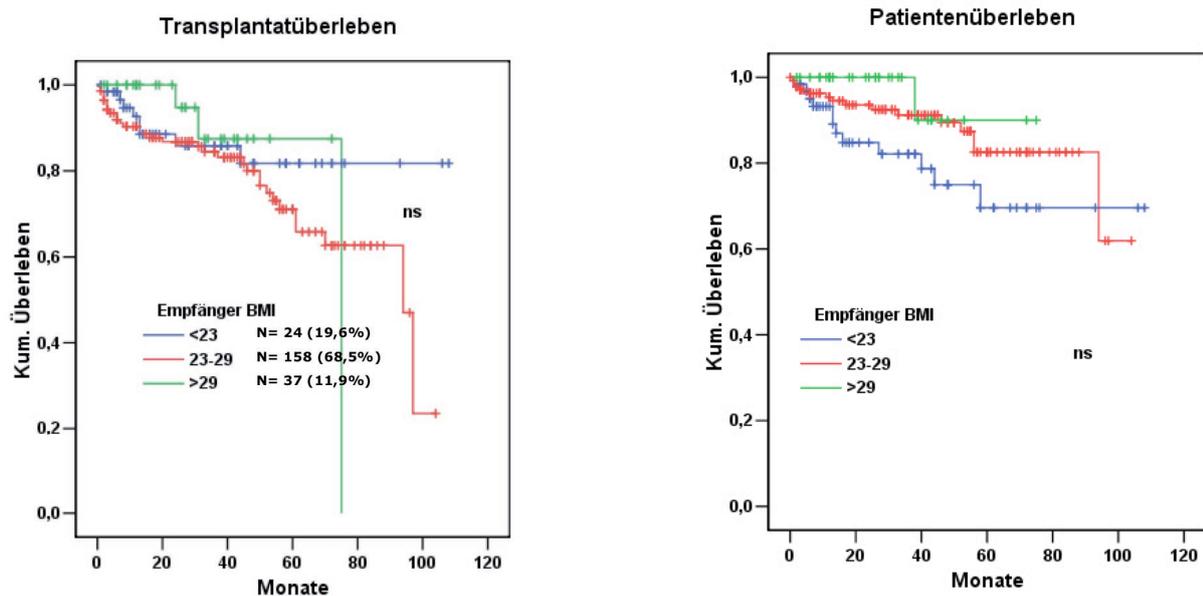


Abbildung 26: Einfluss des Empfänger BMI auf T \ddot{U} L und P \ddot{U} L; Überlebenskurven nach Kaplan Meier für alle ≥ 60 jährigen Empfänger unseres Zentrums (1997-2006); Einteilung der Transplantationen nach Empfänger BMI in drei Gruppen (s.Text). n=219.

Es zeigte sich eine Assoziation von PTDM zu steigendem Empfänger BMI (10, 23 und 42%; $p=0,004$). Weiterhin kam es zu mehr Infektionen (69, 65, 81%; ns). Der Empfänger BMI hatte keinen signifikanten Einfluß auf die Häufigkeit operativer Komplikationen (23-28%).

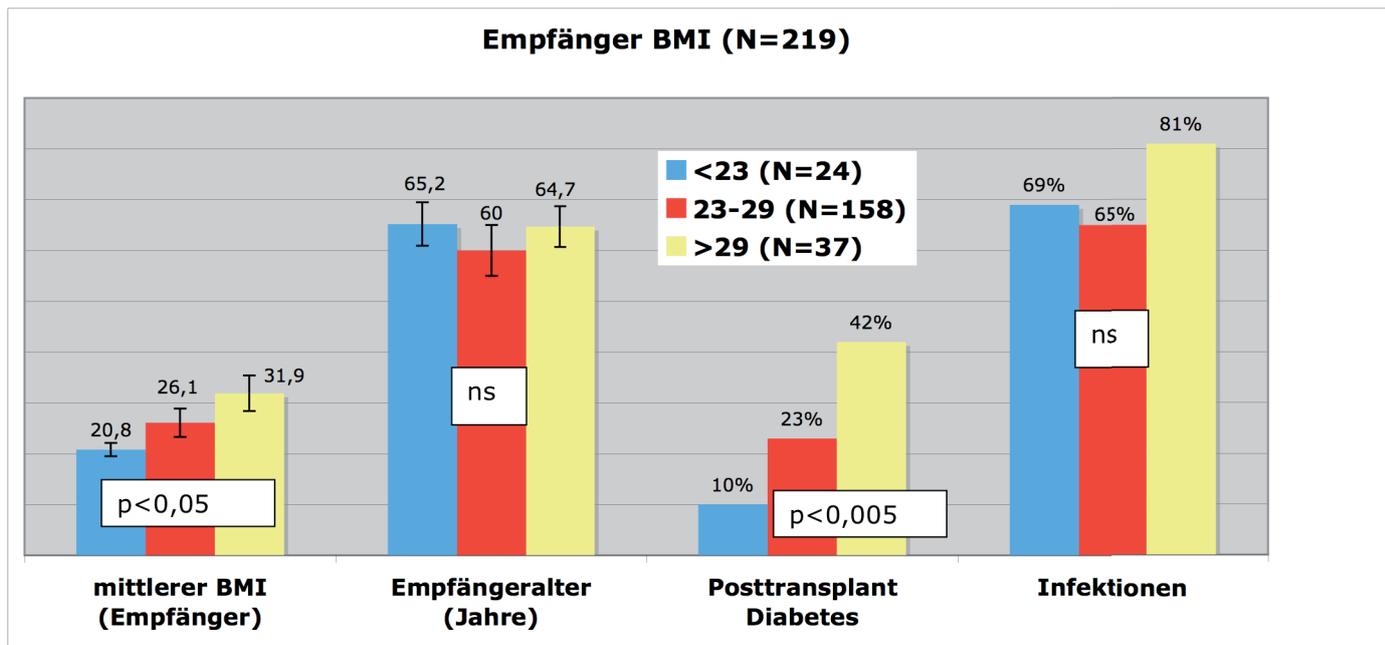


Abbildung 27: Mittleres Empfängeralter und BMI, sowie PTDM und Infektionen abhängig vom Empfänger BMI. Häufigerer PTDM bei Empfängern mit hohem BMI. n=219.

III.3.b. Spender BMI

Es bestand eine Korrelation zwischen der Spender BMI-Gruppe und dem Spenderalter (0,29 nach Pearson; zweiseitig $p < 0,001$). So betrug das Alter bei den unter-, normal- und übergewichtigen Spendern: 42,1 (± 24), 60,0 (± 14) und 62,3 (± 12) Jahre. Ein höherer Spender BMI war daher mit einem älteren Spenderorgan assoziiert (s. Abb. 28). Das Empfängeralter war nicht unterschiedlich in den Gruppen.

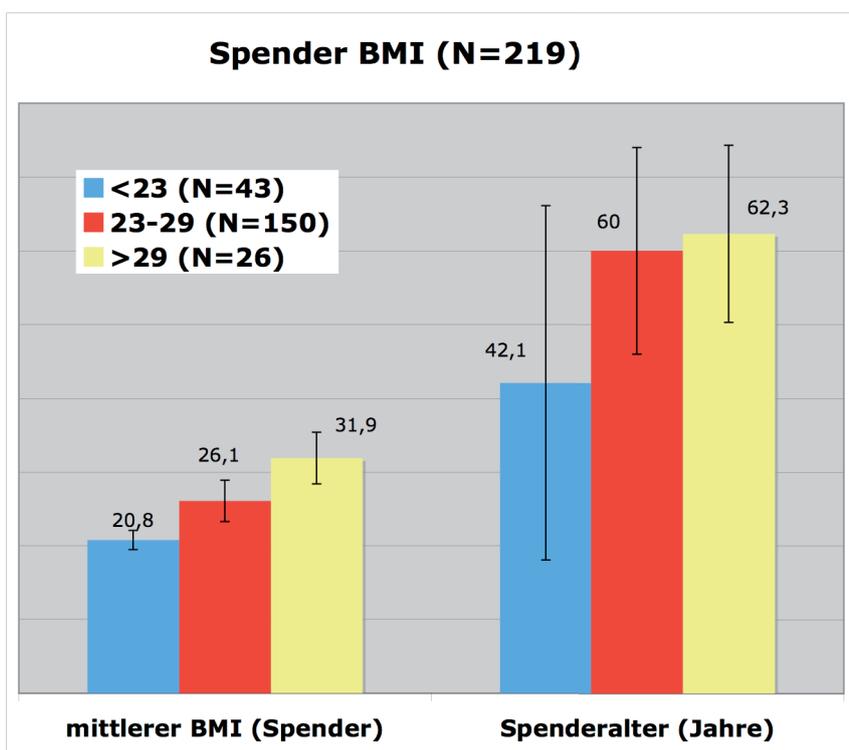


Abbildung 28: Mittlerer Spender BMI und mittleres Spenderalter der nach Spender BMI eingeteilten Gruppen. Ein höherer Spender BMI war signifikant mit einem höheren Spenderalter assoziiert (Korrelation nach Pearson 0,29; $p < 0,001$). $n = 219$.

Der Ernährungszustand des Spenders zeigte signifikante Unterschiede in der Kaplan Meier Analyse bezüglich des TÜL. Die 1, 2, 3 und 5 Jahres Transplantatüberlebensraten betragen 97, 87, 87 und 75% für einen BMI unter 23. Bei Nieren von Spendern mit normalem BMI war das TÜL am höchsten (94, 89, 87 und 80%). Die schlechtesten Resultate zeigten sich bei den adipösen Spendern (83, 83, 72 und 57%). Die Unterschiede dieser Spendernieren gegenüber den anderen waren signifikant ($p = 0,003$ gegenüber den normgewichtigen Spendern; $p = 0,04$ gegenüber BMI < 23).

Dementgegen zeigten Empfänger von Nieren adipöser Spender eine tendenziell geringere Mortalität (nach 5 Jahren 66, 78 und 91% für BMI<23, 23-29 und >29; ns; s. Abb. 29). Der Spender BMI hatte keinen Einfluss auf operative Komplikationen. Diese waren in allen Gruppen gleich häufig.

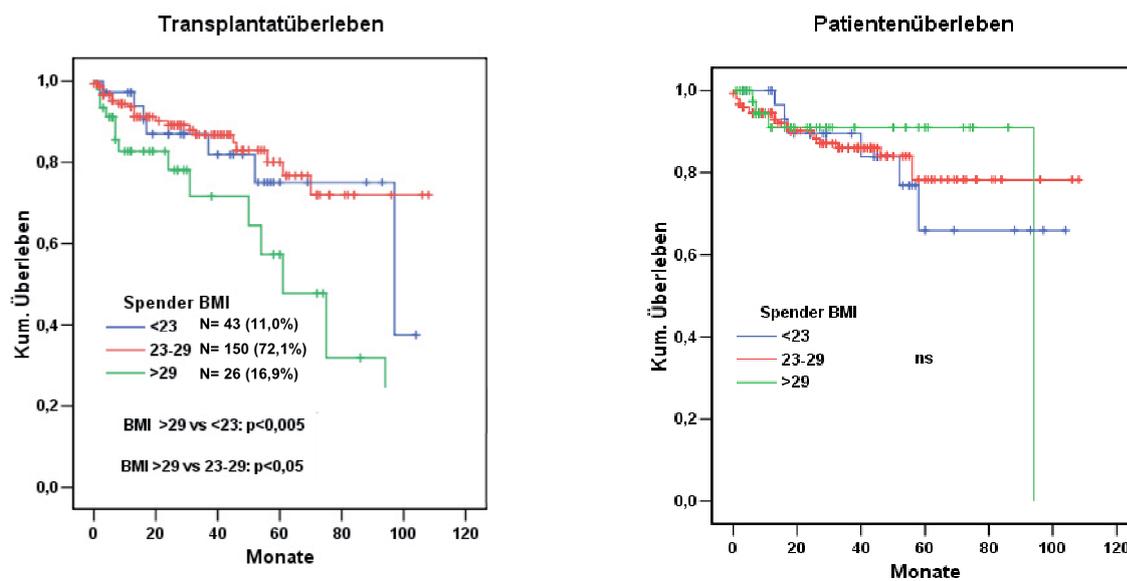


Abbildung 29: Einfluss des Spender BMI auf TÜL und PÜL; Überlebenskurven nach Kaplan Meier für alle ≥ 60 jährigen Empfänger unseres Zentrums (1997-2006); Einteilung der Transplantationen nach Spender BMI in drei Gruppen (s. Abb. 28). n=219.

Wegen des trotz deutlich geringeren Spenderalters nicht besseren Resultats der Patienten mit einem Spender BMI <23 in Bezug auf TÜL und PÜL wurde diese Gruppe noch einer weiteren Analyse unterzogen. Es sollte geprüft werden, ob die Empfänger eines solchen Spenderorgans bei einem eigenen BMI von <23 bessere Resultate erreichen. So könnte eine kleinere Niere evtl. den Bedarf eines Patienten mit geringem BMI besser decken. Dazu wurde eine Kaplan Meier Analyse für Empfänger eines kleinen Organs (Spender BMI<23) mit Unterteilung der Empfänger nach BMI <23 (9 Patienten) und BMI ≥ 23 (16 Patienten) durchgeführt (s. Abb. 30). Hier zeigte sich kein Unterschied des TÜL (nach 5 Jahren 75 % vs. 78%; ns).

Transplantatüberleben bei Spender BMI <23 abhängig vom Empfänger BMI

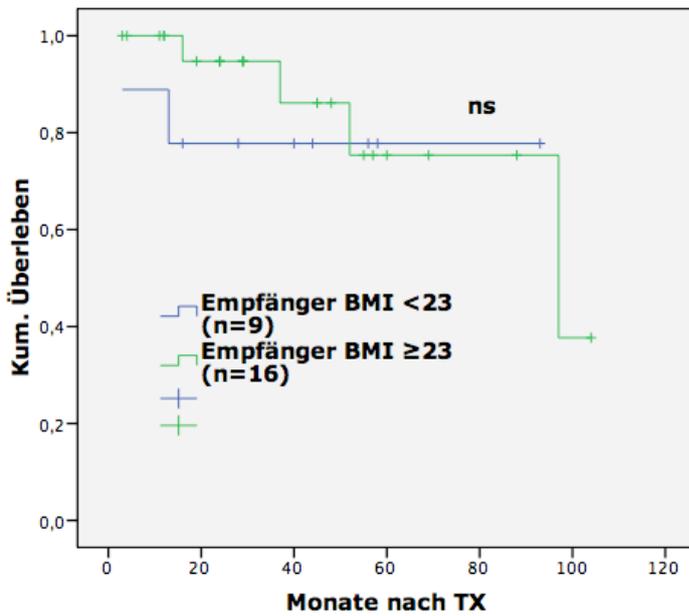


Abbildung 30: Einfluss des Empfänger BMI auf das TUL bei kleinen Spenderorganen (Spender BMI von <23); Überlebenskurven nach Kaplan Meier für alle ≥60 jährigen Empfänger unseres des Düsseldorfer Zentrums (1997-2006); Empfänger wurden ebenfalls in Gruppen nach BMI eingeteilt (<23 vs. ≥23). n=25.

III.4. Dialysedauer bis zur Transplantation

Gegenüber ETKAS (71,8 Monate) war die Dialysedauer bis zur TX im ESP deutlich geringer (52,5 Monate). Bei LEB war Dialysedauer am geringsten (18,2 Monate).

ESP:

Bei der Analyse der Dialysedauer bis zur TX innerhalb der ESP Gruppe (0-49 Monate vs. >49 Monate an HD) zeigte sich das 5-Jahres TL in beiden Gruppen gleich (73%) und im log-rank Test nicht signifikant unterschiedlich.

Für Patienten mit längerer Dialysedauer bestand ein im log rank Test nicht signifikanter Vorteil bezüglich des PL (5-Jahres PL 85% vs. 62%; ns). Das Alter war in beiden Gruppen gleich (67 vs. 67,6 Jahre).

Für die weiteren Verlaufsparemeter zeigten sich keine Unterschiede, insbesondere nicht bezüglich der Ischämiezeiten, Mismatches und akutem Nierenversagen.

ETKAS:

In der ETKAS Gruppe zeigte sich kein Einfluss der Dialysedauer auf TL und PL. Das TL nach 5 Jahren war in der Gruppe mit längerer Dialysedauer (>74 Monate) geringfügig höher (85 vs. 80%; ns). Signifikante Unterschiede im log-rank Test bestanden nicht. Das 5-Jahres PL der Gruppe mit längerer Dialysedauer betrug 86% (vs. 83%; ns).

Das Alter war in den Gruppen mit 63 vs. 63,4 Monaten gleich. Auch auf die Verlaufsparemeter hatte die Dialysedauer bei ETKAS Patienten keinen Einfluss.

Bei den lebendtransplantierten Patienten zeigten sich keine von der Dialysedauer abhängigen Unterschiede des Transplantationsverlaufes.

III.5. Koronare Herzerkrankung bei Nierentransplantatempfängern

Eine KHK war bei 51% der Patienten vor der Transplantation nachgewiesen worden (12% mit PTCA/Stent, 17% Bypass OP, 3% herztransplantiert, 19% ohne Intervention). In dieser Gruppe verstarben 19 % der Patienten (vs. 8% Kontrolle), obwohl der Beobachtungszeitraum der KHK Gruppe mit 29,4 Monaten deutlich unter dem der anderen Gruppe lag (37,7 Monate; $p=0,008$).

Patienten mit und ohne KHK-Nachweis waren etwa gleich alt (65 Jahre vs. 65,5).

Patienten mit und ohne KHK waren etwa gleich lang an der Dialyse (56 vs. 54,8 Monate; ns). Eine KHK lag bei LEB mit 56% am häufigsten vor, in dieser Gruppe bestand die geringste Dialysedauer (19,2 Monate). In der ETKAS Gruppe war eine KHK am seltensten (45%), obwohl in dieser Gruppe die längste Dialysedauer vorlag (71,8 Monate).

Auch operative Komplikationen, ANV und stationäre Aufenthaltsdauer unterschieden sich nicht wesentlich (s. Abb. 31).

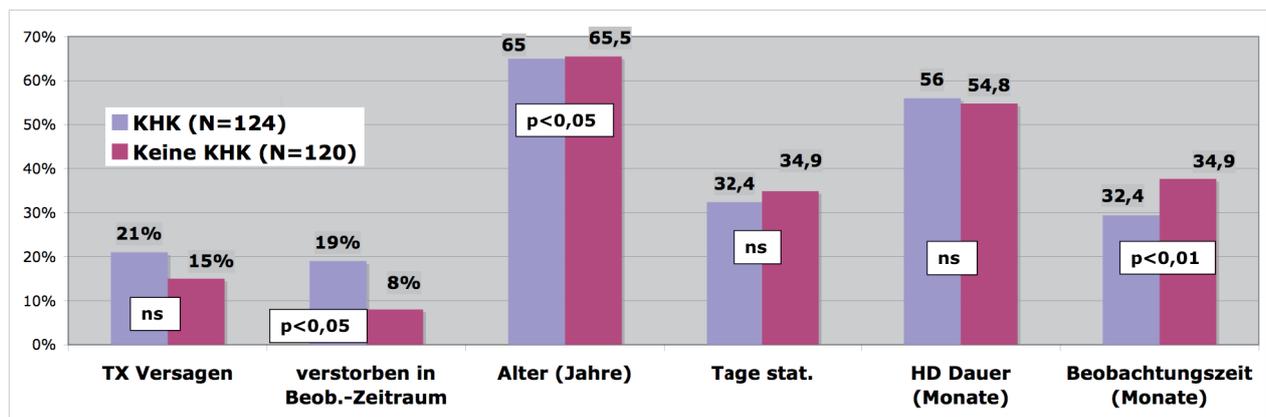


Abbildung 31: Relevanz einer nachgewiesenen KHK in Bezug auf transplantationsrelevante Parameter bei allen über 60-jährigen Patienten unseres Zentrums (1997-2006); als KHK wurde jede angiographisch nachgewiesene Stenose definiert, bei der eine Intervention diskutiert oder durchgeführt wurde. $n_{\text{gesamt}} = 244$.

In der Kaplan Meier Analyse (s. Abb. 32) bestätigt sich eine erhöhte Mortalität der KHK Patienten (1, 2, 3 und 5 Jahresüberleben mit 93, 86, 80

und 69% vs. 97, 95, 95 und 85%; $p=0,007$). Auch das TL ist hier zumindest im Trend niedriger (90, 86, 79 und 71% vs. 93, 90, 89 und 79%; ns).

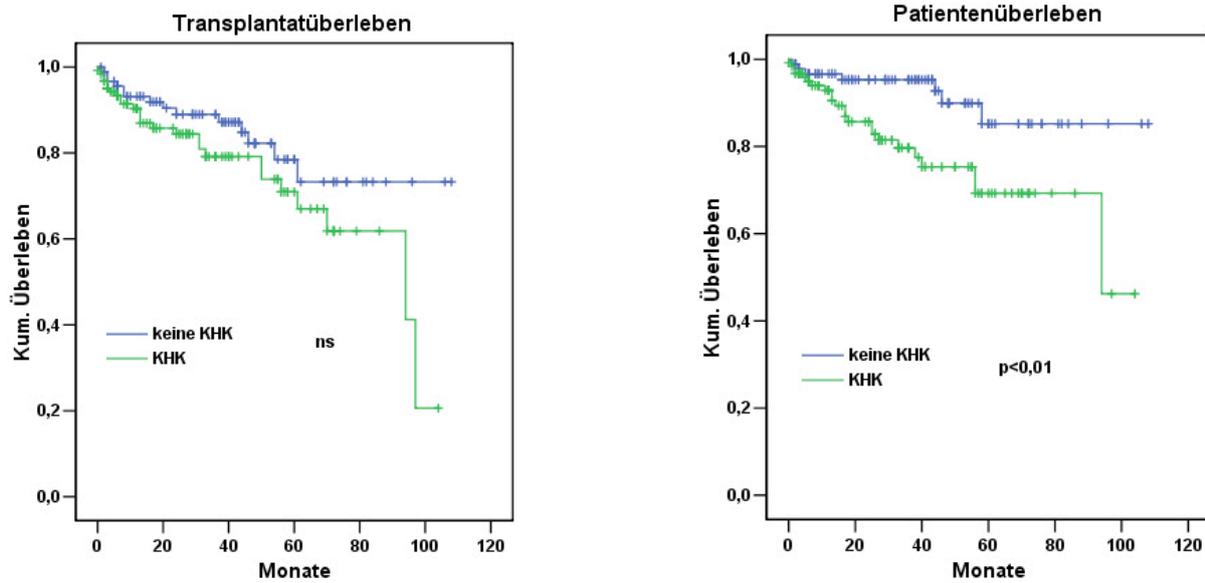


Abbildung 32: Relevanz einer nachgewiesenen KHK bei in Bezug auf TL und PL bei allen über 60-jährigen Patienten unseres Zentrums (1997-2006); als KHK wurde jede angiographisch nachgewiesene Stenose definiert, bei der eine Intervention diskutiert oder durchgeführt wurde. $n_{\text{gesamt}} = 244$ (124 mit KHK).

III.6. Verlauf nach Transplantation

III.6.a. Akutes Nierenversagen nach Nierentransplantation (ANV)

Ein ANV trat bei 43% aller Patienten auf. Bei 25% der Patienten mit ANV kam es zum Transplantatversagen (vs. 12% ohne ANV; $p=0,002$) im Beobachtungszeitraum. Ein ANV war assoziiert mit höherem Spenderalter (59,7 vs. 55 Jahre; $p=0,008$), vermehrten Rejektionen (48 vs. 36%; ns; $p=0,06$), Infektionen (48 vs. 31%; $p=0,009$), OP Komplikationen (56 vs. 38%; $p<0,05$) und längeren Ischämiezeiten (KIZ 16,2 vs. 11,7 h; $p<0,001$ und WIZ 29,5 vs. 27min; $p<0,05$) gegenüber Patienten ohne ANV (s. Abb. 33).

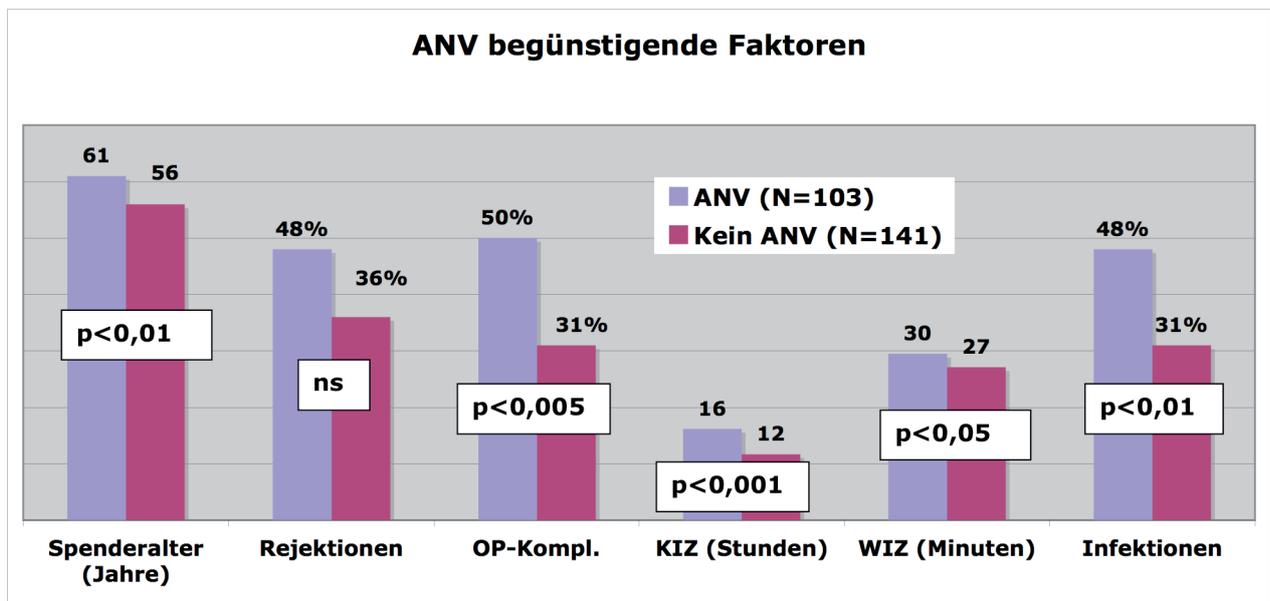


Abbildung 33: Parameter, die mit einem ANV nach Transplantation assoziiert waren (alle Patienten ≥ 60 Jahre 1997-2006 im Transplantationszentrum Düsseldorf). n= 244.

Der stationäre Aufenthalt war mit 38,7 Tagen länger als in der Vergleichsgruppe (28,4 Tage; $p < 0,001$). Ein Transplantatversagen trat häufiger bei Vorliegen eines ANV auf. Der Nachbeobachtungszeitraum war in beiden Gruppen etwa gleich lang (s. Abb. 34).

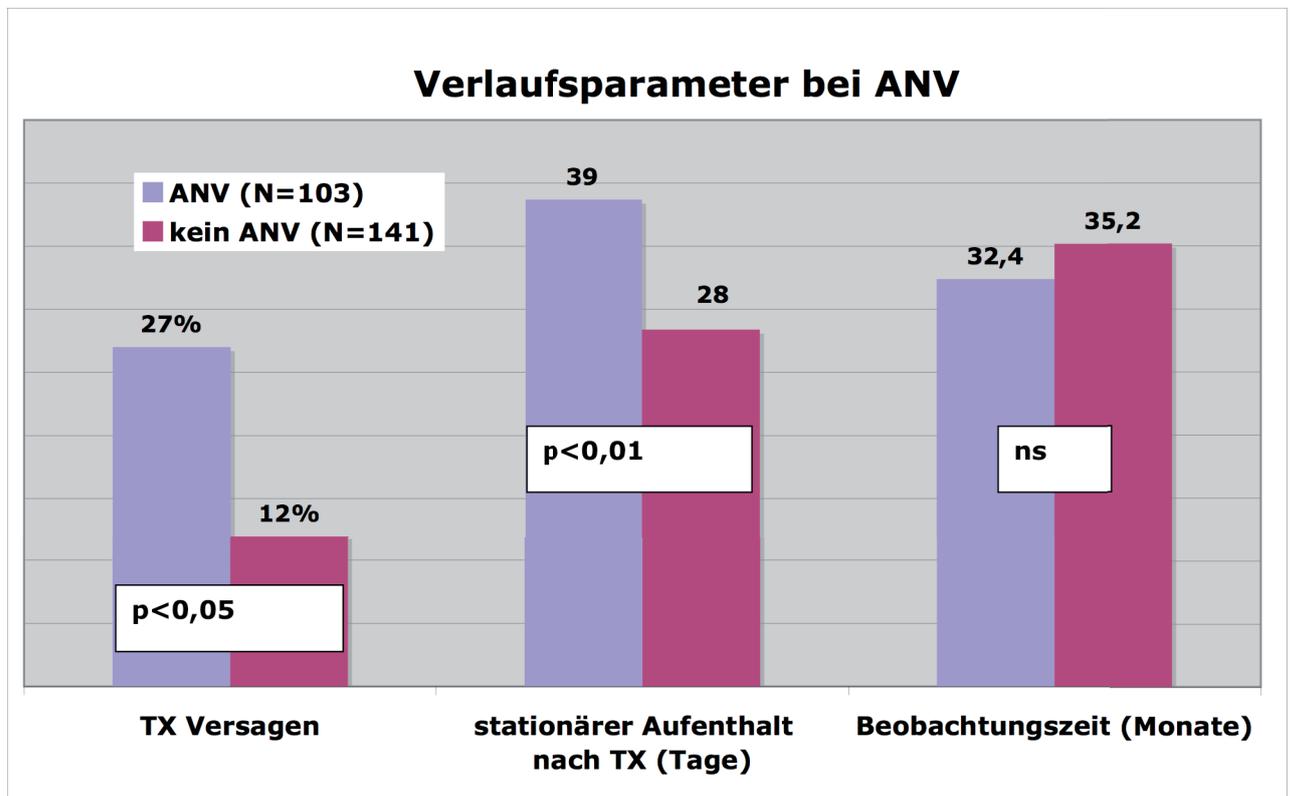


Abbildung 34: Relevanz eines aufgetretenen ANV nach Transplantation für transplantationsrelevante Parameter bei allen mindestens 60-jährigen Patienten des Düsseldorfer Transplantationszentrums (1997-2006). Es zeigten sich signifikant mehr Transplantatversagen und ein längerer stationärer Aufenthalt bei Patienten mit ANV. n = 244.

III.6.b. Transplantatrejektionen

Rejektionen wurden bei 40% der Patienten diagnostiziert. Relevante Unterschiede bestanden zwischen den Allokationsverfahren nicht. Es handelte sich in 75% der Fälle um interstitielle Rejektionen, in 12% um vaskuläre und in 7% um kombinierte Rejektionen. Bei 6% der Patienten wurde die Diagnose einer Rejektion klinisch gestellt (s. Abb. 35). Das Alter der Patienten spielte keine Rolle für die Häufigkeit von Infektionen.

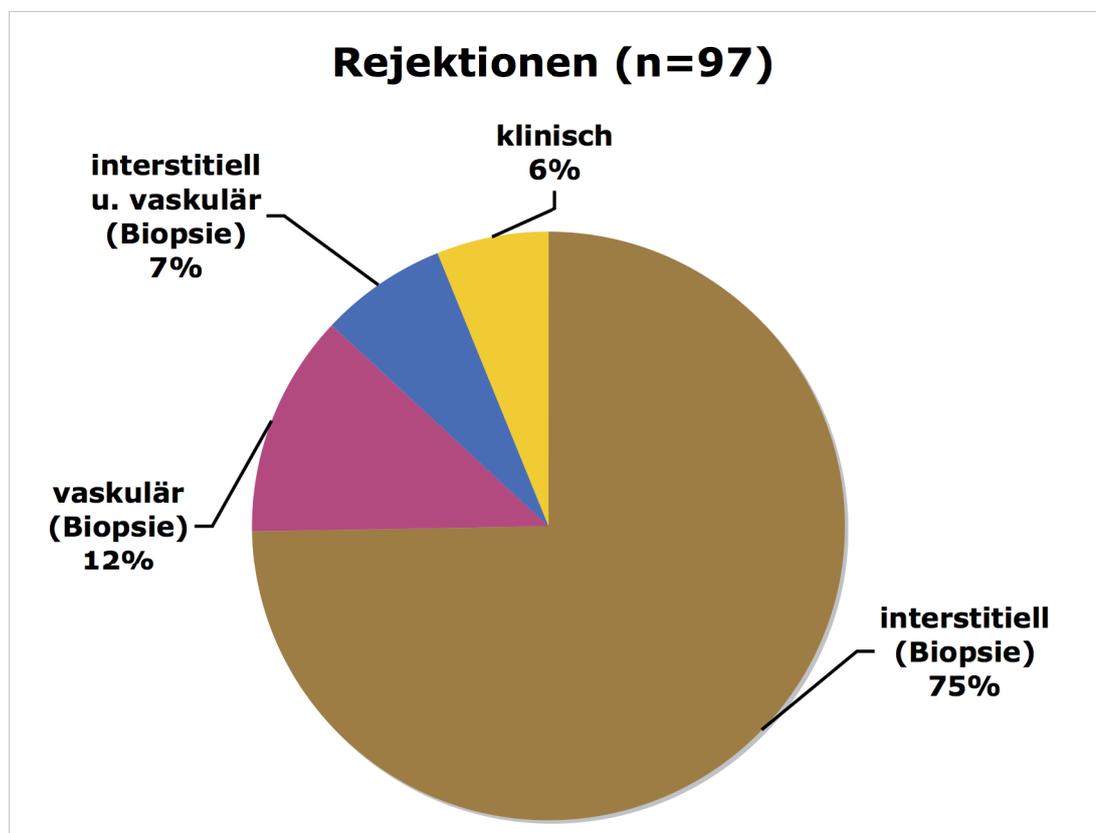


Abbildung 35: Häufigkeit der verschiedenen Rejektionstypen bei Auftreten von Rejektionen bei ≥ 60 -jährigen Patienten (1997-2006); 97 (40%) von 244 Patienten hatten eine Rejektion; lediglich die „klinischen“ Rejektionen (6%) wurden nicht durch eine Biopsie bestätigt.

In der Gruppe von Patienten mit Rejektionen lagen insgesamt weniger Mismatches vor (3,1 vs. 3,6; $p=0,006$), jedoch mehr DR-Mismatches (1,2 vs. 0,9; $p=0,011$). Eine Induktionstherapie war bei diesen Patienten seltener erfolgt (33 vs. 36%, ns; s. Abb. 36).

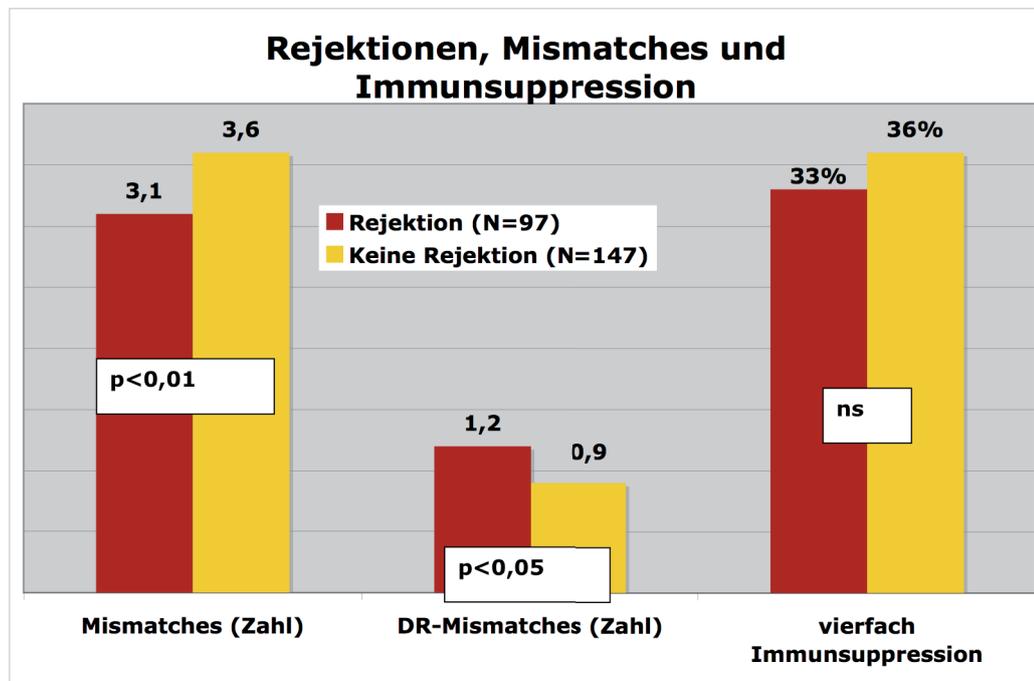


Abbildung 36: Anzahl der HLA-Mismatches Häufigkeit einer vierfachen Immunsuppression bei Patienten mit und ohne Rejektion. Patienten mit Rejektion hatten signifikant mehr DR-Mismatches, weniger Gesamtmismatches und nicht unterschiedlich häufig eine vierfache Immunsuppression erhalten. Ausgewertet wurden alle 244 Patienten mindestens 60-jährigen Patienten des Düsseldorfer Transplantationszentrums (1997-2006).

Bei gleich langen Beobachtungszeiträumen (35 und 33 Monate; ns) lag bei Patienten mit aufgetretener Rejektion gegenüber der Vergleichsgruppe eine höhere Mortalität (19 vs. 8%; $p=0,02$) und häufigeres Transplantatversagen (21 vs. 15%; ns) vor (s. Abb. 37). Patienten mit Rejektion waren im Durchschnitt etwa 8 Tage länger stationär (37,6 vs. 29,5 Tage; $p<0,001$) und hatten häufiger Infektionen (81 vs. 58%; $p<0,001$).

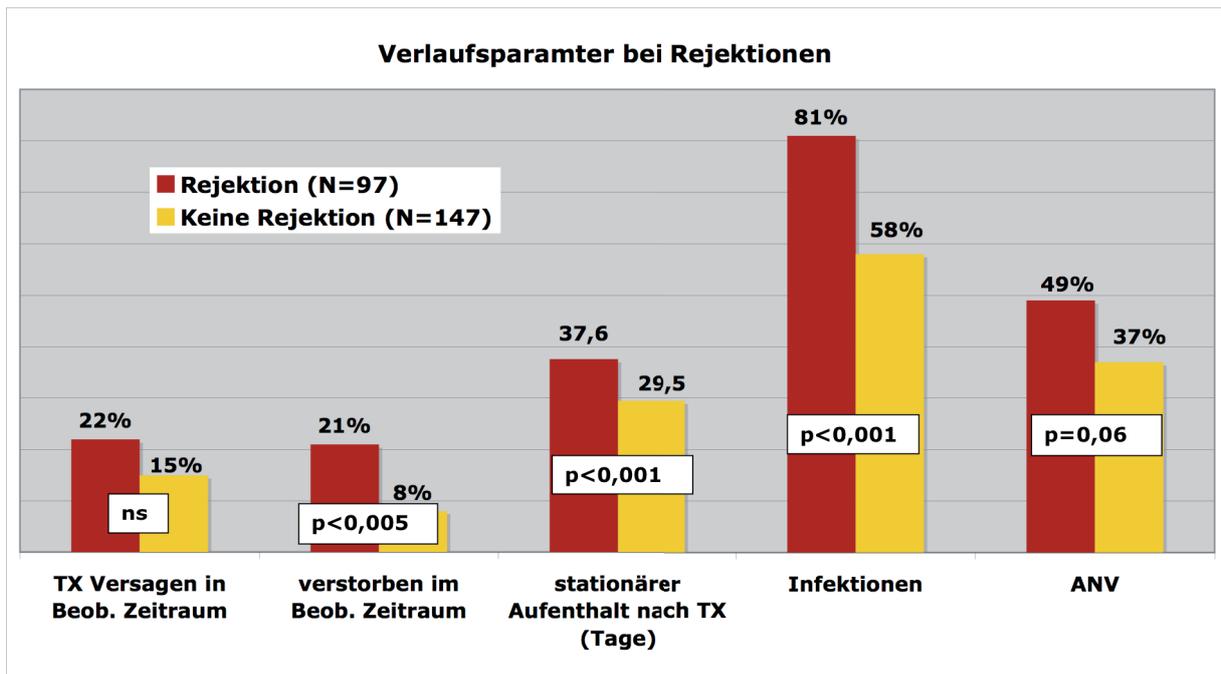


Abbildung 37: Transplantationsrelevante Verlaufsparmter in Abhängigkeit von aufgetretenen Rejektionen bei allen 244 Patienten \geq 60 Jahre im Düsseldorfer Transplantationszentrum (1997-2006).

III.6.c. Infektionen nach Nierentransplantation

Behandlungsbedürftige Infektionen traten im Beobachtungszeitraum bei 67% aller Patienten auf. Davon waren etwa die Hälfte Harnwegsinfekte (48%), 30% CMV Infektionen (CMV Risikokonstellation in 16%), 6 % Pneumonien und 5% Polyoma-BK Virusinfektionen. Es traten keine Pneumozystis carinii Infektionen auf.

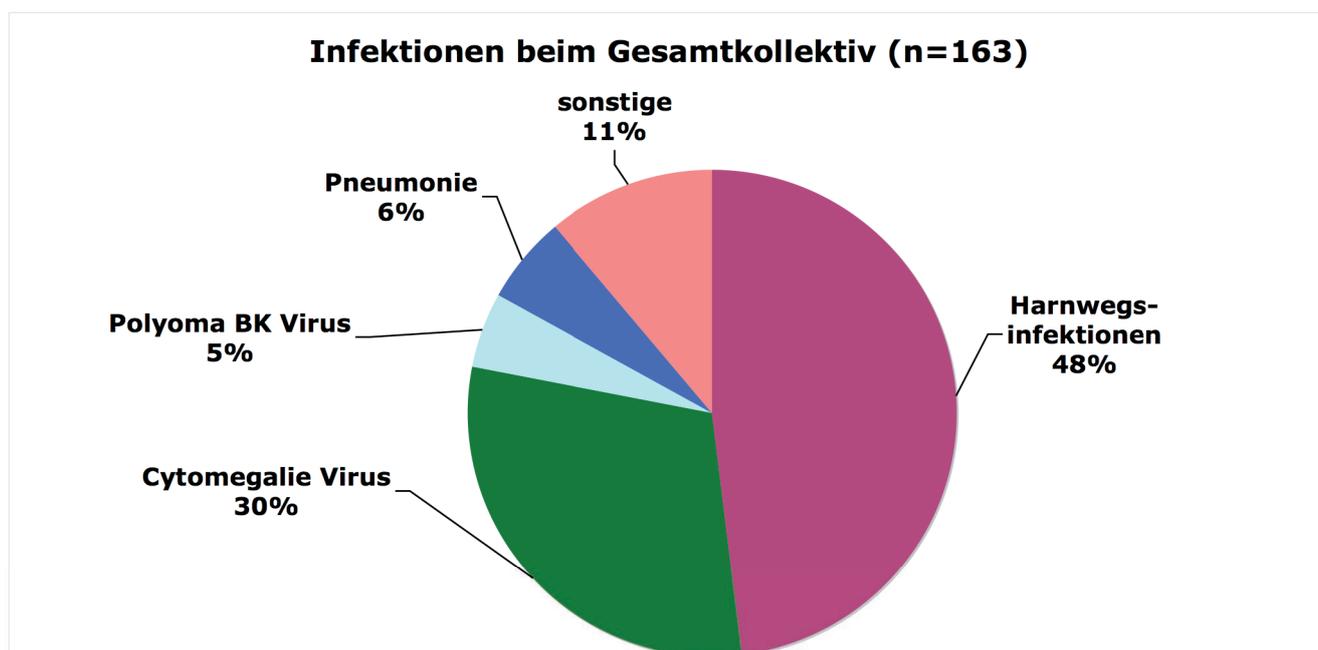


Abbildung 38: Häufigkeiten der Infektionstypen bei Auftreten von Infektionen nach Nierentransplantation; 164 (67%) von 244 Patienten hatten eine Infektion; ausgewertet wurden alle ≥ 60 -jährigen Patienten des Düsseldorfer Transplantationszentrums (1997-2006).

Der Beobachtungszeitraum von Patienten mit und ohne Infektion war gleich lang (34 vs. 34,1 Monate; ns). Das Auftreten von Infektionen war mit einem signifikant höherem Risiko eines Transplantatversagens (23 vs. 8%; $p=0,003$), höherer Mortalität (17 vs. 5%; $p=0,013$) und vermehrten Rejektionen im Beobachtungszeitraum (34 Monate, 48 vs. 23%; $<0,001$) assoziiert. Auch das Auftreten eines ANV war signifikant häufiger in dieser Gruppe (48 vs. 31%; $p<0,01$) und die Liegedauer ebenfalls höher (34,1 vs. 30,2 Tage; $p<0,05$; s. Abb. 39).

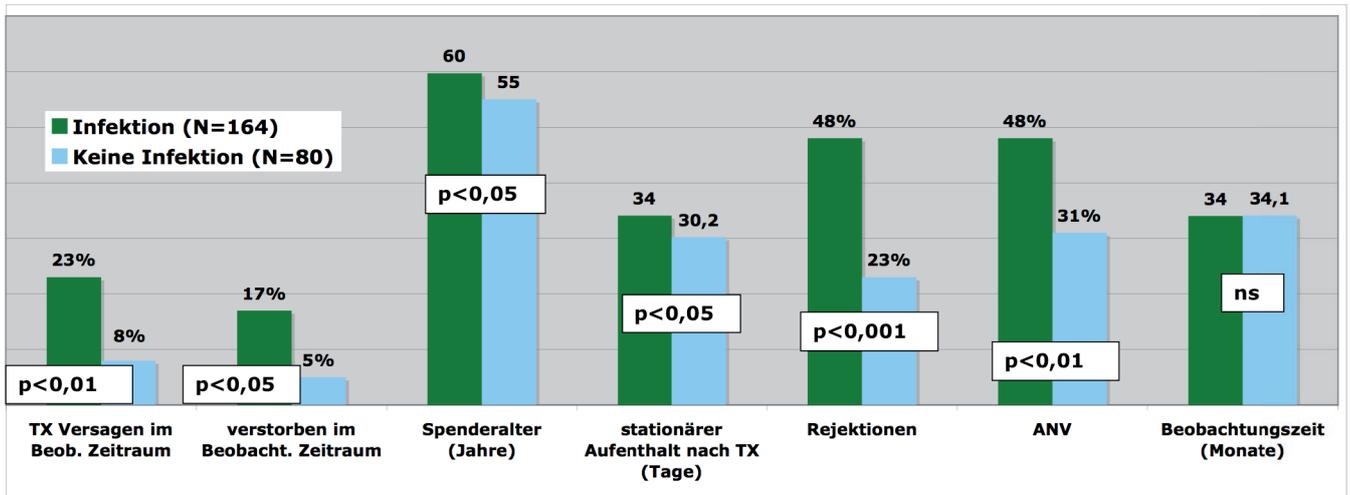


Abbildung 39: Transplantationsrelevante Verlaufsparemeter bei Patienten mit und ohne Infektionen; 164 (67%) von 244 Patienten hatten eine Infektion; ausgewertet wurden alle ≥ 60 -jährigen Patienten des Düsseldorfer Transplantationszentrums (1997-2006).

Wegen ihrer Sonderrolle wird die CMV Infektion gesondert dargestellt. Eine CMV-Infektion trat bei 30% aller Patienten auf, wobei eine Risikokonstellation nicht mit einer erhöhten Infektionsrate einherging. Eine Risikokonstellation bestand in 16% der Fälle. Es wurde nicht unterschieden zwischen CMV Infektionen und CMV Krankheit, da hier fließende Übergänge bestehen.

Transplantatversagen (24 vs. 16%; ns) und Mortalität im Beobachtungszeitraum (jeweils 34 Monate, 15 vs. 12%; ns) waren in der Gruppe der CMV-Infektionen gegenüber den nichtinfizierten Patienten tendenziell erhöht. Das Patientenalter war signifikant höher bei Infizierten (65,7 vs. 64,7; p<0,05), ebenso die Zahl der Rejektionen (53 vs. 36%; p<0,05) und die stationäre Aufenthaltsdauer (36 vs. 32 Tage; ns; s. Abb.40).

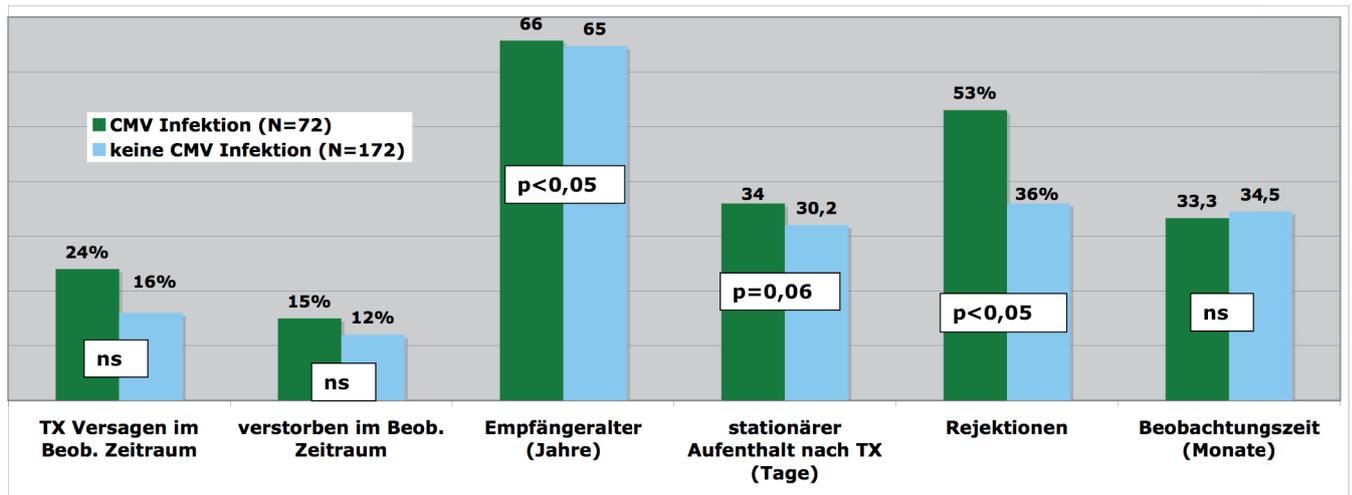


Abbildung 40: Transplantationsrelevante Verlaufsparemeter bei Patienten mit und ohne CMV-Infektion; 72 (30%) von 244 Patienten hatten eine CMV-Infektion; ausgewertet wurden alle ≥ 60 -jährigen Patienten des Düsseldorfer Transplantationszentrums (1997-2006).

III.6.d. Posttransplant Diabetes Mellitus (PTDM)

Der PTDM trat in unserer Untersuchung bei 22% (54) der Transplantierten auf. Er war bei ETKAS deutlich seltener gegenüber ESP und LEB (12% vs. 27%, bzw. 25%, ns). Bei ETKAS war die HLA-Übereinstimmung besser, es erfolgte seltener eine Umstellung der Immunsuppression auf Tac. Steroiddosen wurden bei allen Patienten nach gleichem Schema, jedoch im Rahmen von Rejektionsbehandlungen als Stoßtherapie in höheren Dosierungen verabreicht. Die genauen kumulativen Dosen wurden für diese Arbeit nicht bestimmt.

Patienten mit mindestens einer Rejektion entwickelten signifikant häufiger einen PTDM als Patienten ohne Rejektion (30% vs. 16%, p<0,05). Patienten mit Umstellung der Medikation auf Tac entwickelten ebenfalls häufiger einen PTDM, als Patienten ohne Tac (29% vs. 18%, p<0,05), wobei nicht dokumentiert wurde, ob die Umstellung wegen CNI-Schaden oder wegen Rejektionen erfolgte. Der Beobachtungszeitraum war in beiden Gruppen gleich lang. Auf TÜL und PÜL hatte das Auftreten eines PTDM keinen Einfluss (s. Abb. 42).

Häufigkeit eines Posttransplant Diabetes in Abhängigkeit von Rejektionen und Medikation mit Tac

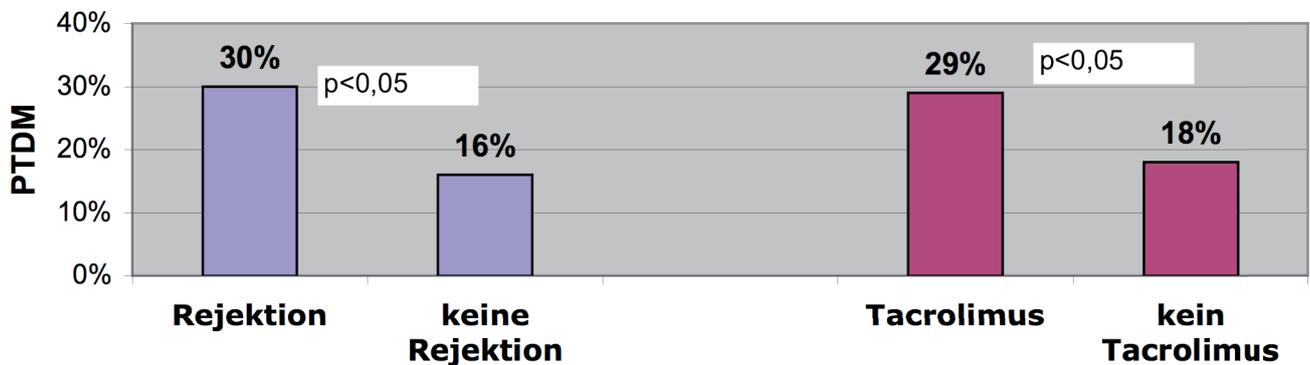


Abbildung 41: Häufigkeit von PTDM bei Patienten mit/ohne Rejektionen, sowie mit/ohne Umstellung der Medikation auf Tac (bei gleichem Nachbeobachtungszeitraum). Ausgewertet wurden alle Patienten ≥ 60 Jahre des Düsseldorfer Transplantationszentrums (1997-2006). n=244.

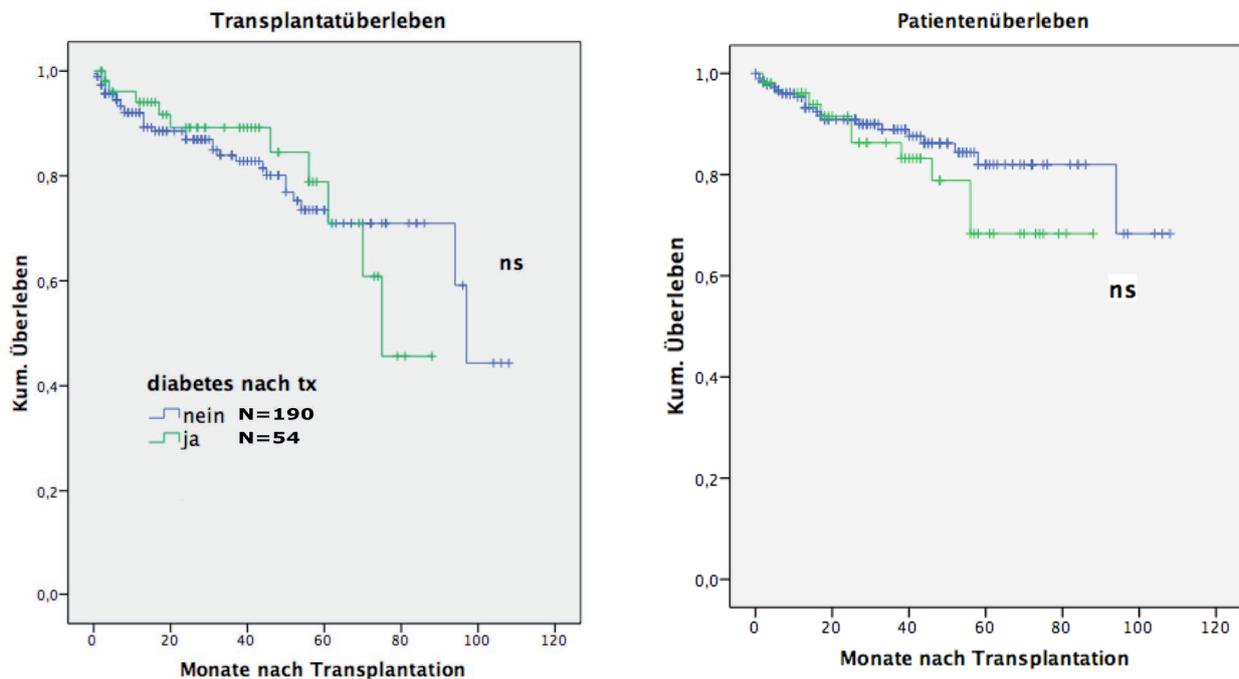


Abbildung 42: TUL und PUL der Patienten des Düsseldorfer Transplantationszentrums ≥ 60 Jahre in Abhängigkeit vom Auftreten eines PTDM. n=244.

III.6.e. Operative Komplikationen

Im Beobachtungszeitraum traten bei 64 Patienten (26%) OP-Komplikationen auf. Bei diesen war die durchschnittliche Liegedauer länger (41 vs. 30 Tage; $p < 0,01$) und ein ANV häufiger (56 vs. 38%; $p < 0,05$). Infektionen waren nicht häufiger. Das Auftreten der Komplikationen war nicht abhängig von der Spenderanatomie (s. Abb. 43). Die Ischämiezeiten unterschieden sich zwischen Patienten mit und ohne Komplikationen nicht.

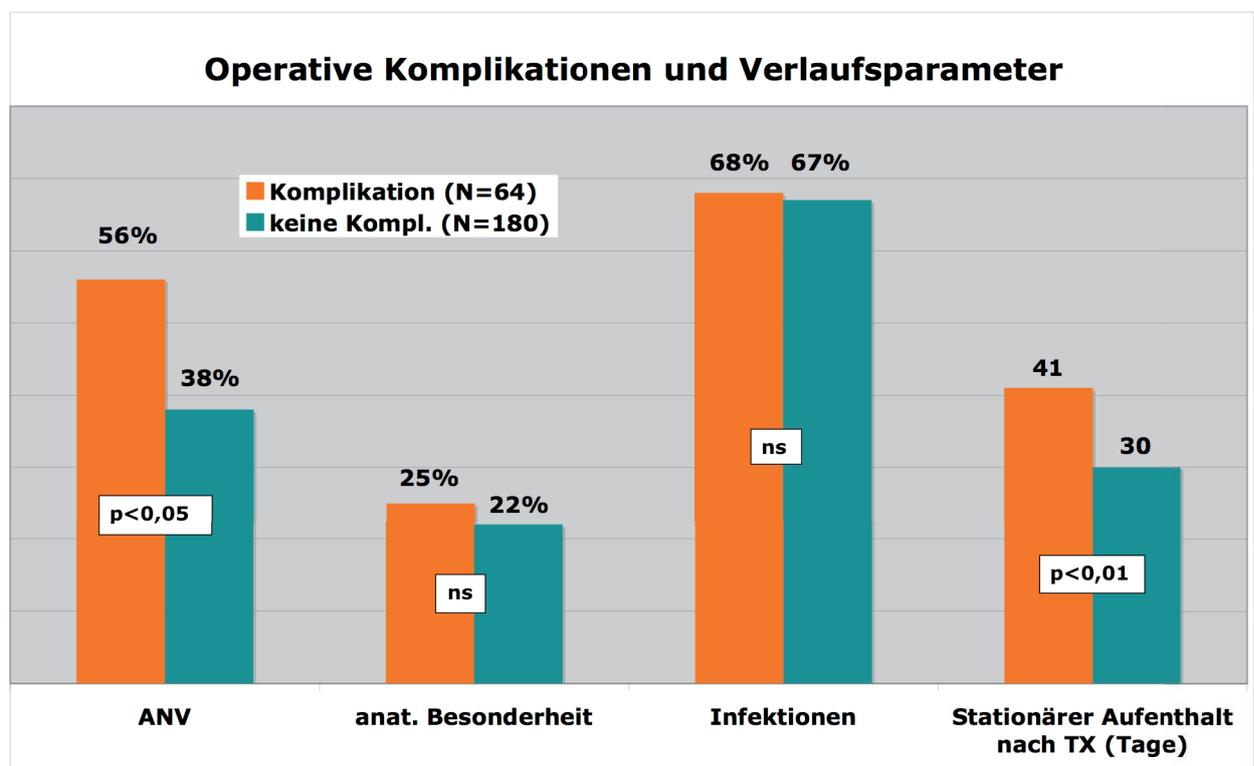


Abbildung 43: Transplantationsrelevante Verlaufparameter in Abhängigkeit von operativen Komplikationen; ausgewertet wurden alle ≥ 60 -jährigen Patienten des Düsseldorfer Transplantationszentrums (1997-2006).

Zu den häufigsten Komplikationen zählten Ureternekrosen, bzw. Urinome (31%), Lymphozelen (30%), sowie Nachblutungen (16%). Eher seltener traten Wundrevisionen (6%) und vaskuläre Probleme (arterielle/venöse Thrombosen und Transplantatarterienstenosen jew. 6%) auf (s. Abb. 44). Die vaskulären Komplikationen führten in 75% (Nierenarterienstenosen), bzw. 100% (Thrombosen) der Fälle zu einem Transplantatverlust im

Beobachtungszeitraum. Die anderen Komplikationen zeigten in Bezug auf das TL keine Unterschiede im Vergleich zum Gesamtpatientengut.

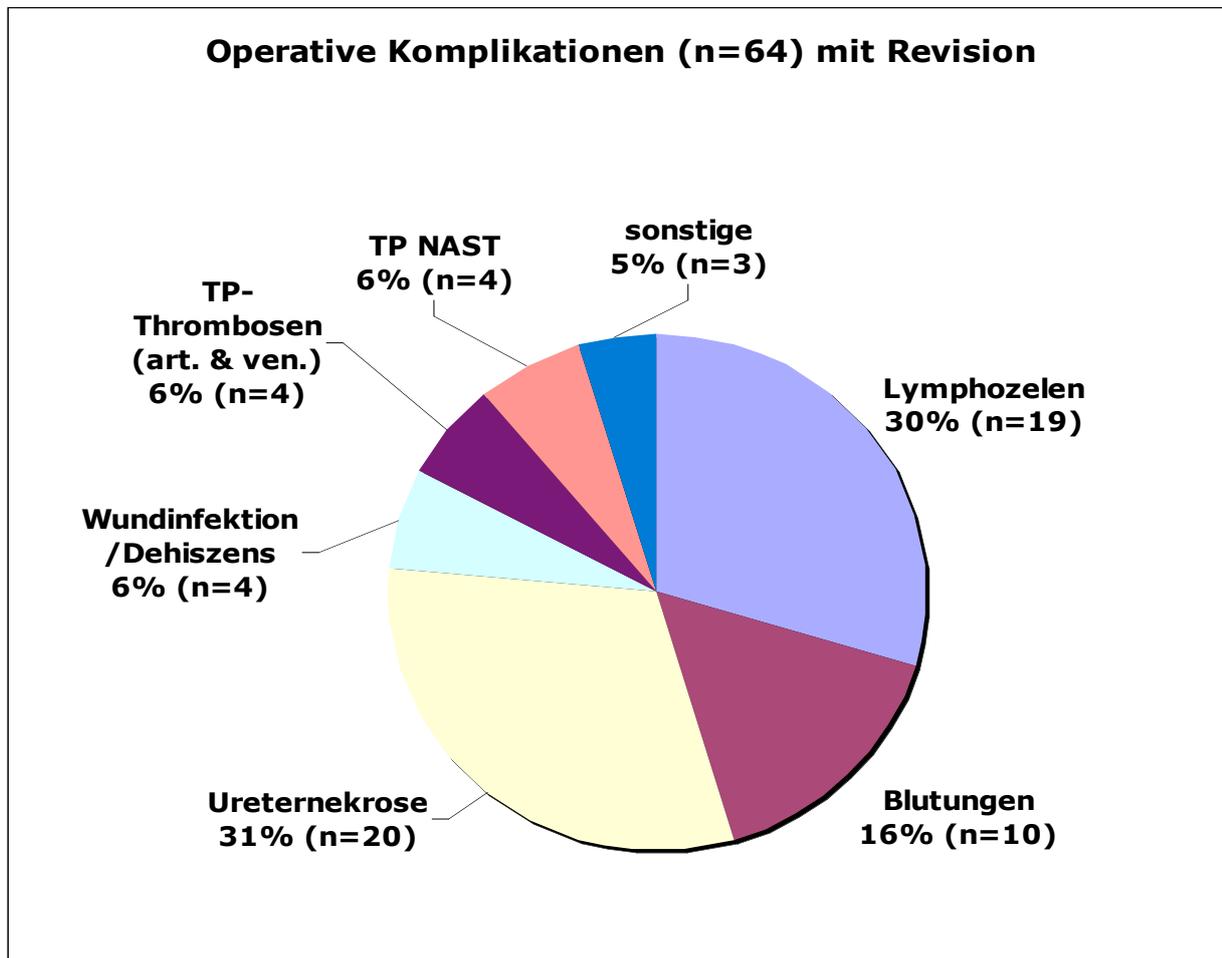


Abbildung 44: Häufigkeit der unterschiedlichen operativen Komplikationen, die zu mindestens einer Revisionsoperation führten. (Patienten ≥ 60 Jahre des Düsseldorfer Transplantationszentrums (1997-2006); bei insgesamt 64 (26%) der 244 Patienten traten solche Komplikationen auf).

Das TL war signifikant kürzer bei Auftreten einer operativen Revision. Das 5-Jahres-TL betrug 70%, bzw. 77% (ns).

Die Mortalität war für Patienten mit und ohne Komplikationen in der Kaplan Meier Analyse (log-rank Test) nicht signifikant unterschiedlich. So betrug das 5-Jahresüberleben 83% und 77% (ns; s. Abb. 45).

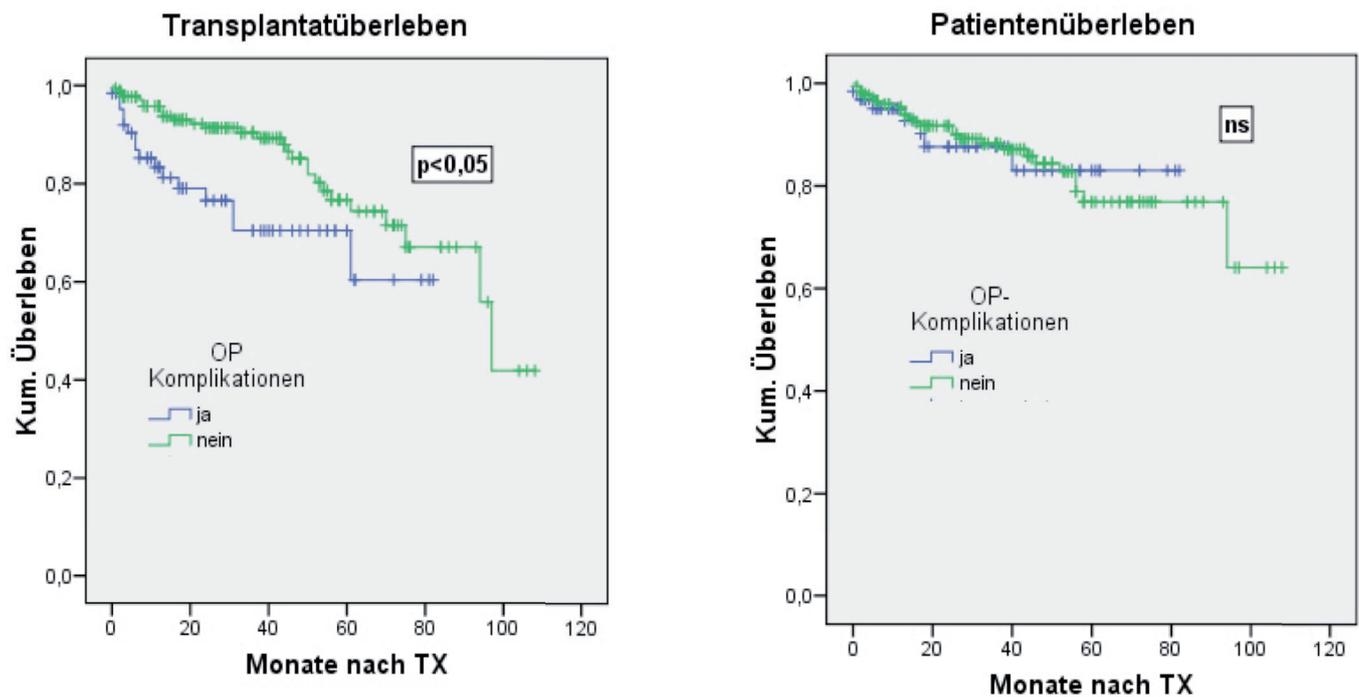


Abbildung 45: TL und PL in Abhängigkeit des Auftretens operativer Komplikationen mit Revision der ≥ 60 -jährigen Patienten des Düsseldorfer Transplantationszentrums (64 von 244 Patienten).

III.7. Analyse der Relevanz von kalter Ischämiezeit (KIZ) und HLA-Kompatibilität für den Transplantationsverlauf bei Partnernieren (Vergleich von Organempfängern eines Spenders)

III.7.a. KIZ (Partnernieren)

Diese Analyse verglich die 60 Organtransplantationen des Düsseldorfer Transplantationszentrums, bei denen beide Nieren eines Spenders an zwei Patienten des Düsseldorfer Zentrums vergeben wurden (s. Tab. 6). Um die Relevanz der Ischämiezeit zu prüfen, wurden die Verläufe der jeweils zuerst transplantierten Nieren mit denen der „Partnernieren“ verglichen. So ergaben sich zwei Gruppen mit unterschiedlichen kalten Ischämiezeiten ($10,3 \pm 3,8$ vs. $14,3 \pm 4,0$ Stunden; $p < 0,001$). Das Maximum der KIZ lag bei 22 Stunden. Es bestanden keine Unterschiede für das TL und PL. Das 5-Jahres TL betrug für die Gruppe mit geringerer KIZ 60% (vs. 66%, ns), das PL entsprechend 62% (vs. 71% lange KIZ; ns). Auch die anderen

transplantationsrelevanten Parameter waren bei annähernd gleichem Beobachtungszeitraum (33 ±19 vs. 34 ±18 Monate) nicht unterschiedlich. Die ANV Häufigkeit war in der Gruppe der längeren Ischämiezeit etwas geringer (53 vs. 60%), wenn auch die mittlere ANV Dauer größer war (18,1 vs. 11,4 Tage). Zudem gab es in dieser Gruppe mehr operative Komplikationen bei ebenfalls häufigeren anatomischen Besonderheiten. Rejektionen und ein Wechsel der Immunsuppression auf Tac waren häufiger in der Gruppe mit kürzerer KIZ. Statistisch signifikant waren lediglich die Unterschiede der KIZ.

	1. Niere	2. Niere	paired T-Test
N	30	30	
Patientenalter (Jahre)	67	67,3	ns
4-fach Immunsuppression	43% (13)	43% (13)	ns
Mismatches insgesamt	4,4	4,1	ns
DR-Mismatches	1,4	1,4	ns
Kalte Ischämiezeit (h)	10,3	14,3	<0,001
Warme Ischämiezeit (min)	28,3	27,7	ns
Akutes Nierenversagen	60% (18)	53% (16)	ns
Dauer des akuten Nierenversagens (Tage)	11,4	18,1	ns
Dialysemonate bis zur TX	55,1	50,1	ns
normale Anatomie	87% (26)	70% (21)	ns
OP Komplikationen mit Revision	17% (5)	26% (8)	ns
Infektion	80% (24)	77% (23)	ns
Rejektion	50% (15)	40% (12)	ns
Umstellung auf Tacrolimus	57% (17)	40% (12)	ns
Posttransplantations Diabetes Mellitus	27% (8)	30% (9)	ns
Primäre Funktionslosigkeit	10% (9)	7% (2)	ns
Tage stationär	31,9	35,5	ns
KHK nachgewiesen	46% (14)	50% (15)	ns
Empfänger BMI	26	25,3	ns
Spender BMI	27	27	ns
Beobachtungszeitraum	33±19	34±18	ns
5 Jahres TX-ÜL in Kaplan Meier Analyse	60%	66%	Im log-rank Test ns
5 Jahres Patienten-ÜL in Kaplan Meier Analyse	62%	71%	Im log-rank Test ns

Tabelle 6: Analyse von Patienten , bei denen beide Nieren eines Spenders an zwei Empfänger des Düsseldorfer Transplantationszentrums vergeben wurden. Verglichen wurden die jeweils zuerst operierten Patienten mit den danach transplantierten. Die Spendervoraussetzungen können in beiden Gruppen somit als gleich angesehen werden (s. Text).

III.7.b. HLA-Kompatibilität (Partnernieren)

Diese Untersuchung analysierte zwei Gruppen mit signifikant unterschiedlichen HLA-Kompatibilitäten bei gleichen Spender-voraussetzungen. Dafür wurden die beiden Empfänger von „Partnernieren“ jeweils auf die vorliegende Mismatchkonstellation überprüft. Anschließend wurden die Patienten mit der günstigeren HLA-Konstellation verglichen mit den Patienten, bei denen entsprechend mehr Mismatches vorlagen. In Gruppe A lagen 3,5 ($\pm 1,1$) Gesamtmismatches und 1,1 ($\pm 0,5$) DR-Mismatches vor. In Gruppe B entsprechend 5,0 ($\pm 1,2$) und 1,8 ($\pm 0,5$) Mismatches. Die Unterschiede waren signifikant (s. Tab. 7).

	1. Niere (weniger Mismatches)	2. Niere (mehr Mismatches)	p
N	30	30	
Mismatches insgesamt	3,5 \pm 0,5	5,0 \pm 1,2	<0,005
DR-Mismatches	1,1 \pm 0,5	1,8 \pm 1,1	<0,001
Empfängeralter (Jahre)	67,4 \pm 2,8	66,9 \pm 3,0	<i>ns</i>
BMI	25,1 \pm 3,1	26,1 \pm 3,3	<i>ns</i>
4-fach Immunsuppression	47%	40%	<i>ns</i>
Kalte Ischämiezeit (h)	12,2 \pm 4,1	12,4 \pm 5,5	<i>ns</i>
Warme Ischämiezeit (min)	27,4 \pm 7	28,7 \pm 7	<i>ns</i>
Akutes Nierenversagen	53%	50%	<i>ns</i>
Rejektionen	43%	47%	<i>ns</i>
Vask. Rejektion	3%	13%	<i>ns</i>
CMV Risiko	10%	17%	<i>ns</i>
CMV Infektionen.	50%	30%	<i>ns</i>
Infektionen	80%	77%	<i>ns</i>
Tage stationär	37,4	30	<i>ns</i>
Primäre Funktionslosigkeit	13%	3%	<i>ns</i>
Posttransplantations Diabetes Mellitus	30%	27%	<i>ns</i>
Umstellung auf Tacrolimus	53%	43%	<i>ns</i>
OP Komplikationen mit Revision	16%	16%	<i>ns</i>
Beobachtungszeitraum (Monate)	31,4	31,6	<i>ns</i>

Tabelle 7: : Analyse von Patienten , bei denen beide Nieren eines Spenders an zwei Empfänger im Düsseldorfer Transplantationszentrum vergeben wurden. Verglichen wurden die Patienten der besseren HLA-Übereinstimmung mit denen der schlechteren; die Spendervoraussetzungen können in beiden Gruppen somit als gleich angesehen werden (s. Text).

In der Gruppe mit geringerer HLA-Übereinstimmung war bei gleicher Rejektionshäufigkeit seltener eine Umstellung auf Tac erfolgt. Vaskuläre Rejektionen waren mit 13% (vs. 3%, ns) häufiger bei diesen Patienten. Die CMV Infektionsrate war mit 30% (vs. 50%) bei diesen Patienten geringer. In der Kaplan Meier Analyse mit Log-Rank Test betrug für die geringere HLA-Übereinstimmung das 5-Jahres TÜL 67% (vs. 59% ns), das PÜL entsprechend 61% (vs. 72%; ns). Im Trend bestand in Bezug auf das TÜL durchweg ein Vorteil der geringeren HLA-Übereinstimmung (s. Abb. 46).

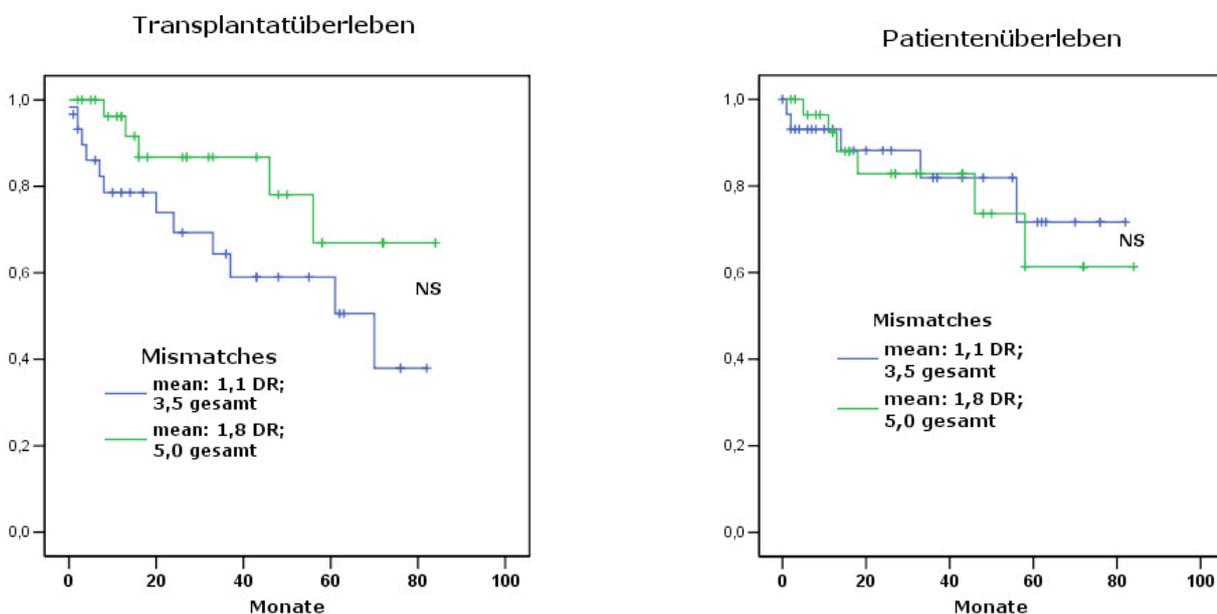


Abbildung 46: Analyse des TÜL und PÜLs von Patienten , bei denen beide Nieren eines Spenders an zwei Empfänger im Düsseldorfer Transplantationszentrum vergeben wurden. Verglichen wurden die Patienten der besseren HLA-Übereinstimmung mit denen der schlechteren; die Spendervoraussetzungen können in beiden Gruppen somit als gleich angesehen werden (s. Text). n=60.

III.8. Vergleich der Ergebnisse von Allokationen bei angepasstem Empfängeralter (≥ 64 Jahre)

Das Alter in der ETKAS Gruppe betrug nach Berücksichtigung nur über 64-jähriger Patienten durchschnittlich 66,4 ($\pm 2,3$) Jahre ($n=27$), bei LEB ($n=28$) lag es bei 65,9 Jahren ($\pm 3,9$), in der ESP Gruppe ($n=97$) bei 67,3 Jahren. Die Unterschiede bezüglich des Empfängeralters waren damit nicht mehr signifikant. Somit standen für diese Analyse 152 Patienten zur Verfügung. Die Daten sind in Tabelle 8 zusammengefasst.

Im Vergleich der Allokationsverfahren zeigte ESP gegenüber ETKAS eine höhere Rate an ANV (54 vs. 46%; ns). Bei LEB trat ein ANV signifikant seltener (11%) auf (s. Abb. 47).

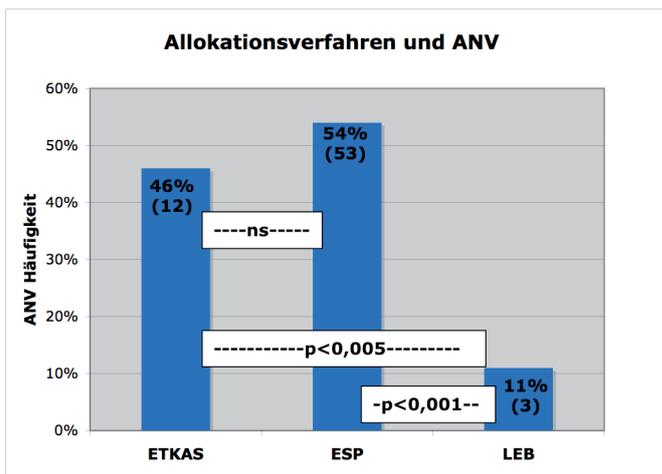


Abbildung 47: ANV Häufigkeit bei Patienten der verschiedenen Allokationsverfahren (Vergleich der Patienten ≥ 64 Jahre des Düsseldorfer Zentrums von 1997-2006). $n = 152$.

Die Unterschiede bezüglich des Spenderalters, der Mismatchverteilung, der Ischämiezeiten, sowie der CMV Infektionen und der Diabetesentwicklung blieben bestehen. Bei der Dialysedauer bis zur TX zeigte sich der Unterschied zwischen ESP (52,5 Monate) und ETKAS (61 Monate) nicht mehr signifikant. Die stationäre Liegedauer war bei dieser Analyse signifikant länger für die ESP Gruppe (33 Tage) gegenüber den anderen Patienten (28 und 29 Tage). Infektionen (72%) und Rejektionen (38%) waren ebenfalls nicht signifikant unterschiedlich häufig.

	ETKAS	ESP	LEB	P
N	27	97	28	
Patientenalter (Jahre)	66,4 ±2,3	67,3 ±2,8	65,9 ±±3,9	ns
Spenderalter (Jahre)	51,1 (±18,8)	69,9 (±5,3)	58,1 (±10,4)	* / ** / ns
Empfänger BMI	23,8 (±2,7)	25,6 (±3,5)	27,2 (±4,9)	* / ns / ***
Spender BMI	26,2 (±3,1)	26,9 (±2,8)	26,1 (±4,0)	ns
4-fach Immunsuppression	4% (1)	57% (55)	64% (18)	* / ns / ns
Anzahl Mismatches	1,8 (±1,4)	4,3 (±1,3)	4,1 (±1,5)	* / ns / ***
DR-Mismatches	0,5 +-0,5	1,4 +-0,7	1,3 +-0,7	* / ns / ***
Kalte Ischämiezeit (h)	19,1 (±8,1)	13,2 (±4,9)	0,2 (±0,5)	* / ** / ***
Warme Ischämiezeit (min)	26,9 (±7,6)	29,7 (±11,5)	23,8 (±5,4)	ns / ** / ns
Dialysemonate	61 (±34,3)	52,5 (±23,9)	17,3 (±18,4)	ns / ** / ***
Akutes Nierenversagen	46% (12)	54% (52)	11% (3)	ns / ** / ***
Primäre Funktionslosigkeit	7% (2)	8% (8)	0% (0)	ns
Beobachtungszeit Monate	37 (±24,2)	30,4 (±23,8)	30,3 (±20,8)	ns
"normale" Anatomie (Niere)	85%	74%	82%	ns
OP Komplikationen mit Revision	22% (9)	26% (41)	33% (10)	ns
Infektion	65% (17)	73% (71)	79% (22)	ns
Rejektion	35% (9)	42% (40)	30% (8)	ns
Umstellung auf Tacrolimus	31% (8)	49% (47)	36% (10)	ns
Posttransplantations Diabetes Mellitus (PTDM)	12% (3)	27% (26)	25% (7)	ns
CMV Risikokonstellation	20% (4)	16% (13)	20% (4)	ns
CMV Infektion	46% (12)	37% (36)	14% (4)	ns / ** / ***
Stationärer Aufenthalt nach TX (Tage)	28 (±15,6)	33 (±17,6)	29 (±11,8)	ns
KHK nachgewiesen	45% (12)	54% (52)	53% (15)	ns
TX Verlust im Beobachtungszeitraum zensiert für Tod	15%	27%	7%	
TX Verlust im Beob Zeitraum	30%	36%	14% (4)	
verstorbene Patienten im Beobachtungszeitraum	22% (6)	16% (15)	11% (3)	
GFR bei Entlassung in ml/min	47,6 (±18,5)	37,3 (±15)	50,8 (±17,9)	* / ** / ns
GFR 1 Jahr nach TX in ml/min	40,2 (±12,0)	33,7 (±14,3)	45,6 (±24,2)	* / ** / ns
GFR 2 Jahre nach TX in ml/min	40,6 (±10,4)	32,7 (±12,9)	49,7 (±22,0)	* / ** / ns
GFR 3 Jahre nach TX in ml/min	42,9 (±13,6)	34,2 (±13,7)	44,5 (±17,1)	* / ns / ns
GFR 4 Jahre nach TX in ml/min	48,9 (±8,1)	35 (±17,4)	45,9 (±11,4)	* / ns / ns
GFR 5 Jahre nach TX in ml/min	46 (±14,8)	39,1 (±18,6)	31,5 (±12,5)	ns / ns / ns

Tabelle 8: Daten für Empfänger mit angepasstem Alter (≥64 Jahre) des Zeitraumes 1997-2006, getrennt für Allokationsverfahren ESP, ETKAS und LEB; Signifikanz p<0,05 (*: ETKAS vs ESP, **: ESP vs LEB, *: ETKAS vs LEB) in Mann-Whitney, bzw. Chi-Quadrat Test; die GFR wurde mittels MDRD-Formel ermittelt.**

Die vor Anpassung des Empfängeralters nachweisbaren Unterschiede der GFR nach MDRD bestanden weiterhin. Zum Zeitpunkt der Entlassung hatten

ESP Patienten eine signifikant niedrigere GFR. So betrug die GFR bei Entlassung bzw. 5 Jahre nach TX in der ESP Gruppe 37,3 und 39,1ml/min, für LEB entsprechend 50,8 und 31,5ml/min, bei ETKAS Patienten 47,6 und 46ml/min (s. Tab. 8, 9 und Abb. 48). Die starke Zensierung der Daten u.a. durch Tod und Transplantatverlust bedingte eine durchschnittlich höhere GFR bei ESP- und ETKAS-Patienten im Verlauf, da die Organe mit anfänglich schlechter Funktion im weiteren Verlauf durch die Zensierung unberücksichtigt blieben. 5 Jahre nach TX war es in der ESP Gruppe durch Tod und TX-Verlust zu einer Zensierung der Fälle um 40,2%, bei ETKAS um 29,6% und bei LEB lediglich um 17,9% gekommen. 5 Jahre nach TX verblieben insgesamt noch 22 Patienten (14,5%) zur Auswertung (s. Tab. 9).

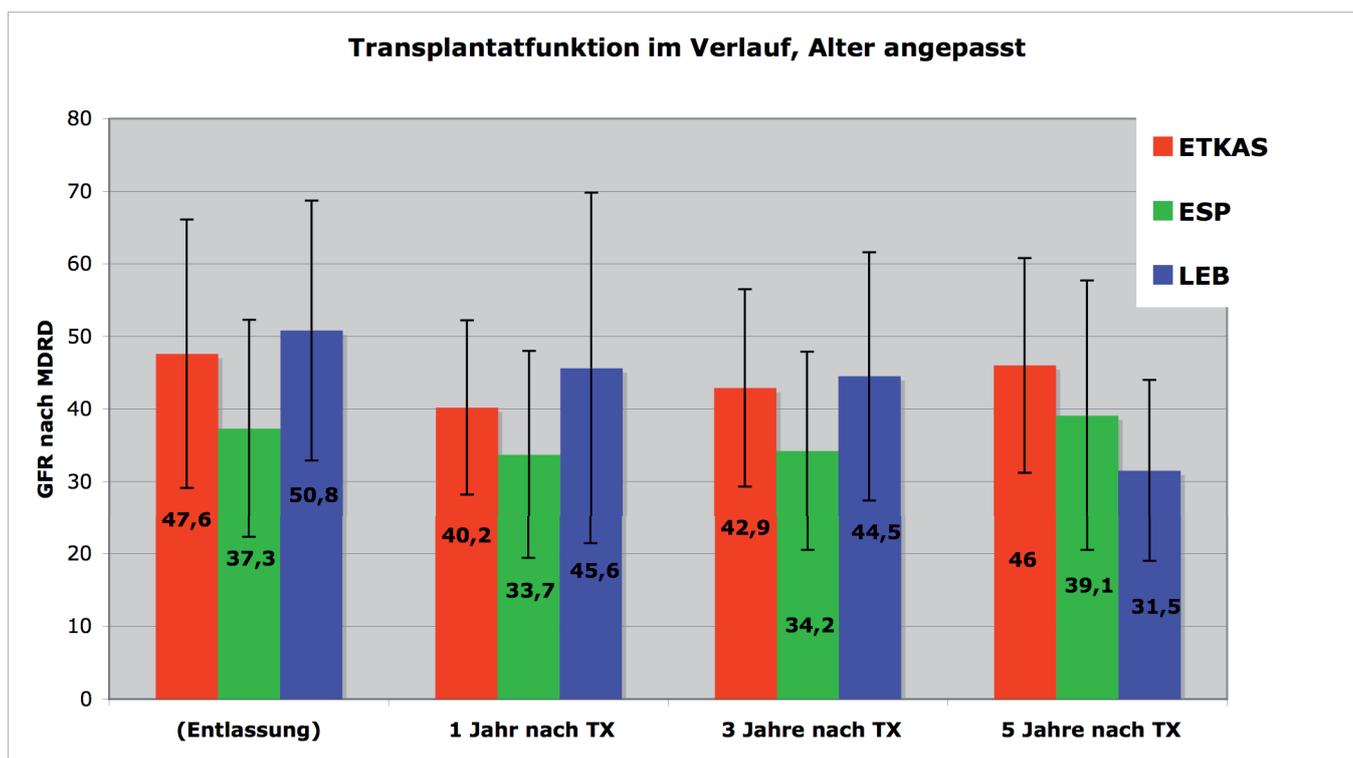


Abbildung 48: Transplantatfunktion (GFR nach MDRD) im Verlauf (ETKAS, ESP und LEB) bei allen mindestens 64-jährigen Patienten des Düsseldorfer Transplantationszentrums, die zu dem jew. Zeitpunkt lebten und Transplantatfunktion hatten. (Bezüglich Zensierung der Daten s. Tabelle 8 und 9; Signifikanz s. Tab. 8)

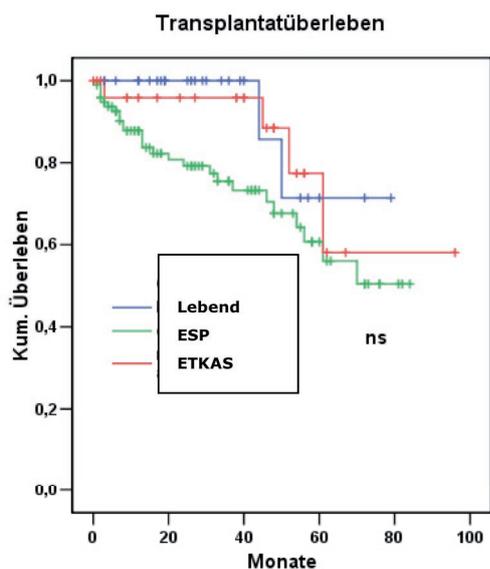
	1 Jahr nach TX			5 Jahre nach TX		
	ETKAS	ESP	LEB	ETKAS	ESP	LEB
Verbliebene Fälle (N)	21 (77,8%)	68 (70,1%)	24 (85,7%)	5 (18,5%)	14 (14,4%)	3 (10,7%)
Zensierung durch TX-Verlust oder Tod	3 (11,1%)	17 (17,5%)	0 (0%)	8 (29,6%)	39 (40,2%)	5 (17,9%)

Tabelle 9: Zensierung der Daten aller mindestens 64-jährigen Empfänger 1 und 5 Jahre nach TX. Anzahl der ausgewerteten Patienten (in Klammern prozentualer Anteil an Gesamtgruppe). Die starke Zensierung der ESP- und ETKAS-Daten durch TX-Verlust, bzw. Tod führte zu einer relativen Verbesserung der Funktion (GFR) im LZ-Verlauf, da die Organe mit geringer GFR nicht mehr mit in die Auswertung einbezogen wurden. Insgesamt nach 5 Jahren nur noch 22 Patienten zur Auswertung (14,5%).

Die Kaplan Meier Analyse zeigte für die ETKAS Gruppe ein 1,2,3 und 5 Jahres TÛL von 96, 96, 96 und 77% und für das PÛL entsprechend 93, 88, 83 und 61%.

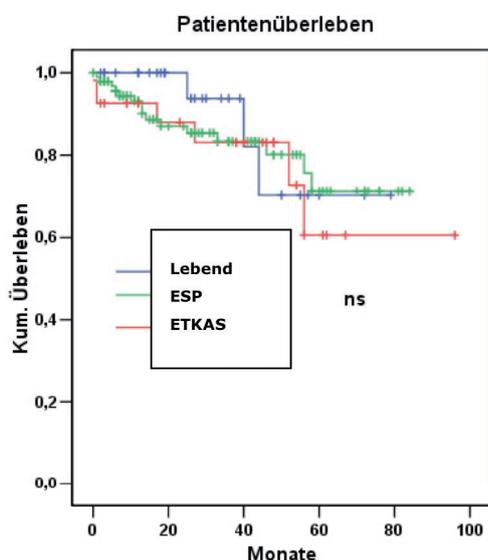
Im ESP lag das TÛL nach 1, 2, 3 und 5 Jahren bei 88, 81, 75 und 62%, das PÛL bei 93, 87, 83 und 71%.

Bei LEB betrug das TÛL zu den genannten Zeitpunkten 100, 100, 100 und 71%. Für das PÛL ergaben sich Überlebenswahrscheinlichkeiten von 100, 100, 94 und 70% (s. Abb. 49 und 50).



	1 Jahr	3 Jahre	5 Jahre
ETKAS	96%	96%	77%
ESP	88%	75%	62%
LEB	100%	100%	71%

Abbildung 49: TUL der Gruppen ESP, ETKAS und LEB nach Kaplan Meier bei allen mindestens 64-jährigen zwischen 01.01.1997 und 31.12.2006 transplantierten Patienten des Düsseldorfer Transplantationszentrums. n=152, Gruppengrößen s. Tabelle 8 und 9.



	1 Jahr	3 Jahre	5 Jahre
ETKAS	93%	83%	61%
ESP	93%	83%	71%
LEB	100%	94%	70%

Abbildung 50: PUL der Gruppen ESP, ETKAS und LEB nach Kaplan Meier bei allen mindestens 64-jährigen zwischen 1.1.1997 und 31.12.2006 transplantierten Patienten des Düsseldorfer Transplantationszentrums, Gruppengrößen s. Tabelle 8 und 9.

IV. Diskussion

In den letzten Jahren ist es zu einem deutlichen Anstieg der terminal nierenkranken Patienten gekommen. Dies ist vor allem durch eine Zunahme von älteren Patienten bedingt (Frei und Schober-Halstenberg 2007; ERA/EDTA-Registry). Die in Bezug auf Lebensqualität und Lebenserwartung anzustrebende Therapie ist auch für ältere Patienten grundsätzlich eine Nierentransplantation (u.a. Wolfe et al. 1999). Es besteht jedoch ein ausgeprägter Organmangel verbunden mit Wartezeiten von mehreren Jahren. Eine lange Wartezeit ist wegen der eingeschränkten Lebenserwartung insbesondere für alte Patienten problematisch. Möglichkeiten die Wartezeit zu verkürzen stellen Lebendtransplantationen (LEB) und in Deutschland das Eurotransplant Senior Programm (ESP) dar.

In dieser Arbeit wird der Transplantationsverlauf aller mindestens 60-jährigen Patienten dargestellt, die zwischen dem 1.1.1997 und dem 31.12.2006 im Düsseldorfer Transplantationszentrum transplantiert wurden. Die drei Programme der Organvermittlung und Transplantation (ETKAS, LEB, ESP) werden miteinander verglichen, um deren Eignung für alte Patienten zu prüfen. Zusätzlich wird eine Analyse aller über 65-jährigen Patienten vorgenommen, da nur für diese Patienten alle drei Programme in Frage kommen (ESP ab 65 Jahre).

IV.1. Ergebnisse aller Patienten ≥ 60 Jahre

Die zur Dialyse führende Grunderkrankung war im Vergleich zum Gesamtpatientengut deutscher Dialysepatienten (Frei und Schober-Halstenberg 2007) häufiger eine Glomerulonephritis (29,4 vs. 19%), eine Zystennierenerkrankung (15,1% vs. 7%) oder eine Systemerkrankung (10,7 vs. 3%). Hingegen waren die diabetische Nephropathie (7,8 vs 28%), die vaskuläre Nephropathie (3,3 vs. 16%) und die interstitielle Nephritis (3,3 vs. 12%) deutlich unterrepräsentiert, obwohl gerade diese Erkrankungen bei älteren Patienten zur Dialysepflichtigkeit führen (de Francisco and Pinera 2006; Frei und Schober-Halstenberg 2007; Rao, Merion et al. 2007). Eine mögliche Erklärung ist, dass zur Transplantation zugelassenen Patienten bevorzugt isoliert nierenkrank sind und Patienten

mit diabetischen Endorganschäden und vaskulären Erkrankungen häufig multimorbide und nicht transplantabel, bzw. innerhalb der Wartezeit verstorben sind.

Ein weiterer Unterschied fällt bei der Betrachtung der Todesursache der Empfänger auf. Die beiden häufigsten Ursachen (Infektionen 38%, kardiovaskulär 25%) in unserem Patientengut entsprechen den häufigsten Ursachen bei Transplantierten aller Altersgruppen (kardiovaskulär 30%, Infektionen 12 bis 20% (Meier-Kriesche, Baliga et al. 2003; Malek-Hosseini, Razmkon et al. 2006)). Jedoch war die Relevanz der Infektionen in unserem Patientengut deutlich höher. Dies könnte auf Schwankungen bei geringer Fallzahl (32 Patienten) zurückzuführen sein. Auch das Alter der Patienten könnte eine Erklärung für die vermehrten Infektionen sein (Cantarovich, Baatard et al. 1994; Tesi, Elkhammas et al. 1994; Meier-Kriesche, Ojo et al. 2001). Gerade bei Patienten mit schlechterer HLA Übereinstimmung, häufigeren Rejektionsbehandlungen und Induktionstherapie ist dies von Bedeutung. Im Düsseldorfer Transplantationszentrum erfolgt prinzipiell eine ausführliche kardiologische Diagnostik und die Indikation zur invasiven Diagnostik wird gerade bei alten Patienten großzügig gestellt, so dass fast alle Patienten mittels Herzkatheter voruntersucht werden. Diese könnte ebenfalls für die geringere kardiovaskuläre Mortalität verantwortlich sein.

Die Todesursache der Leichenspender sind zunehmend zerebrovaskuläre Ereignisse (CVA) und weniger Traumata (Cohen, D'Amaro et al. 1997). Zurückzuführen ist diese Entwicklung auf eine großzügigere Annahme von Organen multimorbider Spender. So waren 75% der Leichenspender für über 60-jährige Empfänger des Düsseldorfer Zentrums an zerebrovaskulären Ereignissen und nur 19% an den Folgen eines Traumas verstorben. Dies ist relevant, da bekannt ist, dass Spendernieren von Unfallopfern mit einem signifikant besseren Transplantationsverlauf assoziiert sind (Cohen, D'Amaro et al. 1997).

Der beobachtete Unterschied des Spendergeschlechts bei LEB zugunsten der weiblichen Spender ist bereits beschrieben worden (Tuohy, Johnson et al. 2006). Dieses Missverhältnis wird besonders deutlich, wenn berücksichtigt wird, dass 68% der Empfänger männlich sind.

Auffallend in unserem Krankengut ist eine hohe Rate an Rejektionen (40%), Infektionen (39%) und akutem Nierenversagen (43%), wobei die Angaben zum ANV in der Literatur sehr variieren und von der Definition abhängen. Diese Parameter werden in eigenen Kapiteln ausführlicher analysiert. Die Problematik hängt vermutlich mit dem hohen Spender- (57,9 Jahre \pm 15,9) und Empfängeralter (65 Jahre \pm 3,5) zusammen (Feutren and Mihatsch 1992; Cantarovich, Baatard et al. 1994; Tesi, Elkhammas et al. 1994; Ponticelli 2000; Meier-Kriesche, Ojo et al. 2001).

IV.1.a. Transplantatüberleben (TÜL)

Das Transplantatüberleben der 244 mindestens 60-jährigen Patienten beträgt nach 1,2,3 und 5 Jahren 93, 89, 85 und 75%. Ohne Zensierung für Tod ergab sich ein 5-Jahres TÜL von 65%.

Verglichen mit dem 5-Jahres TÜL von 74% (nicht zensiert für Tod) aller 719 im gleichen Zentrum ersttransplantierten Patienten des gleichen Beobachtungszeitraumes (Opelz 2007, nach persönlicher Mitteilung) zeigt sich somit ein um 9% geringeres TÜL. Dies ist insbesondere unter Berücksichtigung des Alters des untersuchten Patientenguts ein zufriedenstellendes Ergebnis.

Im ERA Report von 2005 werden für über 65 jährige Patienten 83, 77 und 62 % für das 1,2 und 5 Jahresüberleben (1996-2000), bzw. 85 und 79% für das 1 und 2 Jahresüberleben (1999-2003) angegeben. Hierbei wurden jedoch lediglich Leichenspenden berücksichtigt.

In anderen Arbeiten werden für über 60-jährige Patienten 5 Jahres Transplantatüberlebensraten von 65 (Orsenigo, Casiraghi et al. 2007) bis 87% (Helena Moisés Mendonçaa, Marlene Antônia dos Reisb et al. 2007) angegeben. Für das 1 Jahres TÜL werden 92% und für das 3 Jahres Überleben 87% angegeben (Orsenigo, Casiraghi et al. 2007).

Zusammenfassend ist das TÜL der mindestens 60-jährigen Düsseldorfer Patienten mit 75% nach 5 Jahren im Vergleich zu anderen Zentren gleich und teilweise sogar besser.

ETKAS

In der ETKAS Gruppe wird bei über 60-jährigen in der Literatur ein TÜL von 73 bis 87% nach einem (Smits, Persijn et al. 2002; Fritsche, Horstrup et al. 2003) und 75 % nach drei Jahren (Giessing, Budde et al. 2003) angegeben. Die Düsseldorfer Patienten zeigten mit 94, 90 und 83% nach 1,3 und 5 Jahren bessere Ergebnisse.

ESP

Für die Gruppe der Düsseldorfer ESP-Patienten zeigte sich ein TÜL von 88, 81, 75 und 62% nach 1, 2, 3, und 5 Jahren.

Diesbezüglich zeigen sich in der Literatur sehr variable Angaben. Das Einjahresüberleben wird zwischen 79 und 86% angegeben (Frei, Noeldeke et al. 2008; Smits, Persijn et al. 2002; Fritsche, Horstrup et al. 2003). Da Frei et al. die Daten von vielen am ESP teilnehmenden Zentren auswerteten, enthält diese Untersuchung mitunter auch Daten aus anderen publizierenden Arbeitsgruppen und somit besteht teilweise eine gemeinsame Schnittmenge des Patientenguts. Unter anderem ist beispielsweise auch unser Zentrum an dieser Publikation beteiligt.

Das 3-Jahres TÜL beträgt von 64 bis 86% (Giessing, Budde et al. 2003; Cohen, Smits et al. 2005). Für das 5-Jahresüberleben gibt es nur wenige Daten. Die Analyse des ESP aus dem gesamten ET-Bereich gibt mit 67%igem TÜL unseren Daten entsprechende Resultate an (Frei, Noeldeke et al. 2008), wobei die Düsseldorfer Daten in dieser Auswertung enthalten sind.

Lebendtransplantationen

Bei LEB ergab sich im Düsseldorfer Zentrum mit 100, 100, 100 und 83% TÜL nach 1,2,3 und 5 Jahren ein vergleichsweise gutes Ergebnis. Eine vergleichbare Untersuchung zeigte ein 5-Jahres TÜL von 90% (Neipp, Jackobs et al. 2006). Im ERA Report werden für diese Patienten 94, 92 und 82% nach 1,2 und 5 Jahren angegeben.

IV.1.b. Patientenüberleben (PÜL)

Die Patientenüberlebensraten (nach 1, 2, 3 und 5 Jahre mit jeweils 95, 91, 88 und 78%) aller mindestens 60-jährigen Empfänger des Düsseldorfer Zentrums (1997-2006) entsprechen den in der Literatur beschriebenen Raten (nach 5 Jahren 76% (Helena Moisés Mendonçaa, Marlene Antônia dos Reisb et al. 2007), 80% (Schaubel, Desmeules et al. 1995) und 88% (Orsenigo, Casiraghi et al. 2007)). Bei Patienten allen Alters des Düsseldorfer Zentrums, die im genannten Zeitraum transplantiert wurden, lag ein TÜL von 90% vor (Opelz 2007, nach persönlicher Mitteilung).

Die im ERA Jahresbericht präsentierten Daten von 2005 (ERA/EDTA-Registry 2007) zeigen eine Überlebensrate über 60-jähriger transplantierte Patienten von 88, 83 und 68% nach 1, 2 und 5 Jahren (Zeitraum 1996 bis 2000), bzw. eine Rate von 90 und 86% nach 1 und 2 Jahren (Zeitraum 1999 bis 2003).

Das Vergleichspatientengut an Dialyse hatte zu diesen Zeitpunkten eine deutlich niedrigere Überlebensrate von 80, 66 und 35% (1996-2000), bzw. 88 und 66% (1999-2003). Somit besteht ein deutlicher Benefit der transplantierten Patienten. Grundsätzlich ist hierbei zu beachten, dass zur Transplantation zugelassene Patienten ein selektiertes Patientengut darstellen, wobei ein Überlebensvorteil transplantierte Patienten auch gegenüber Patienten auf der Warteliste gezeigt wurde (Wolfe, Ashby et al. 1999).

ETKAS

In der ETKAS Gruppe bestand ein PÜL von 96, 91, 90 und 84% nach 1, 2, 3 und 5 Jahren. Andere Autoren geben für diese Patienten mit Raten von 90% nach einem Jahr (Smits, Persijn et al. 2002; Fritsche, Horstrup et al. 2003) und 80% nach 5 Jahren (Schaubel, Desmeules et al. 1995) vergleichbare Daten an.

ESP

Für die Gruppe der Düsseldorfer ESP-Patienten zeigte sich ein PÜL von 93, 87, 83 und 71% nach 1,2,3, und 5 Jahren. In der Literatur liegen die

Angaben für 1 Jahr bei 85 bis 86% (Smits, Persijn et al. 2002; Fritsche, Horstrup et al. 2003). Nach 5 Jahren lebten ähnlich wie bei unseren Patienten noch 60% der Patienten (Frei, Noeldeke et al. 2008).

Lebendtransplantationen

Für die Gruppe der über 60-jährigen Lebendtransplantierten zeigte sich bei Düsseldorfer Transplantierten ein PÜL von 98, 98, 94 und 74% nach 1,2,3, und 5 Jahren. Vergleichbare Untersuchungen zeigten 1,2 und 3 Jahresüberlebensraten von 96, 94 und 93% in Europa (Cecka, Cohen et al. 2006), bzw. für das 1 Jahresüberleben 96% bis 100% in USA und Deutschland (Johnson, Khwaja et al. 2005; Neipp, Jackobs et al. 2006). In den ERA Daten werden 93 und 88% nach 1 und 2 Jahren (Zeitraum 1999-2003) angegeben. Langzeitdaten wurden für dieses Patientengut bisher nicht angegeben.

IV.1.c. Transplantatfunktion im Verlauf

Zur genaueren Evaluation der Transplantatfunktion wurde in dieser Arbeit die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) nach MDRD zu verschiedenen Zeitpunkten berechnet. Die Filtrationsrate dient als guter Parameter für die Beurteilung der Nierenfunktion. In der Literatur finden sich nur wenige Angaben über die GFR nach Transplantation. Eine Relevanz der eingeschränkten Nierenfunktion für kardiovaskuläre Ereignisse und Mortalität ist bereits erwiesen (Jungers, Massy et al. 1997; Sarnak and Levey 2000; Mann, Gerstein et al. 2001; Longenecker, Coresh et al. 2002; Sarnak, Coronado et al. 2002; Collins 2003). Dies ist auch bereits für Transplantierte Patienten gezeigt worden (Meier-Kriesche, Baliga et al. 2003). Die GFR für sich alleine hat im vorliegenden Fall eine begrenzte Aussagekraft, da bei Zensurierung der Daten durch Transplantatverluste vornehmlich Transplantate mit geringer GFR aus der Analyse herausfallen. Demnach errechnet sich für Gruppen mit vielen Transplantatverlusten im Verlauf eine höhere mittlere GFR. So kam es bei den vorliegenden Daten 5 Jahre nach TX zu einer höheren mittleren GFR im ESP gegenüber LEB, wobei im ESP in diesem Zeitraum deutlich häufiger Empfänger verstarben und Transplantatverluste auftraten. Aus diesem Grund ist die GFR nur in

Zusammenhang mit dem TL und idealerweise zu Zeitpunkten geringer Zensierung, also zeitnah nach TX, zu beurteilen. Die Funktion zum Zeitpunkt der Entlassung der Patienten ist durch die geringe Zensierung der Daten der aussagekräftigste Parameter.

Zum Zeitpunkt der Entlassung hatten LEB die beste Funktion (50,3ml/min). ETKAS Patienten (45,4ml/min) hatten eine bessere Funktion als ESP-Patienten (33,7ml/min). Signifikanz besteht zwischen ESP und ETKAS/LEB für die ersten drei Jahre nach TX. Diese bleibt auch nach Anpassung des Empfängeralters bestehen (50,8ml/min vs. 47,6 und 37,3).

IV.2. Einfluss Empfängeralter und Spenderalter

Der Einfluss des Empfänger- und Spenderalters auf die Ergebnisse einer Nierentransplantation ist bereits in mehreren Arbeiten untersucht worden. Während bei älteren Empfängern und älteren Spendern das TL geringer und die Infektionsrate und Mortalität höher liegt als bei jüngeren, so ist dennoch ein Überlebensvorteil gegenüber der Dialysetherapie durch eine Transplantation gezeigt worden. Dies gilt für die USA (Wolfe, Ashby et al. 1999; Meier-Kriesche, Ojo et al. 2000; De La Vega, Torres et al. 2004; Johnson, Khwaja et al. 2005; Rao, Merion et al. 2007), Deutschland (Waiser, Schreiber et al. 2000; Neipp, Jackobs et al. 2006), Spanien (Helena Moisés Mendonçaa, Marlene Antônia dos Reisb et al. 2007), Italien (Orsenigo, Casiraghi et al. 2007) und Europa insgesamt (Smits, Persijn et al. 2002).

IV.2.a. Empfängeralter

Die im Vergleich zu jüngeren Empfängern höhere Mortalität und das niedrigere TL hat zu der Diskussion geführt, ob und wie man ältere Patienten transplantiert (Ponticelli 2000; Curtis 2006; Helena Moisés Mendonçaa, Marlene Antônia dos Reisb et al. 2007). Wie bereits erklärt, erfahren auch ältere Patienten einen Überlebensvorteil durch eine Transplantation (Wolfe 1999; Schold and Meier-Kriesche 2006).

Unsere Ergebnisse zeigen selbst innerhalb der Gruppe der über 60-jährigen Empfänger für ältere Empfänger eine höhere Mortalität als für jüngere.

Weiterhin ist auch das TL bei bereits für Tod zensierten Daten im ESP geringer. Das Spenderalter ist in der älteren Gruppe nur ein Jahr höher und kommt ursächlich daher nicht in Betracht. Es bestand jedoch ein Trend zu mehr OP Komplikationen und es gab signifikant mehr Infektionen in dieser Gruppe. Letzteres ist bereits beschrieben worden und hängt vermutlich mit einer Abnahme der Immunkompetenz im Alter zusammen (Cantarovich, Baatard et al. 1994; Tesi, Elkhammas et al. 1994; Ponticelli 2000; Meier-Kriesche, Ojo et al. 2001). Auf die operativen Komplikationen wird in Kapitel IV.10. näher eingegangen.

Die älteren Patienten im ESP hatten eine signifikant längere Dialysedauer als die jüngeren Patienten. Demgegenüber war bei ETKAS Patienten die Dialysedauer der älteren Patienten geringer. Dies ist vermutlich Folge der kürzeren Wartezeit des ESP. Da nur über 65-jährige Patienten am ESP teilnehmen, werden diese Patienten nur im ETKAS transplantiert, wenn sie zeitnah ein Organangebot erhalten. Ansonsten ist die Wahrscheinlichkeit höher, im ESP Programm ein Angebot zu erhalten.

Die Daten der LEB sind wegen starker Zensierung nur unzureichend auswertbar. Zudem muss hier eine Korrelation von Spender- und Empfängeralter ($p=0,014$ nach Pearson) berücksichtigt werden. Letzteres ist vermutlich Folge der Tatsache, dass häufig Nieren innerhalb von Partnerschaften gespendet werden. ltere Empfänger hatten im Trend ein niedrigeres TL als jüngere Empfänger (5-Jahres TL 75 vs. 88%, ns).

IV.2.b. Spenderalter

Für ältere Spendernieren ist in vielen Untersuchungen eine verminderte GFR gezeigt worden (Hetzl et al. 2002; De La Vega, Torres et al. 2004; Johnson, Khwaja et al. 2005; Neipp, Jackobs et al. 2006). Ab ein bis drei Jahre nach Transplantation verschwand dieser Unterschied am ehesten als Ausdruck der Zensierung jedoch zunehmend. Ursächlich für eine niedrigere GFR bei älteren Organen sind vermutlich vermehrt vorbestehende Schäden (Remuzzi 2006; Anderson and Brenner 1986; Kumar, Stephan et al. 1993; Basar, Soran et al. 1999). Bei Leichennierentransplantationen wurde für ältere Spender ein schlechteres TL berichtet (Orsenigo, Casiraghi et al.

2007). Ältere Nieren an junge Empfänger zu verteilen, zeigte besonders ungünstige Ergebnisse (Smits, Persijn et al. 2002; Arns, Citterio et al. 2007).

Bei LEB wurde abgesehen von Unterschieden in der GFR kein Einfluss des Spenderalters auf den Verlauf beobachtet (De La Vega, Torres et al. 2004; Johnson, Khwaja et al. 2005; Neipp, Jackobs et al. 2006). Eine weitere Arbeit zeigte bei älteren Spendern mit allerdings jüngeren Empfängern auch in Bezug auf Ischämiezeiten, Rejektionen und ANV vergleichbare Daten gegenüber jüngeren Spendern (Jager and van Dijk 2007).

Auch in der vorliegenden Arbeit war höheres Spenderalter mit geringerem TÜL und häufigeren Infektionen assoziiert (ESP, ETKAS).

Letzteres könnte bedingt sein durch bereits bestehende Infektionen bei älteren Spendern mit prinzipiell geringer Immunkompetenz. Im Rahmen von Transplantationen bei alten Empfängern mit alten Spendern spielen Infektionen daher eine entscheidende Rolle. Das Erkennen und die frühe Therapie von Infektionen sowohl bei Empfängern, als auch bei Spendern spielt daher eine entscheidende Rolle.

Die Empfänger von Nieren älterer Lebendspender blieben signifikant länger stationär (9 Tage).

Da sowohl das Empfänger- als auch das Spenderalter für den Transplantationsverlauf relevant war, ist ein Matching des Empfängeralters für den Vergleich der drei Allokationsverfahren (ESP, ETKAS und LEB) sinnvoll (s. Kap. IV.12).

IV.3. Einfluss des Body Mass Index bei Empfängern und Spendern

Der BMI ist ein Parameter, der neben dem Ernährungszustand des Menschen auch eine Aussage über die Nierengröße und Masse zulässt (Douverny, Baptista-Silva et al. 2007).

Die Relevanz des Parameters ergibt sich zudem aus der Beobachtung, dass in USA 60% der Patienten übergewichtig zur Nierentransplantation kommen (Friedman, Miskulin et al. 2003).

Die Definitionen der Normwerte für den BMI ist nicht ganz einheitlich. Neuere Untersuchungen empfehlen eine Altersanpassung (RSA 1994). Dementsprechend wurden auch die Grenzen für unsere Analyse gewählt. Für Patienten an Dialyse wurde ein Überlebensvorteil bei höherem BMI gezeigt (Fleischman E, Teal N et al. 1999; Wolfe, Ashby et al. 1999; Johnson, Herzig et al. 2000; Leavey, McCullough et al. 2001). Für den Zeitpunkt der Transplantation galt dies bislang jedoch nicht.

IV.3.a. Empfänger BMI

Im Düsseldorfer Zentrum zeigten sich keine relevanten Unterschiede bezüglich des TÜL zwischen Adipösen und Normgewichtigen, möglicherweise als Folge der nur gering ausgeprägten Adipositas der Empfänger (mittlerer BMI der übergewichtigen Empfänger=31,9; Adipositas I°).

Das in der Literatur berichtete TÜL war bei adipösen Empfängern geringer als bei Normgewichtigen (Holley, Shapiro et al. 1990; Gill, Hodge et al. 1993; Pfeiffer, Albrecht et al. 1994; Pirsch, Armbrust et al. 1995; Halme, Eklund et al. 1997; Modlin, Flechner et al. 1997; Meier-Kriesche, Arndorfer et al. 2002; Aalten 2006). Die Transplantatverluste traten auffällig früh auf, so dass sie auf einen Effekt der erhöhten Komplikationen zurückzuführen sein könnten.

Für adipöse Nierentransplantationsempfänger wurde bereits mehrfach eine erhöhte Mortalität gezeigt (Gill, Hodge et al. 1993; Halme, Eklund et al. 1995; Modlin, Flechner et al. 1997; Meier-Kriesche, Arndorfer et al. 2002; Aalten 2006). Eine entscheidende Rolle spielen kardiovaskuläre Erkrankungen, die einerseits durch die Adipositas per se, andererseits auch durch assoziierte Erkrankungen (Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Hyperlipoproteinämie) bedingt sind. Eine Untersuchung hatte keinen Effekt auf die Mortalität gefunden (Howard, Thai et al. 2002). Die Düsseldorfer Daten zeigten bei höherem BMI entsprechend den Beobachtungen an Dialysepatienten ein tendenziell längeres PÜL (70, 83, 90% 5 Jahresüberleben von unter-, normal und übergewichtigen Patienten).

Die Mehrheit der Studien zeigte bei Adipositas auch eine erhöhte operative Komplikationsrate von 5 bis 25% (vs. 2 bis 8%) (Holley, Shapiro et al.

1990; Gill, Hodge et al. 1993; Halme, Eklund et al. 1995; Pirsch, Armbrust et al. 1995; Modlin, Flechner et al. 1997) und vermehrte akute Nierenversagen (Blumke, Keller et al. 1993; Pirsch, Armbrust et al. 1995). Dies konnten wir durch unsere Untersuchung nicht zeigen.

Die Zahl der Rejektionen war sowohl in der Literatur (Merion, Twork et al. 1991; Halme, Eklund et al. 1995; Pirsch, Armbrust et al. 1995; Halme, Eklund et al. 1997; Modlin, Flechner et al. 1997), als auch in unserem Patientengut nicht erhöht. Infektionen wurden bei hohem Empfänger BMI von einigen Autoren als gehäuft beschrieben (Hörl 2003; Aalten 2006).

Das Auftreten von arterieller Hypertonie und einem PTDM ist häufiger bei adipösen Empfängern (Holley, Shapiro et al. 1990; Gill, Hodge et al. 1993; Modlin, Flechner et al. 1997; Opelz, Wujciak et al. 1998). Auch in unserem Krankengut war der PTDM bei adipösen Patienten häufiger.

IV.3.b. Spender BMI

Für den BMI des Organdonors gibt es eine Untersuchung, die eine Korrelation zwischen BMI und Nierengröße, bzw. deren Masse gezeigt hat. Weiterhin fanden die Autoren eine bessere GFR 12 Monate nach Transplantation (Douverny, Baptista-Silva et al. 2007) bei höherem BMI.

Im Gegensatz dazu waren in unseren Daten Organe adipöser Spender signifikant häufiger mit einem Transplantatversagen assoziiert. Es ist jedoch zu bedenken, dass das Spenderalter der Gruppen unterschiedlich war. Die adipösen Spender waren gleichzeitig die ältesten (62,3 Jahre). Die jüngsten Spender fanden sich in der Gruppe mit einem BMI <23 (42,1 Jahre). Die Organe der adipösen Spender waren daher älter als die der normgewichtigen und hatten vermutlich auch häufiger vorbestehende Schäden im Sinne diabetischer oder hypertensiver Endorganschäden.

Das beste Ergebnis lag für die Spenderorgane normgewichtiger Patienten vor. Das im Trend sogar schlechtere Ergebnis der Organe unterernährter Spender gegenüber den Nieren normgewichtiger Spender ist insbesondere wegen des Altersunterschiedes bemerkenswert. In diesem Fall scheint das Alter der Spender nicht die entscheidende Rolle zu spielen.

Vermutlich sind kleinere Nieren nicht immer geeignet, den exkretorischen Bedarf der Empfänger zu decken (Douverny, Baptista-Silva et al. 2007). Die anschließend durchgeführte Analyse sollte zeigen, ob Patienten die eine kleine Niere erhalten ein besseres TÜL haben, wenn Spender und Empfänger einen BMI unter 23 haben. Hier konnte bei einer Gruppengröße von allerdings nur 20 Patienten kein Unterschied gezeigt werden.

IV.4. Dialysedauer bis zur Transplantation

Die Dauer der Dialysepflichtigkeit spielt für das TÜL und PÜL in bisher veröffentlichten Daten eine Rolle. Für Transplantationen mit einer Wartezeit von weniger als 6 Monaten haben sich im Vergleich zu längerer Dialysedauer bessere Resultate gezeigt (Meier-Kriesche and Kaplan 2002; Goldfarb-Rumyantzev, Hurdle et al. 2005; Arns, Citterio et al. 2007).

Für die ausgewerteten Patienten konnten wir den beschriebenen Vorteil der kurzen Dialysezeit nicht bestätigen. Das TÜL zeigte keine relevanten Unterschiede in Abhängigkeit von der Dialysedauer.

In der ESP Gruppe zeigte sich sogar tendenziell ein höheres 5-Jahresüberleben bei längerer Wartezeit. Längere Wartezeit war jedoch mit geringerem Empfängeralter assoziiert. Der Grund für die längere Wartezeit jüngerer ESP-Patienten ist vermutlich eine bereits bestehende Wartezeit (ETKAS-Liste) beim Erreichen des 65. Lebensjahres (Aufnahme ins ESP), da im ETKAS eine deutlich längere Wartezeit als im ESP besteht. Patienten, die erst in höherem Alter auf die Warteliste kommen, werden hauptsächlich im ESP mit kurzen Wartezeiten transplantiert. Somit ist bei der vorliegenden Untersuchung vermutlich nicht die längere Wartezeit, sondern das geringere Empfängeralter vorteilhaft gewesen.

Auch für die ETKAS Patienten konnte kein Vorteil einer geringeren Wartezeit gezeigt werden. Die Grenze für die Untersuchung war mit 74 Monaten (entsprechend des Medians) zur Erhaltung ausreichender Gruppengrößen aber auch sehr hoch gewählt.

Vermutlich wäre für eine aussagekräftige Analyse der Dialysedauer eine größere Fallzahl, niedrigere Grenzen für die Wartezeit und eine Berücksichtigung der Dauer der chronischen Niereninsuffizienz vor

Dialysetherapie notwendig gewesen. Letztere sind in bisherigen Arbeiten deutlich niedriger gewählt worden. Diese niedrigen Grenzen hätten aber bei der vorliegenden Patientenzahl eine Auswertung nicht erlaubt.

Der in bisherigen Studien dokumentierte Vorteil einer kurzen Wartezeit (Dialysedauer) könnte aber auch auf eine Assoziation von höherer Komorbidität zu längerer Wartezeit zurückzuführen sein. So benötigen schwer kranke Patienten aufwändigere vorbereitende Untersuchungen und sind häufiger aus medizinischen Gründen nicht transplantabel. Sogenannte „NT-Zeiten“ wurden jedoch nicht berücksichtigt. Gerade bei älteren Patienten sind diese häufig entscheidend für die Dauer der Wartezeit. Auch in bisherigen Arbeiten wurden sie nicht dokumentiert.

Denkbar ist somit eine Selektion von Patienten mit höherer Komorbidität in der Gruppe der Patienten mit längerer Wartezeit, bzw. Dialysedauer.

Eine Berücksichtigung medizinischer Probleme wie beispielsweise ein Tumorleiden oder Herz-Kreislaufkrankungen ist bei der Analyse der Relevanz der Wartezeit für den Transplantationsverlauf sinnvoll. Weitere Untersuchungen sind diesbezüglich notwendig.

IV.5. Koronare Herzkrankheit bei Transplantatempfängern

Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz haben ein 3,4-fach erhöhtes Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis. Die kardiovaskuläre Mortalität ist um den Faktor 15 bis 40 erhöht (Parfrey, Foley et al. 1996; Sarnak and Levey 2000; Cooper 2001; Go, Chertow et al. 2004). Die eingeschränkte Nierenfunktion per se ist bereits als kardiovaskulärer Risikofaktor bekannt (Sarnak and Levey 2000; Mann, Gerstein et al. 2001; Longenecker, Coresh et al. 2002; Sarnak, Coronado et al. 2002). Dies ist auch für nierentransplantierte Patienten gezeigt worden (Meier-Kriesche, Baliga et al. 2003). Da auch ein fortgeschrittenes Alter vermehrt mit KHK assoziiert ist, stellt das vorliegende Patientengut eine kardiovaskuläre Risikogruppe dar, zumal bei den meisten Patienten noch weitere Risikofaktoren wie Diabetes mellitus und arterielle Hypertonie hinzukommen. Nierentransplantierte Patienten haben gegenüber Dialysepatienten einen Überlebensvorteil,

jedoch sind kardiovaskuläre Ereignisse weiterhin die dominierende Todesursache (Meier-Kriesche, Baliga et al. 2003).

In unserem Patientengut wurde bei der Hälfte der Patienten eine KHK nachgewiesen. Diese war definiert als Gefäßerkrankung, die zumindest eine Diskussion um eine Intervention erforderten. Kardiovaskuläre Ereignisse waren bei 25% der verstorbenen Patienten die Todesursache.

Interessanterweise war die Dialysedauer in dieser Untersuchung nicht relevant für das Vorliegen einer KHK, wobei die Patientenzahlen gering waren und die Dauer der Niereninsuffizienz vor Dialysepflichtigkeit nicht berücksichtigt wurde.

Die KHK stellte erwartungsgemäß einen signifikant relevanten Risikofaktor für die Mortalität dar (nach 5 Jahren 69 vs. 85% Überleben; $p=0,007$). Zudem war das TUL bei herzkranken Patienten im Trend geringer (nach 5 Jahren 71 vs. 79%; ns).

Aufgrund der Prävalenz der KHK und dessen Relevanz für den Transplantationsverlauf ist eine invasive kardiale Diagnostik in dem untersuchten Patientengut in der Regel angezeigt. Die vergleichsweise niedrige kardiovaskuläre Mortalität der Düsseldorfer Patienten ist möglicherweise eine Folge dieser Vorgehensweise.

IV.6. Verlauf nach Transplantation

IV.6.a. Akutes Nierenversagen nach Nierentransplantation (ANV)

Die Häufigkeit des ANV wird mit 10 bis 40% sehr variabel angegeben (Koning, Ploeg et al. 1997; Leichtman 1998). Dies liegt neben Unterschieden im Patientengut vor allem an unterschiedlichen Definitionen des ANV (Koning, Ploeg et al. 1997; Leichtman 1998). Wir werteten jede postoperative Dialysepflichtigkeit als ANV und haben daher mit 43% eine vergleichsweise hohe Rate. Andere Zentren werteten nur eine Dialysepflichtigkeit von längerer Dauer als ANV (Leichtman 1998; Boom, Mallat et al. 2000; Daly, Power et al. 2005; Rudge 2005).

Ein ANV führt zu einer schlechteren Transplantatfunktion sowohl in Bezug auf die GFR als auch auf das TUL im Langzeitverlauf (Leichtman 1998;

Boom, Mallat et al. 2000; Cohen, Smits et al. 2005). Eine Untersuchung konnte letzteres nicht zeigen, die Patienten waren jedoch nur 1 Jahr nachbeobachtet worden (Boom, Mallat et al. 2000). Die vorliegende Untersuchung zeigte für Patienten mit ANV signifikant häufiger einen Transplantatverlust.

Als Risikofaktoren für ein ANV werden ein beim Spender vorbestehendes ANV, hohes Spenderalter mit weiblichem Geschlecht, lange Ischämiezeiten und hohe präformierte Antikörper beim Empfänger angegeben (Leichtman 1998; Brennan, Freise et al. 2004; De Rosa, Santangelo et al. 2004; Sola, Alarcon et al. 2004). Für jede Verlängerung der KIZ um 6h ist ein Anstieg der ANV Rate um 23% beschrieben worden (Ojo, Wolfe et al. 1997). Weiterhin findet sich eine Assoziation zu CMV Infektionen und Rejektionen. Im Düsseldorfer Patientengut trat ein ANV häufiger bei älteren Spendern, längeren Ischämiezeiten, im Falle von Rejektionen, Infektionen und OP-Komplikationen auf. Die Dauer des ANV betrug im Mittel 13 Tage. Erwartungsgemäß war bei diesen Patienten auch die stationäre Aufenthaltsdauer länger (11Tage).

Die im ESP trotz geringerer kalter Ischämiezeit gegenüber ETKAS höhere Rate an ANV (54 vs. 45%) ist am ehesten auf vermehrte Schäden und häufigere vorbestehende akute Nierenversagen in den älteren Spendernieren zurückzuführen (Leichtman 1998; De Rosa, Santangelo et al. 2004; Daly, Power et al. 2005). Entsprechend hängt die ANV Häufigkeit verschiedener Transplantationszentren auch mit der Spenderakzeptanz der Zentren zusammen. Werden vermehrt Spendernieren mit vorbestehendem ANV akzeptiert, so ist die ANV Rate entsprechend höher, als wenn diese Organe nicht angenommen werden.

IV.6.b. Transplantatrejektionen

Die Rate an Rejektionen wird in der Literatur für ESP Patienten mit etwa 20 bis 46% angegeben (Giessing, Budde et al. 2003; Rudge 2005). Sie liegt in großen Untersuchungen um 40% (Smits, Persijn et al. 2002) und entspricht damit unseren Daten. Für ETKAS werden etwas niedrigere Raten mit 22-

33% angegeben (Smits, Persijn et al. 2002; Giessing, Budde et al. 2003; Rudge 2005), damit auch etwas niedriger als bei unseren Patienten, die im ETKAS Programm zu 40% eine Rejektion hatten. Mögliche Ursache hierfür könnte eine aufgrund der Multimorbidität der älteren Empfänger restriktivere Immunsuppression, z.B. im Rahmen von Infektionen, sein.

Für ältere Nieren ist eine erhöhte Rate an interstitiellen Rejektionen gezeigt worden (de Fijter, Mallat et al. 2001). Dies konnte in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt werden.

Die höhere Rate an Mismatches in der ESP und LEB-Gruppe der Patienten des Düsseldorfer Zentrums führte bei entsprechend intensiverer Immunsuppression allerdings nicht zu einer erhöhten Rejektionsrate. Jedoch kam es am ehesten als Folge davon zu einer erhöhten Infektionsrate und vermehrtem PTDM, wobei die Unterschiede nach Angleichung des Empfängeralters nicht mehr signifikant waren. Letzterer hat wiederum Bedeutung für Transplantatversagen und kardiovaskuläre Erkrankungen (Christiansen 2007). Auch diese Konsequenz der schlechteren Mismatchkonstellation muss bedacht werden.

Rejektionen waren in der vorliegenden Untersuchung mit einer erhöhten Mortalität und früherem Transplantatversagen assoziiert. Die stationäre Liegedauer war bei einer Abstoßung signifikant länger.

Die häufigere Umstellung auf Tac im ESP gegenüber den anderen Gruppen bei gleicher Anzahl von Rejektionen ist möglicherweise auf einen ausgeprägteren CNI Schaden zurückzuführen, der für ältere Spender beschrieben wurde (Feutren and Mihatsch 1992; Oppenheimer, Aljama et al. 2004). Im Düsseldorfer Zentrum erfolgte bei ausgeprägtem CNI Schaden zunächst die Umstellung der Immunsuppression von CSA auf Tac. Für ältere Empfänger ist ebenfalls eine höhere CNI Frequenz im Vergleich zu jüngeren bekannt (Meier-Kriesche, Ojo et al. 2000). Dieses ist in der vorliegenden Arbeit jedoch zu vernachlässigen, da die Empfänger alle über 60 Jahre alt waren.

IV.6.c. Infektionen nach Nierentransplantation

Infektionen stellen eine der häufigsten und bedrohlichsten Komplikationen des Transplantationsverlaufes dar (Curtis 1998; Alangaden, Thyagarajan et al. 2006; Malek-Hosseini, Razmkon et al. 2006; Parasuraman, Yee et al. 2006; Yuste, del Pozo et al. 2006; Pourmand, Salem et al. 2007), begünstigt vor allem durch die Immunsuppression. Ihre Häufigkeit wird für transplantierte Patienten allen Alters um 50% angegeben (Alangaden, Thyagarajan et al. 2006; Yuste, del Pozo et al. 2006; Pourmand, Salem et al. 2007). In einer Untersuchung werden banale Harnwegsinfektionen sogar mit einer Häufigkeit von bis zu 98% angegeben (Burgos Revilla, Pascual Santos et al. 1999). Dies zeigt, dass zusätzlich zum Beobachtungszeitraum auch die Definition von zu wertenden Infektionen eine Rolle spielt. Vergleiche zwischen Zentren und verschiedenen Arbeiten sind daher diesbezüglich schwierig. Für die vorliegende Arbeit wurden alle antibiotisch oder antiviral behandelten Infektionen des gesamten Beobachtungszeitraumes sowie infektionsbedingte Änderungen der Immunsuppression als relevante Infektionen gewertet. In unserem ohnehin älteren und infektanfälligeren Krankengut trat bei 67% der Patienten mindestens ein relevanter Infekt auf.

Die meisten Infektionen treten früh, in den ersten Monaten des Posttransplantationsverlaufes auf (Yuste, del Pozo et al. 2006). Eine Arbeit wies 70% der Infektionen in den ersten drei Monaten nach (Hibberd and Rubin 1993). Somit ist der Beobachtungszeitraum der Patienten nicht unbedingt entscheidend, wobei das Risiko für Infektionen grundsätzlich auch nach längerer Zeit noch besteht und im Langzeitverlauf Infektionen relevante Erkrankungen darstellen. In der Literatur werden Infektionen in 12 bis 20% der Fälle als Todesursache verantwortlich gemacht (Meier-Kriesche, Baliga et al. 2003; Malek-Hosseini, Razmkon et al. 2006). In der vorliegenden Arbeit waren Infektionen für 38% der Todesfälle verantwortlich. Unsere Daten konnten ebenfalls eine Relevanz von Infektionen bezüglich des Transplantatversagens zeigen. Sie traten gehäuft bei älteren Spendern auf und waren mit Rejektionen, ANV und längerer Liegedauer assoziiert.

In dieser Arbeit wurde nur der jeweils erste relevante Infekt für jeden Patienten nach Art der Infektion differenziert. Die CMV Infektionen wurden zusätzlich alle separat dokumentiert, da sie auch für sich ausgewertet wurden.

Die häufigsten Infektionen der Nierentransplantierten sind Harnwegsinfekte mit etwa 40 bis 50% aller Infekte (Alangaden, Thyagarajan et al. 2006; Valera, Gentil et al. 2006; Yuste, del Pozo et al. 2006; Pourmand, Salem et al. 2007). Bei uns waren es 48% aller Infektionen. Aufgrund der Relevanz von Harnwegsinfekten wird in einigen Zentren eine Antibiotikaprophylaxe durchgeführt. Diese zeigt im Kurzzeitverlauf auch weniger Infektionen (Khosroshahi, Mogaddam et al. 2006), für Langzeitverläufe fehlen jedoch bisher große Untersuchungen, die einen relevanten Benefit mit Endpunkten wie TÜL oder Mortalität zeigen. An unserem Zentrum wird derzeit keine solche Prophylaxe durchgeführt.

Die zweithäufigste Infektion wurden durch das CMV mit 30% verursacht. Die Häufigkeit wird auch in der Literatur zwischen 18 und 60% angegeben (Kekec, Tavli et al. 1992; Legendre, Norman et al. 2000; Alangaden, Thyagarajan et al. 2006; Nada Madia 2007; Pourmand, Salem et al. 2007), wobei ein negativer Effekt auf die Transplantatfunktion bereits nachgewiesen wurde (Kekec, Tavli et al. 1992; Boratynska, Banasik et al. 2006). Ursächlich hierfür wird neben der akuten Infektion auch eine vaskuläre Schädigung verantwortlich gemacht (Tong, Bakran et al. 2002). Auch eine erhöhte Rejektionsrate bei CMV infizierten Patienten wurde bereits beschrieben. Die Relevanz der CMV Infektion bestätigte sich auch in der vorliegenden Untersuchung. Patienten mit Infektionen waren älter und hatten tendenziell eine höhere Mortalität und häufiger ein Transplantatversagen. Rejektionen waren bei Patienten mit CMV Infektion ebenfalls häufiger. Ein prophylaktischer Benefit der antiviralen Therapie wurde bereits durch mehrere Autoren bestätigt (Lowance, Neumayer et al. 1999; Legendre, Norman et al. 2000). In unseren Daten zeigte sich allerdings ein gleiches Infektionsrisiko und nicht unterschiedliche Verlaufsparemeter für Patienten mit und ohne Risikokonstellation. Dies zeigt, dass auch engmaschige Kontrollen der Serologie, wie sie im

Düsseldorfer Zentrum im Beobachtungszeitraum durchgeführt wurden, eine Option für dieses Patientengut sind. Aufgrund der in der Literatur bestehenden Datenlage wird in Düsseldorfer Zentrum seit 2006 eine CMV-Prophylaxe bei Risikokonstellation durchgeführt.

Weitere relevante Infektionen stellen pulmonale Infekte mit 6-8% (Alangaden, Thyagarajan et al. 2006; Pourmand, Salem et al. 2007) und Wundinfektionen mit 3-7% der Infektionen (Osca Garcia, Alonso Gorrea et al. 1993; Alangaden, Thyagarajan et al. 2006; Pourmand, Salem et al. 2007) dar. Im Patientengut der vorliegenden Arbeit fanden sich pulmonale Infekte zu 6%, Wundinfektionen jedoch nur in Einzelfällen.

Pneumocystis Carinii (PC)-Infektionen traten vor der Ära der Prophylaxe bei 5 bis 10% aller Transplantierten auf, insbesondere 1 bis 6 Monate nach Transplantation. Die Letalität wird mit etwa 20% angegeben. Durch Einführung einer Prophylaxe mit Pentamidin oder Cotrimoxazol konnte das Auftreten dieser Infektionen weitgehend verhindert werden (Vivekanand et al. 2000) So traten auch im Düsseldorfer Zentrum bei den ausgewerteten Patienten unter der genannten Prophylaxe PC-Pneumonien nicht auf.

Der Polyoma-BK Virusinfektion wird in den letzten Jahren zunehmend Bedeutung beigemessen. Auf diese wurde jedoch zu Beginn des Auswertungsraumes nicht routinemäßig untersucht, so dass das Ergebnis diesbezüglich für die vorliegende Arbeit nur als Anhaltspunkt dienen kann. Mit 5 % der Infektionen entspricht sie jedoch in etwa der in der Literatur angegebenen Häufigkeit von 1-10% (Nickeleit, Singh et al. 2006). Dem Polyoma-BK Virus ist erst 20 Jahre nach der Entdeckung eine Bedeutung beigemessen worden, insbesondere im Rahmen der immunsuppressiven Therapie. Neben einer asymptomatischen Infektion ist eine Schädigung bis hin zum Transplantatverlust möglich. Für die Infektion scheint insbesondere die Intensität der IS ein bedeutender Parameter zu sein (Vasudev, Hariharan et al. 2005). Neben einer Reduktion der Immunsuppression ist bisher keine andere Therapie etabliert (Ramos, Drachenberg et al. 2002). Es bleibt abzuwarten was weitere Untersuchungen über Epidemiologie, Pathophysiologie und Therapie des Virus zeigen werden.

IV.6.d. Posttransplant Diabetes Mellitus (PTDM)

Der PTDM wird in der Literatur mit etwa 19 % angegeben (Burroughs, Swindle et al. 2007). Die Relevanz des Diabetes mellitus für kardiovaskuläre Ereignisse und Endorganschäden ist bekannt. Im vorliegenden Patientengut trat ein PTDM bei 22% aller Fälle auf.

Bei Umstellung der Immunsuppression auf Tac war ein PTDM signifikant häufiger als ohne. Die Umstellung erfolgte in unserem Zentrum bei Nachweis von Rejektionen und Hinweisen auf einen CNI Schaden.

Es zeigte sich ebenfalls eine signifikante Assoziation von Rejektionen zu dem Auftreten eines PTDM. Dies war vermutlich bedingt durch die Steroidgaben im Rahmen einer Abstoßungsbehandlung. Die individuellen Steroiddosen wurden jedoch nicht in dieser Arbeit analysiert.

Die Tatsache, dass ein PTDM seltener bei ETKAS (12%) Patienten als bei ESP (27%) und LEB (25%) Patienten auftritt könnte mit der häufigeren Umstellung der Immunsuppression auf Tac in diesen beiden Gruppen zusammenhängen (31 vs. 49 und 36%, ns). Rejektionen waren in allen Gruppen gleich häufig, so dass für die Umstellung auf Tac am ehesten CNI Schäden verantwortlich waren. Diese wurden für diese Arbeit jedoch nicht dokumentiert.

IV.6.e. Operative Komplikationen

Operative Komplikationen waren mit 26% in unserem Krankengut überraschend häufig. Für diese Untersuchung wurden nicht nur die unmittelbaren Komplikationen erfasst, sondern alle Komplikationen, die innerhalb der ersten 6 Monate zu einer Revision führten. Zu bedenken ist, dass operative Komplikationen in dieser Weise bisher nicht untersucht wurden. Bisherige Arbeiten hatten Komplikationsraten zwischen 2 und 8% (normalgewichtige Empfänger), bzw. 8 und 25% (adipöse Empfänger) angegeben (Pirsch, Armbrust et al. 1995; Holley, Shapiro et al. 1990; Modlin, Fechner et al. 1997; Gill, Hodge et al. 1993; Merion, Twork et al. 1991; Johnson, Mudge et al. 2006). In diesen Arbeiten wurden jedoch nicht ausnahmslos Revisionen und teilweise auch Wundinfektionen gewertet. Eine

Arbeitsgruppe gab OP-Komplikationsraten von 53% bei 549 Patienten an (Orofino, Pascual et al. 1997).

Die Häufigkeit der Komplikationen ist vermutlich ein Resultat des Alters der Empfänger einerseits und der Spenderorgane andererseits.

Ältere Empfänger sind häufiger voroperiert, es liegen stärkere Verkalkungen im Anastomosenbereich der Iliacalstrombahn vor und die Wundheilungstendenz ist reduziert (West 1994; Holt 1992; Dunuoy and Carrell 1921). Zudem werden im Düsseldorfer Transplantationszentrum die Transplantationen von erfahrenen Gefäßchirurgen durchgeführt, weshalb diesem Zentrum häufig Patienten mit sehr komplexen vaskulären Verhältnissen zugewiesen werden.

Alte Spenderorgane weisen häufiger arteriosklerotische Veränderungen auf. Die Rate an Organen mit besonderer Anatomie (23%) war auffällig hoch und Ausdruck der Transplantation marginaler Organe.

Die häufigsten Komplikationen waren Ureterkomplikationen (8,2% aller Patienten, 31% der Komplikationen;), Lymphozelen (7,8%; 30%) und Blutungen (4,1%; 16%). Transplantatarterienstenosen, Transplantatthrombosen (art. und venös) und Wunddehiszenzen traten jeweils bei 1,6% der Patienten auf (6% aller Komplikationen). Besonders Ureterkomplikationen sind in der Literatur gut untersucht. Es wurden in größeren Untersuchungen Raten von 6,2% (Englesbe, Dubay et al. 2007; 1698 Patienten) und 7,1% (Shoskes, Hanbury et al. 1995; 1000 Patienten) angegeben. Da diese Komplikationen nur etwa ein Drittel der Komplikationen ausmachen, erscheinen die Angaben von 2-8% Gesamtkomplikationsrate nicht plausibel.

Operative Komplikationen sind für die Beurteilung des Transplantationsverlaufes bedeutend, zumal wir zeigen können, dass diese Komplikationen häufiger zu akutem Nierenversagen, früherem Transplantatverlust und einer längeren stationären Aufenthaltsdauer führen. Bei letzterer sind die evtl. zusätzlich anfallenden stationären Aufenthalte noch nicht berücksichtigt.

Für das TUL waren besonders vaskuläre Komplikationen relevant. So führten Thrombosen und Transplantatarterienstenosen bei fast allen Patienten im Beobachtungszeitraum zu einem Transplantatverlust. Weniger Bedeutung für den Verlauf hatten die häufigeren Komplikationen wie Lymphozelen, Ureterleckagen, Wunddehiszenzen und Nachblutungen.

Die Mortalität war in der Kaplan Meier Analyse durch die OP-Komplikationen nicht beeinflusst.

Anatomische Besonderheiten stellen spezifische Anforderungen an die transplantierenden Chirurgen. In unserem Zentrum werden daher die anatomischen Bedingungen der Empfänger und des Spenderorgans vor jeder Transplantation besprochen. Dies ist auch eine mögliche Erklärung für die Tatsache, dass bei besonderer Spenderanatomie im untersuchten Krankengut nicht vermehrt Komplikationen auftraten.

Im Falle von Besonderheiten ist eine genaue Dokumentation und Benachrichtigung des transplantierenden Chirurgen essentiell.

Eine Überwachung der Transplantatperfusion (Duplexsonographie) ist im postoperativen Verlauf sinnvoll, um Veränderungen möglichst früh zu erkennen.

IV.7. Analyse der Relevanz von kalter Ischämiezeit (KIZ) und HLA-Kompatibilität für den Transplantationsverlauf bei Partnernieren (Vergleich von Organempfängern eines Spenders)

IV.7.a. KIZ (Partnernieren)

Die Ischämiezeiten sollten grundsätzlich möglichst gering gehalten werden, da längere Ischämiezeiten Einfluss auf den Transplantationsverlauf zeigten (Salahudeen, Haider et al. 2004; Hetzel et. al. 2002). Zwischen Ischämiezeiten und Komplikationen des Transplantationsverlaufes besteht ein linearer Zusammenhang, sodass kein bestimmter Zeitpunkt als kritische Grenze festgelegt werden kann.

Bei der Analyse unserer Empfänger mit gleichem Spender konnte überraschenderweise kein relevanter Unterschied bezüglich des Transplantationsverlaufes abhängig von der kalten Ischämiezeit gezeigt werden. Die im Mittel um 4 Stunden längere Ischämiezeit hatte insbesondere keinen Einfluss auf die Transplantatfunktion oder die ANV Häufigkeit. Bei einer kalten Ischämiezeit von im Mittel 12 Stunden ist ein Unterschied von 4 Stunden für den Transplantationsverlauf dementsprechend nicht von großer Bedeutung. Die Reihenfolge der Transplantation bei einem Angebot beider Nieren eines Spenders spielt daher keine wesentliche Rolle. Dieses Ergebnis ist insbesondere in Hinblick auf die zunehmende Zahl immunisierter Patienten von Relevanz. Bei diesen Patienten kann mitunter eine Plasmapherese, bzw. Immunadsorption notwendig sein. Die vorliegende Untersuchung kann einen solchen Zeitaufwand rechtfertigen, vorausgesetzt die Ischämiezeit ist nicht ohnehin schon sehr lang. Gleiches gilt für eine etwaige präoperative Dialysetherapie. Auffallend ist die mit 53 bis 60% hohe ANV Rate bei Patienten dieser Allokationsform. Dies könnte eine Folge von geringer Spenderorganqualität sein, da häufig Nieren sehr marginaler Qualität als Doppelangebot vermittelt werden. Eventuell liegt die Ursache in vorbestehenden ANV beim Spender. Dies wurde jedoch nicht dokumentiert und kann daher nicht abschließend beurteilt werden.

IV.7.b. HLA-Kompatibilität (Partnernieren)

Die Bedeutung der HLA-Mismatchkonstellation für den Transplantationsverlauf wurde in einer aktuellen Arbeit auch für ältere Patienten gezeigt (Opelz and Dohler 2007). Es gibt Hinweise auf eine besondere Relevanz der DR-Mismatches (Hwang, Oh et al. 2005) und eine Veränderung des ESP unter Berücksichtigung der DR-Mismatchkonstellation wird derzeit diskutiert (Eurotransplant Meeting 2007). Eine entsprechende prospektive Studie zur Untersuchung der DR Mismatches ist geplant. Eine Analyse der HLA-Kompatibilität bot sich besonders bei Donorpaaren an, da die Spenderqualität in beiden Gruppen gleich ist. Die Rolle der Spendernierenqualität konnte bereits eindrucksvoll in einer Arbeit

demonstriert werden, in der alle Nieren marginaler Spender bei der Explantation biopsiert wurden (Remuzzi, Cravedi et al. 2006).

Die Ergebnisse unserer Daten zeigten keine Vorteile der besseren HLA-, bzw. DR-Übereinstimmung bei allerdings kleinen Gruppengrößen. Es zeigte sich sogar ein Trend zu längerem TUL für die Gruppe der geringeren Übereinstimmung. Zu berücksichtigen ist jedoch auch die deutlich geringere CMV Infektionsrate in dieser Gruppe (30% vs. 50%, ns), deren Ursache nicht klar ist. Ebenfalls war seltener eine Umstellung auf Tac erfolgt, wenngleich auch erwartungsgemäß tendenziell häufiger vaskuläre Rejektionen auftraten (13 % vs. 3%, ns).

Bei dieser Analyse ist jedoch zu berücksichtigen, dass keine Gruppe ohne DR-, bzw. HLA-Mismatches gebildet werden konnte, da selbst in der Gruppe der besseren Übereinstimmung noch 1,1 ($\pm 0,5$) DR-Mismatches, bzw. 3,5 Gesamtmismatches vorlagen. Für eine bessere Beurteilbarkeit der Relevanz von DR-Mismatches ist ein Krankengut ohne Mismatch jedoch entscheidend, zumal die volle DR-Kompatibilität auch für die alternative Allokation des ESP diskutiert wird. Vermutlich ist auch die vorliegende Stichprobe nicht groß genug gewesen. Die in der Studie von Opelz und Dohler (2007) nachgewiesenen Vorteile der besseren HLA-Übereinstimmung zeigen sich erst im Langzeitverlauf bei sehr großen Gruppengrößen.

IV.8. Vergleich der Ergebnisse von Allokationen bei angepasstem Empfängeralter (≥ 64 Jahre)

Bei der Analyse der Düsseldorfer Gesamtdaten hatten sich Nachteile für ESP Patienten gegenüber ETKAS und LEB in Bezug auf das Patienten- und TUL gezeigt, letztere sogar signifikant. Diese Unterschiede sind nur bedingt aussagekräftig, da bekannt ist, dass das Empfängeralter einen Einfluss auf den Verlauf von Transplantationen hat (Meier-Kriesche, Ojo et al. 2000; Waiser, Schreiber et al. 2000; Meier-Kriesche, Ojo et al. 2001; Smits, Persijn et al. 2002; Helena Moisés Mendonçaa, Marlene Antônia dos Reisb et al. 2007; Rao, Merion et al. 2007). Daher wurden die „jüngeren“ Patienten zwischen 60 und 64 Jahren aus der ETKAS- und der LEB-Gruppe bei dieser

Auswertung nicht berücksichtigt, um einen Vergleich bei Gruppen gleichen Patientenalters durchzuführen.

Agrund der unterschiedlichen Prinzipien der Allokationsverfahren ergeben sich auch nach Angleichung des Empfängeralters in den Gruppen systematische Unterschiede verschiedener Parameter.

So war entsprechend des Prinzips des ESP die KIZ auf Kosten einer erhöhten Mismatchkonstellation verkürzt. Erwartungsgemäß war demnach auch die Rejektionsrate in dieser Gruppe mit 40% am höchsten und die Rate an Induktionstherapien und Tac Umstellungen hoch. Wegen des erweiterten Donorpools war die Wartezeit und damit die Dialysedauer im Vergleich zu ETKAS verkürzt, das Spenderalter deutlich höher.

Bei LEB war die KIZ, die ANV Rate und die Wartezeit (respektive Dialysedauer) erwartungsgemäß am kürzesten. Die Gewebeübereinstimmung war hier wie im ESP nicht optimal, da nur eine Blutgruppenkompatibilität vorausgesetzt wird. Die warme Ischämiezeit war hier mitunter signifikant kürzer. Dieser Unterschied entstand vermutlich, da bei ESP und ETKAS die anatomischen Bedingungen bei Spender und Empfänger nicht so gut vorbereitet waren wie bei LEB. So war bei diesen Patienten teilweise noch eine ausgiebigere Präparation der zu anastomosierenden Gefäße notwendig, oder es traten unvorhergesehene anatomische Variabilitäten auf.

Auf die anderen Parameter und deren Unterschiede zwischen den Allokationsverfahren wird bei der Diskussion des entsprechenden Parameters ausführlich eingegangen.

Die Analyse des TÜL zeigte nach 1,2 und 3 Jahren für ETKAS und LEB höhere Überlebensraten. Im Langzeitverlauf zeigte sich jedoch eine deutliche Verschlechterung des TÜL und PÜL, so dass auch keine Signifikanz mehr zwischen den Gruppen bestand. Nach fünf Jahren lag dementsprechend ein TÜL von 77% bei ETKAS, 71% bei LEB gegenüber 62 % bei ESP vor. Diese Unterschiede waren nicht mehr so deutlich wie vor Anpassung des Alters, waren jedoch immer noch im Trend vorhanden. Bezüglich des PÜL war der Langzeitverlauf mit 5- Jahresüberlebensraten

von 61% (ETKAS) und 70% (LEB) im Trend sogar besser in der ESP Gruppe (71%).

Es muss jedoch angemerkt werden, dass durch die Nichtberücksichtigung der unter 64-jährigen Patienten nach 5 Jahren nur noch 20 Patienten zur Auswertung zur Verfügung standen. Weitere den Langzeitverlauf vergleichende Untersuchungen sind notwendig, um diese Ergebnisse zu überprüfen.

Die Transplantatfunktion im engeren Sinne (GFR) zeigte bei diesen Daten ein den Gesamtdaten entsprechendes Ergebnis. Die geringere GFR bei der ESP Gruppe kurz nach Transplantation war vermutlich Folge des höheren Spenderalters und insgesamt geringerer Spenderorganqualität (s. Kapitel IV.2). Durch früheres Transplantatversagen der Nieren mit grenzwertig schlechter Funktion und dadurch bedingte Zensierung der Daten kann es zu einer Verbesserung der mittleren Transplantatfunktion zu späteren Zeitpunkten kommen. Dies war vermutlich der Fall bei der ETKAS Gruppe, die nach 5 Jahren eine GFR von 46ml/min aufwies.

Bei geringerer Zensierung durch Transplantatversagen und entsprechender GFR-Reduktion der noch funktionstüchtigen Organe tritt entsprechend eine Verschlechterung der mittleren Transplantatfunktion auf. Dies schien bei LEB der Fall zu sein. Unserer Ansicht nach kann die GFR dementsprechend auch grundsätzlich nur als zusätzlicher Hinweis für den Transplantationsverlauf und nur in Zusammenhang mit dem TÜL gewertet werden.

Besonders unter ökonomischen Gesichtspunkten ist auch die stationäre Liegedauer von Bedeutung. Entsprechend der vermehrten OP Komplikationen, Rejektionen und akuten Nierenversagen war die Liegedauer bei den ESP Patienten (33 Tage) länger als bei LEB (29 Tage) und ETKAS (28 Tage), wiewohl diese Unterschiede nicht signifikant waren. Eine kürzlich erschienene Arbeit hatte einen Einfluss der Dialysedauer bzw. Wartezeit als Prädiktor für die stationäre Aufenthaltsdauer gezeigt (Naghibi, Naghibi et al. 2007). Dies ließ sich durch unsere Daten nicht bestätigen (s. Kap. IV.12).

IV.9. Konsequenzen für die klinische Praxis

Zusammenfassend entspricht das PÜL der in dieser Arbeit analysierten Patienten (78% nach 5 Jahren) dem in der Literatur berichteten (68 bis 88%) und ist teilweise sogar günstiger.

Auch das TÜL (75%) entspricht den bisher veröffentlichten Daten, jedoch sind die Angaben in der Literatur variabel (62 bis 87%).

Die Inhomogenitäten der in der Literatur angegebenen Überlebensraten sind Ausdruck eines unterschiedlichen Patientenguts und Therapiekonzepten in den einzelnen Zentren. Ein Vergleich verschiedener Allokationsverfahren sollte daher optimalerweise innerhalb eines Zentrums erfolgen. Ein Vergleich von ETKAS, ESP und LEB innerhalb eines Transplantationszentrums bei gleichem Empfängeralter ist bisher nicht erfolgt. Dies war das Ziel der vorliegenden Arbeit.

Der Vergleich der Verfahren ESP, ETKAS und LEB aller mindestens 60-jährigen Patienten des Düsseldorfer Zentrums zeigte Nachteile für das ESP Programm. Jedoch ist ein solcher Vergleich aufgrund des höheren Empfängeralters im ESP (ESP Patienten ≥ 65 Jahre) nur eingeschränkt aussagekräftig. So zeigte die vorliegende Untersuchung auch einen ungünstigeren Verlauf bei allen älteren Transplantatempfängern, unabhängig vom Allokationsverfahren. Daher erfolgte ein weiterer Vergleich der Allokationsverfahren nach Anpassung des Empfängeralters. In dieser Analyse waren die Daten der ETKAS- und LEB-Gruppe den ESP Daten nicht mehr signifikant überlegen. Dies ist für die Beurteilung des ESP von entscheidender Relevanz, da sich für Patienten über 65 Jahre die Frage einer zusätzlichen Teilnahme am ESP stellt. Berücksichtigt man die deutlich kürzere Wartezeit, so ist das ESP Verfahren eine gute zusätzliche Alternative für Patienten über 65 Jahre. Der bestehende Vorteil der anderen Verfahren ist jedoch im Trend vorhanden und Ausdruck der geringeren Spenderqualität bei Allokationen von im ESP häufig akzeptierten sogenannten „marginalen“ Organen.

Ein ausreichender Ernährungsstatus des Empfängers ist vorteilhaft, wobei eine ausgeprägte Adipositas zu Komplikationen des Transplantationsverlaufes führen kann. Unsere Daten können das operative

Risiko und die höhere Mortalität dieses Patientenguts nicht wiedergeben, jedoch sind die in der vorliegenden Untersuchung analysierten Patienten (BMI $32 \pm 1,9$) nicht morbid adipös (BMI >40) gewesen. Eine Reduktion des Empfänger BMI auf unter 35 vor Transplantation ist zu diskutieren. Bezüglich des Spender BMI erscheint bei der Allokation von sehr kleinen Organen eine gezielte Allokation mit entsprechend kleinen Empfängern sinnvoll. Normgewichtige Spender zeigen Vorteile im Transplantationsverlauf.

Die vorliegende Untersuchung konnte keinen Einfluss der Dialysedauer auf den Transplantationsverlauf nachweisen. Aufgrund der veröffentlichten Arbeiten von u.a. Meier-Kriesche und Kaplan (2002), Arns, Citterio et al. (2007) und Goldfarb-Rumyantzev, Hurdle et al. (2005) ist dennoch von einem Vorteil einer frühzeitigen Transplantation auszugehen. Eine frühzeitige Transplantation ist daher für jeden Patienten erstrebenswert.

Der Koronarstatus ist für den Verlauf nach Transplantation relevant. Es zeigte sich ein geringeres Patienten- und TÖL bei Patienten mit KHK. In Anbetracht der hohen Prävalenz der KHK und des hohen kardiovaskulären Risikos dieser Patienten nimmt die invasive kardiale Diagnostik bei Patienten dieses Alters vor einer Transplantation einen hohen Stellenwert ein.

Das akute Nierenversagen war auch in der vorliegenden Untersuchung ein relevantes Problem bei Nierentransplantationen. Daher sollte versucht werden, die für ein ANV relevanten Faktoren zu optimieren. Ischämiezeiten sind möglichst kurz zu halten, die präoperative Diagnostik und Therapie sollte hierdurch jedoch nicht maßgeblich beeinflusst werden.

Infektionen (bei 67% aller Patienten) stellen ein häufiges und relevantes Problem des Transplantationsverlaufes mit Einfluss auf TÖL und PÖL gerade bei älteren Empfängern dar. Die Reduktion der Immunsuppression ist regelmäßig für jeden Einzelfall zu prüfen. Wegen der Relevanz für das PÖL sollte bei schweren Infektionen die Immunsuppression rechtzeitig, Abstoßungsreaktionen in Kauf nehmend, reduziert werden. Den richtigen individuellen Kompromiss zwischen Infektions- und Rejektionsrisiko zu finden stellt eine große Herausforderung dar, die im Verlauf der Nachsorge

regelmäßig reevaluiert werden sollte. Eine Prophylaxe für bestimmte Infektionen ist sinnvoll, die genauen Indikationen müssen in Zukunft weiter untersucht werden. Etabliert ist bereits die Prophylaxe der CMV Infektion mit Valgancyclovir im Falle von sog. „Risikokonstellationen“, wie an anderer Stelle gezeigt wurde. Für Harnwegsinfektionen wird ebenfalls bereits eine Prophylaxe vorgeschlagen, die in anderen Ländern bereits etabliert ist.

Rejektionen traten bei 40% der Patienten auf und sind somit entsprechend der Multimorbidität der alten Patienten und der Häufigkeit von Infektionen von entscheidender Bedeutung. Ob die Paradigmen der jungen Transplantatempfänger auch für die älteren anzuwenden sind, ist bislang nicht evaluiert. Weitere Untersuchungen über Rejektionstherapien in diesem Krankengut sind daher notwendig.

Der PTDM ist ein häufiges Problem bei älteren Empfängern und sollte bei der Wahl der Immunsuppression berücksichtigt werden. Im Rahmen der Steroidtherapie, insbesondere bei Rejektionen und bei Tac-Umstellung, ist der PTDM von großer Bedeutung.

Operative Komplikationen sind sowohl medizinisch als auch ökonomisch von Interesse. Die Häufigkeit der operativen Komplikationen weist erneut auf die Morbidität der Transplantatempfänger und die mitunter geringe Qualität der Spendernieren dieses alten Patientenguts hin. Postoperativ sind wegen der Relevanz der vaskulären Komplikationen regelmäßige duplexsonographische Kontrollen der Transplantatperfusion unerlässlich.

V. Zusammenfassung und Schlussfolgerungen

Einleitung:

Die Zahl vor allem älterer Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz ist zunehmend. Der Vorteil einer Nierentransplantation gegenüber der Dialysetherapie in Bezug auf Lebensqualität und Lebenserwartung ist erwiesen. Auch aus ökonomischen Gesichtspunkten ist die Nierentransplantation vorteilhaft. Es besteht jedoch weiterhin ein Mangel an Spenderorganen und somit ergeben sich lange Wartezeiten im Eurotransplant Kidney Allocating System (ETKAS). Aufgrund der eingeschränkten Lebenserwartung älterer Patienten an Dialysetherapie ist eine lange Wartezeit für diese Patienten ungünstig. Möglichkeiten diese zu verkürzen bieten Lebendtransplantationen (LEB) und das Eurotransplant Senior Programm (ESP). Letzteres vermittelt regional Nieren von über 65-jährigen blutgruppenkompatiblen Spendern an über 65-jährige Empfänger ohne Berücksichtigung der HLA-Kompatibilität und erreicht somit kürzere Ischämiezeiten.

Die vorliegende Arbeit untersuchte den Transplantationsverlauf aller 244 Patienten, die im Düsseldorfer Zentrum zwischen dem 01.01.1997 und dem 31.12.2006 nierentransplantiert wurden und zum Zeitpunkt der Transplantation mindestens 60 Jahre alt waren. Insbesondere wurde ein Vergleich der Allokationsverfahren ETKAS (n=106), ESP (n=97) und LEB (n=41) durchgeführt. Dieser wurde durch die zusätzliche Analyse der 152 mindestens 64-jährigen Patienten erweitert und verbessert.

Ergebnisse:

Gesamtpatientengut (Transplantat- und Patientenüberleben)

Die Niereninsuffizienz der untersuchten Patienten war seltener diabetisch oder vaskulär bedingt als dies für die entsprechende Dialysepopulation beschrieben ist. Dies ist möglicherweise durch eine höhere Sterblichkeit dieser Patienten auf der Warteliste, oder seltenere Zulassung zur Transplantation bedingt. Mehr als die Hälfte der Patienten hatten ursächlich

eine Glomerulonephritis, erblich bedingte Zystennieren oder eine immunologische Systemerkrankung.

Das TÜL des Düsseldorfer Transplantationszentrums betrug nach 5 Jahren 75% (bzw. 65%, wenn nicht zensiert für Tod) gegenüber 74% bei den 719 Düsseldorfer Patienten aller Altersgruppen des gleichen Zeitraumes (Opelz 2007, nach persönlicher Mitteilung; nicht korrigiert für Tod). In der Literatur wird für dieses Krankengut ein 5-Jahres TÜL zwischen 62 und 82% angegeben (s.Kap.IV.1.b).

Das PÜL betrug bei den mindestens 60-jährigen Düsseldorfer Patienten nach 5 Jahren 78%. Für die 719 Patienten allen Alters, die im gleichen Zeitraum in Düsseldorf nierentransplantiert wurden, betrug das PÜL 90% (Opelz 2007, nach persönlicher Mitteilung). Aus anderen Arbeiten werden für ältere Patienten 5-Jahres Überlebensraten zwischen 68 und 88% angegeben (s.Kap.IV.1.c.).

13 % der Düsseldorfer Patienten verstarben im Beobachtungszeitraum von im Mittel 34 Monaten. In Deutschland verstarben in der Gruppe aller terminal niereninsuffizienten Patienten im Jahr 2006 13,2% der Patienten (Quasi Niere 2006/7; alle Altersgruppen).

Todesursache waren vor allem Infektionen (38%), kardiovaskuläre Ereignisse (25%) und Blutungen (13%).

Die Relevanz der kardiovaskulären Ereignisse war im Düsseldorfer Patientengut deutlich niedriger als in der Gesamtgruppe deutscher Dialysepatienten 2006, von denen 51,5% an kardiovaskulären Ereignissen verstarben (Quasi Niere 2006/7). Entgegen Berichten, die auch bei Transplantierten kardiovaskuläre Ereignisse als häufigste Todesursache angaben (Meier-Kriesche, Baliga et al. 2003; Malek-Hosseini, Razmkon et al. 2006), sind im Düsseldorfer Patientengut Infektionen die häufigste Todesursache. Dies ist möglicherweise die Folge der gründlichen kardialen Diagnostik des Düsseldorfer Zentrums vor Transplantation.

Zusammenfassend ist der Verlauf nach Nierentransplantation bei den mindestens 60-jährigen Düsseldorfer Patienten günstig, vor allem wenn man bedenkt, dass überwiegend Gruppen mit großer Erfahrung im Transplantationsbereich publizieren.

Vergleich der Allokationsverfahren bei angepasstem Empfängeralter:

Nach Angleichung des Empfängeralters der drei Allokationsgruppen (mittleres Alter 66 bis 67 Jahre) durch Nichtberücksichtigung der jüngeren ETKAS- und LEB-Patienten betrug das 5-Jahres TÜL in der Kaplan Meier Analyse 77% (LEB), 71% (ETKAS) und 62% (ESP), im log-rank Test ohne signifikante Unterschiede. Ebenso war das 5-Jahres PÜL (61%, 70% und 71%) nicht signifikant unterschiedlich zwischen den Gruppen. Signifikant geringer war die GFR von ESP gegenüber LEB und ETKAS vom Zeitpunkt der Entlassung bis zum Zeitpunkt 3 Jahre nach TX. Im LZ-Verlauf ist die GFR als Vergleichsparameter, wenn wie hier durch TX-Verlust/Tod zensiert wird, relativiert.

Ein Vorteil von LEB gegenüber ETKAS und ESP ist die signifikant kürzere Wartezeit zur TX (17 vs. 61 und 53 Monate) und die geringere kalte Ischämiezeit (0,2h vs. 19h und 13h). Die KIZ im ESP ist aufgrund des Allokationsprinzips signifikant kürzer als im ETKAS.

Entsprechend der Ischämiezeiten war ein ANV seltener bei LEB (11% vs. 46 und 54%) als bei ETKAS und ESP.

Die HLA Übereinstimmung war im ETKAS Programm (1,8 Mismatches) signifikant besser als im ESP (4,3) und LEB (4,1). In dieser Gruppe war auch die Rate an PTDM (12% vs. 25% und 27%) am geringsten, vermutlich durch geringere Steroiddosen und seltenere Umstellung auf Tac. Die Rejektionshäufigkeit unterschied sich nicht signifikant (38%).

Infektionen waren in allen Gruppen am ehesten als Folge der Immunsuppression bei Multimorbidität häufig (72%). Signifikante Unterschiede bestanden nicht.

Die stationäre Liegedauer war in der ESP Gruppe (33 Tage) gegenüber den anderen Gruppen (28 und 29 Tage) signifikant länger.

Spender- und Allokationsspezifische Parameter:

Bezüglich der spenderspezifischen Parameter zeigten sich das Alter und der BMI als relevante Einflussgrößen auf den Transplantationsverlauf. Höheres Spenderalter war mit geringerem TÜL und vermehrten Infektionen

assoziiert. Ein Spender BMI im altersangepassten Normbereich zeigte die besten Ergebnisse (5 Jahres TL 80%).

Für die KIZ (n=60), die HLA-Kompatibilität (n=60) und die Wartezeit zur Transplantation (n=152) konnte in dieser Untersuchung kein Einfluss auf TL, PL und den restlichen Transplantationsverlauf gezeigt werden. Dies lag am ehesten an einer zu geringen Fallzahl, bzw. an den zu geringen Unterschieden der KIZ (10 vs. 14h) und der HLA-Mismatches (3,5 vs. 5,0). Insbesondere für DR-Mismatches (1,1 vs. 1,8) sind weitere Studien notwendig, da eine Änderung des ES-Programmes diesbezüglich diskutiert wird.

Empfngerspezifische Parameter:

Das Alter der Transplantatempfänger war für die Sterblichkeit und den Transplantationsverlauf bedeutend. Diese Beobachtung unterstreicht die Relevanz einer frühen Transplantation. Empfänger mit ausreichendem Ernährungszustand (BMI \geq 23) zeigten die besten Ergebnisse (5-Jahres TL von 83, bzw. 90%).

Eine eindeutige KHK lag bei der Hälfte der in dieser Arbeit analysierten Patienten vor. Diese war sowohl für das TL als auch für die Mortalität von Bedeutung. Daher wurde die Indikation zur Koronarangiographie bei älteren Dialysepatienten entsprechend den aktuellen Empfehlungen großzügig gestellt. Die Tatsache, dass kardiovaskuläre Todesursachen in unserem Krankengut mit 25% eher selten sind, unterstreicht die Bedeutung einer ausführlichen kardiologischen Diagnostik und Therapie.

Parameter des Transplantationsverlaufes:

Die vorliegende Untersuchung konnte ebenfalls ein geringeres TL und eine längere stationäre Aufenthaltsdauer nachweisen. Daher sollten möglichst alle bekannten ANV beeinflussenden Faktoren wie Ischämiezeiten, spenderspezifische Faktoren (Spenderhmodynamik und Organprotektion) und Infektionen optimiert werden.

Relevante Infektionen waren bei 67% aller Patienten aufgetreten, wobei Harnwegsinfekte und CMV Infektionen am häufigsten waren.

Aufgrund der Häufigkeit von Harnwegsinfektionen ist vor allem bei älteren Transplantatempfängern eine Prophylaxe wie anderswo gezeigt vorteilhaft. Diese wird in einigen Zentren bereits durchgeführt. Weitere Studien sind hier notwendig. PC-Infektionen konnten durch eine Prophylaxe mit Pentamidin-Inhalationen oder Cotrimoxazolgaben auch bei alten Empfängern effektiv verhindert werden.

Die hohe Rate an Infektionen und deren Stellenwert bei der Mortalität war Ausdruck des Empfängeralters und der hohen Morbidität dieses Krankenguts. Gerade bei diesen Patienten sollten engmaschige Kontrollen und eine frühzeitige Therapie erfolgen. Dies gilt auch für Rejektionen, die in allen Gruppen gleich häufig waren. Die verzögerte Diagnose einer Rejektion führt zu einer eskalierten Immunsuppression und damit zu einem noch höheren Infektionsrisiko.

Operative Komplikationen traten bei 26% der Patienten auf und waren Ausdruck des Patientenalters, des hohen Anteils an marginalen Spenderorganen und des langen Beobachtungszeitraumes (bis 6 Monate post TX). Sie waren unabhängig vom Allokationsverfahren und hatten einen Einfluss auf das TÜR und die ANV Häufigkeit, nicht aber auf die Sterblichkeit. Vaskuläre Komplikationen sind für das TÜR von besonderer Bedeutung, engmaschige postoperative Duplexsonographien werden daher im Düsseldorfer Zentrum durchgeführt. Besonderheiten in der Spenderanatomie werden bei der Planung einer Transplantation besonders berücksichtigt und immer mit den implantierenden Chirurgen diskutiert.

Schlußfolgerung:

In Hinblick auf die deutlich eingeschränkte Lebenserwartung der älteren Patienten sind kurze Wartezeiten entscheidend. Daher ist zunächst die Möglichkeit einer LEB zu prüfen, da diese potenziell keine Wartezeit erfordert und einen günstigen Transplantationsverlauf bedingt.

Besteht keine Möglichkeit zur LEB, so stellt bei über 65-jährigen Patienten das ESP eine weitere gute Alternative dar.

Aufgrund der langen Wartezeit des ETKAS und akzeptablen Ergebnissen des ESP sollte dieses Programm grundsätzlich in Erwägung gezogen werden.

Lediglich Patienten mit sehr langer Zeit an Dialysetherapie (Wartezeit) vor Aufnahme auf die Warteliste erhalten ähnlich schnell Angebote in ETKAS und ESP. Wegen des im Trend besseren Ergebnisses der ETKAS Patienten empfehlen wir diesen Patienten nicht die Teilnahme am ESP.

Die Qualität der Spenderorgane ist essentiell für den Transplantationsverlauf.

Zur Optimierung der Ergebnisse sind weitere Untersuchungen notwendig. Neben den bekannten Einflussgrößen sollten weitere Kriterien zur Beurteilung der Spenderorganqualität erarbeitet werden.

VI. Abkürzungsverzeichnis:

ANV: akutes Nierenversagen, in der vorliegenden Arbeit als jede Dialysepflichtigkeit nach Transplantation definiert

BKV: Polyoma-BK Virus, nach den Initialen des ersten diagnostizierten Patienten benannt, zur Polyomaviridae Familie gehörend, auch Polyoma-BK Virus genannt

BMI: Body Mass Index; Marker für den Ernährungsstatus (Körpergewicht/Körpergröße²)

CNI: Calcineurininhibitor (z.B.CSA); Gruppe von Immunsuppressiva

CMV: Cytomegalie Virus

CSA: Ciclosporin A; Immunsuppressivum

CVA: cerebrovascular accident; zerebrovaskulärer Unfall, z.B. intrakranielle Blutung

ECD: Extended Criteria Donor; Programm in USA zur Allokation marginaler Organe

ESP: Eurotransplant Senior Programm

ET: Eurotransplant

ETKAS: Eurotransplant Kidney Allocating System

GFR: Glomeruläre Filtrationsrate; Marker der Nierenfunktion

HD: Hämodialyse

HLA: Human Leukocyte Antigen; genetisch festgelegte auf Körperzellen exprimierte individuelle Gewebemerkmale (Antigene)

HWI: Harnwegsinfektion

KHK: Koronare Herzkrankheit; relevante Verkalkung/Sklerose der Herzkranzgefäße

KIZ: kalte Ischämiezeit; Zeitspanne zwischen Beginn der kalten Perfusion nach Explantation bis zur Implantation des Organs beim Empfänger

LEB: Lebendspendertransplantationen

MDRD: Modified Diet in Renal Disease

MM: Mismatch; ein Nichtübereinstimmen eines HLA-Merkmals

MMF: Mycophenolat Mofetil; Immunsuppressivum

NAST: Nierenarterienstenose

NTX: Nierentransplantation

PCP: Pneumocystis Carinii Pneumonie; Infektion mit hoher Letalität vor allem bei Immunsupprimierten (z.B. AIDS und nach Transplantation)

PCR: Polymerase Chain Reaction; molekularbiolog. Verfahren zum Genexpressionsnachweis

PTCA: Perkutane Transluminale Coronarangioplastie; Ballondilatation eines Herzkranzgefäßes bei der Herzkatheteruntersuchung

PTDM: Post Transplantations Diabetes Mellitus

PÜL: Patientenüberleben

RPGN: Rapid Progressive Glomerulonephritis

Tac: Takrolimus; Immunsuppressivum

TÜL: Transplantatüberleben

Tx: Transplantation

WIZ: Warme Ischämiezeit; Zeitspanne von Ende der kalten Perfusion des Organs bis zum Durchblutungsbeginn beim Empfänger

VII. Abbildungsverzeichnis

	Titel	Seite
Abb. 1	Prävalenz und Inzidenz der terminalen Niereninsuffizienz (Deutschland)	3
Abb. 2	Inzidenz der terminalen Niereninsuffizienz und demographischer Wandel	4
Abb. 3	Alterspyramide Deutschland (31.12.05) und prävalente Patienten (Nierenersatztherapie)	5
Abb. 4	Inzidenz der terminalen Niereninsuffizienz für verschiedene Altersgruppen	6
Abb. 5	Relatives Risiko für Tod nach NTX und an Delaysetherapie	7
Abb. 6	Aktive Warteliste und Nierentransplantationen (Deutschland)	9
Abb. 7	Empfehlungen der „AdHoc-Gruppe“ zur kardiologischen Diagnostik vor NTX	17
Abb. 8	Grunderkrankung der ausgewerteten Empfänger	29
Abb. 9	Todesursache der verstorbenen Nierentransplantationsempfänger	30
Abb. 10	TÜL und PÜL aller ausgewerteten Patienten	33
Abb. 11	Transplantatfunktion nach GFR im Verlauf bei allen Patienten ≥ 60 Jahre	36
Abb. 12	TÜL aller mindestens 60-jähriger Patienten nach Allokationsverfahren	37
Abb. 13	PÜL aller mindestens 60-jähriger Patienten nach Allokationsverfahren	38
Abb. 14	Einfluss des Empfängeralters auf PÜL und TÜL (ESP)	39
Abb. 15	Einfluss des Empfängeralters auf den Transplantationsverlauf (ESP)	40
Abb. 16	Einfluss des Spenderalters auf PÜL und TÜL (ESP)	41
Abb. 17	Einfluss des Spenderalters auf den Transplantationsverlauf (ESP)	42
Abb. 18	Einfluss des Empfängeralters auf PÜL und TÜL (ETKAS)	43
Abb. 19	Einfluss des Empfängeralters auf den Transplantationsverlauf (ETKAS)	44
Abb. 20	Einfluss des Spenderalters auf PÜL und TÜL (ETKAS)	45
Abb. 21	Einfluss des Spenderalters auf den Transplantationsverlauf (ETKAS)	46
Abb. 22	Einfluss des Empfängeralters auf PÜL (LEB)	47
Abb. 23	Einfluss des Empfängeralters auf den Transplantationsverlauf (LEB)	48
Abb. 24	Einfluss des Spenderalters auf TÜL (LEB)	49
Abb. 25	Einfluss des Spenderalters auf den Transplantationsverlauf (LEB)	50
Abb. 26	Einfluss des Empfänger BMI auf TÜL und PÜL	51

Abb. 27	Mittleres Alter, BMI, PTDM und Infektionen der nach Empfänger BMI eingeteilten Gruppen	52
Abb. 28	Mittleres Empfängeralter und -BMI, sowie PTDM und Infektionen der nach Empfänger BMI eingeteilten Gruppen	53
Abb. 29	Einfluss des Spender BMI auf TÜL und PÜL	54
Abb. 30	Einfluss des Empfänger BMI auf das TÜL bei kleinen Spenderorganen	55
Abb. 31	Relevanz der KHK in Bezug auf den Transplantationsverlauf	57
Abb. 32	Relevanz einer KHK beim Transplantatempfänger für das TÜL und PÜL	58
Abb. 33	ANV nach NTX begünstigende Faktoren	59
Abb. 34	Verlaufsparemeter bei ANV nach NTX	60
Abb. 35	Häufigkeit der versch. Rejektionstypen nach NTX	61
Abb. 36	Mismatches und 4-fach Immunsuppression bei Patienten mit und ohne Rejektion	62
Abb. 37	Verlaufsparemeter bei Rejektionen	63
Abb. 38	Häufigkeit der versch. Infektionstypen nach NTX	64
Abb. 39	Verlaufsparemeter bei Infektionen	65
Abb. 40	Verlaufsparemeter bei CMV-Infektionen	66
Abb. 41	Häufigkeit eines PTDM in Abhängigkeit von Rejektionen und Medikation mit Tac	67
Abb. 42	Einfluss eines PTDM auf TÜL und PÜL	67
Abb. 43	Verlaufsparemeter bei Komplikationen mit operativer Revision	68
Abb. 44	Häufigkeit der unterschiedlichen Komplikationen mit operativer Revision	69
Abb. 45	Einfluss von Komplikationen mit operativer Revision auf TÜL und PÜL	70
Abb. 46	Einfluss der HLA-Mismatches auf TÜL und PÜL im ESP (Donorpaare)	73
Abb. 47	ANV Häufigkeit bei den verschiedenen Allokationsverfahren	74
Abb. 48	Transplantatfunktion nach GFR im Verlauf bei allen Patienten ≥ 64 Jahre	76
Abb. 49	Einfluss des Allokationsverfahrens auf das TÜL	78
Abb. 50	Einfluss des Allokationsverfahrens auf das PÜL	78
Tab. 1	Relatives Risiko für Tod nach Tx und an Dialysetherapie nach Altersgruppen	8
Tab. 2	Ausgewertete Daten der Transplantation von über 60-jährigen Patienten (1997-2006)	19/20
Tab. 3	Transplantationsrelevante Empfänger- und Spenderdaten bei allen Empfängern ≥ 60 Jahre	28
Tab. 4	Ergebnisse: Transplantationsrelevante Verlaufsparemeter für alle ausgewerteten Empfänger ≥ 60 Jahre (1997-2006)	31/32
Tab. 5	Zensierung der Daten aller mindestens 60-jähriger Empfänger bei Entlassung und nach 5 Jahren	36

Tab. 6	Einfluss der KIZ auf den Verlauf bei Transplantationen im ESP (Donorpaare)	71
Tab. 7	Einfluss der HLA-Mismatches auf den Verlauf bei Transplantationen im ESP (Donorpaare)	72
Tab. 8	Transplantationsdaten aller mindestens 64-jähriger Empfänger für ETKAS, ESP und LEB	75
Tab. 9	Zensierung der Daten aller mindesten 64-jähriger nach 1 und 5 Jahren	77

VIII. Literaturverzeichnis

- Aalten, J. (2006). "The influence of obesity on short- and long-term graft and patient survival after renal transplantation." Transpl Int.(19): 901-907.
- Alangaden, G. J., R. Thyagarajan, et al. (2006). "Infectious complications after kidney transplantation: current epidemiology and associated risk factors." Clin Transplant **20**(4): 401-9.
- Alexander, J. W., L. E. Bennett, et al. (1994). "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 **57**(6): 871-6.
- Anderson, S. and B. M. Brenner (1986). "Effects of aging on the renal glomerulus." Am J Med **80**(3): 435-42.
- Arns, W., F. Citterio, et al. (2007). "'Old-for-old'--new strategies for renal transplantation." Nephrol Dial Transplant **22**(2): 336-41.
- Basar, H., A. Soran, et al. (1999). "Renal transplantation in recipients over the age of 60: the impact of donor age." Transplantation **67**(8): 1191-3.
- Becker, B. N., N. Ismail, et al. (1996). "Renal transplantation in the older end stage renal disease patient." Semin Nephrol **16**(4): 353-62.
- Blumke, M., E. Keller, et al. (1993). "Obesity in kidney transplant patients as a risk factor." Transplant Proc **25**(4): 2618.
- Bonal, J., M. Cleries, et al. (1997). "Transplantation versus haemodialysis in elderly patients. Renal Registry Committee." Nephrol Dial Transplant **12**(2): 261-4.
- Boom, H., M. J. Mallat, et al. (2000). "Delayed graft function influences renal function, but not survival." Kidney Int **58**(2): 859-66.
- Boratynska, M., M. Banasik, et al. (2006). "Influence of cytomegalovirus disease on early and late renal graft function." Transplant Proc **38**(1): 147-50.
- Braun, W. E. (1994). "Allocation of cadaver kidneys: new pressures, new solutions." Am J Kidney Dis **24**(3): 526-30.
- Brennan, T. V., C. E. Freise, et al. (2004). "Early graft function after living donor kidney transplantation predicts rejection but not outcomes." Am J Transplant **4**(6): 971-9.
- Burgos Revilla, F. J., J. Pascual Santos, et al. (1999). "[Renal transplantation and urinary infection. Review]." Actas Urol Esp **23**(2): 95-104.
- Burroughs, T. E., J. Swindle, et al. (2007). "Diabetic complications associated with new-onset diabetes mellitus in renal transplant recipients." Transplantation **83**(8): 1027-34.
- Cantarovich, D., R. Baatard, et al. (1994). "Cadaveric renal transplantation after 60 years of age. A single center experience." Transpl Int **7**(1): 33-8.
- Cecka, J. M., B. Cohen, et al. (2006). "Could more effective use of kidneys recovered from older deceased donors result in more kidney transplants for older patients?" Transplantation **81**(7): 966-70.
- Christiansen, E. (2007). "Posttransplant diabetes. Metabolic consequences of posttransplant immunosuppressive treatment." Ugeskr Laeger **169**(24): 2309-11.
- Cogny-Van Weydevelt, F., C. Ngohou, et al. (1996). "Hemodialysis and transplantation cost-effectiveness analysis." Transplant Proc **28**(5): 2838.
- Cohen, B., J. D'Amaro, et al. (1997). "Changing patterns in organ donation in Eurotransplant, 1990-1994." Transpl Int **10**(1): 1-6.
- Cohen, B., J. M. Smits, et al. (2005). "Expanding the donor pool to increase renal transplantation." Nephrol Dial Transplant **20**(1): 34-41.
- Collins, A. (2003). "Cardiovascular mortality in end-stage renal disease." Am J Med Sci. ; **Apr**(325(4)): 163-7.

- Cooper, L. (2001). "USRDS. 2001 Annual Data Report." Nephrol News Issues **15**(10): 31, 34-5, 38 passim.
- Curtis, J. J. (2006). "Ageism and kidney transplantation." Am J Transplant **6**(6): 1264-6.
- Curtis, L. (1998). "Infections in solid organ transplantation." Am J Infect Control **26**(3): 364.
- Daly, P. J., R. E. Power, et al. (2005). "Delayed graft function: a dilemma in renal transplantation." BJU Int **96**(4): 498-501.
- Darmady, E. M. (1974). "Transplantation and the ageing kidney." Lancet **2**(7888): 1046-7.
- de Fijter, J. W., M. J. Mallat, et al. (2001). "Increased immunogenicity and cause of graft loss of old donor kidneys." J Am Soc Nephrol **12**(7): 1538-46.
- de Francisco, A. L. and C. Pinera (2006). "Challenges and future of renal replacement therapy." Hemodial Int **10 Suppl 1**: S19-23.
- De La Vega, L. S., A. Torres, et al. (2004). "Patient and graft outcomes from older living kidney donors are similar to those from younger donors despite lower GFR." Kidney Int **66**(4): 1654-61.
- De Rosa, P., M. Santangelo, et al. (2004). "Suboptimal kidney: the experience of a single transplant unit." Transplant Proc **36**(3): 488-90.
- de Wit, G. A., P. G. Ramsteijn, et al. (1998). "Economic evaluation of end stage renal disease treatment." Health Policy **44**(3): 215-32.
- Douverny, J. B., J. C. Baptista-Silva, et al. (2007). "Importance of renal mass on the graft function outcome after 12 months of living donor kidney transplantation." Nephrol Dial Transplant.
- Dunuoy, P. and A. Carrell (1921). "Cicatrization of wounds." J Exper Med **34**: 339-348.
- Englesbe M.J., Dubay D.A. (2007). "Risk Factors for Urinary Complications After Renal Transplantation". Am J Transplant. 2007;7(6):1536-1541
- Fabrizii, V et al.(2005). "Long term patient and graft survival in the European Senior Program: a single-center experience" Transplantation.2005 Sep 15;80:582-9
- Fehrman-Ekholm I, Skeppholm L (2004). "Renal function in the elderly (>70 years old) measured by means of iohexol clearance, serum Kreatinine, serum urea and estimated clearance. Scand J Urol Nephrol. 2004 ;38 (1):73-7 15204431 (P,S,E,B)
- Feutren, G. and M. J. Mihatsch (1992). "Risk factors for cyclosporine-induced nephropathy in patients with autoimmune diseases. International Kidney Biopsy Registry of Cyclosporine in Autoimmune Diseases." N Engl J Med **326**(25): 1654-60.
- Fleischman E, Teal N, et al. (1999). "Overweight in hemodialysis and its influence on mortality and hospital stay: Data from 1,346 patients." Kidney Int **55**: 1560-1567.
- Foley, R. N., P. S. Parfrey, et al. (1998). "Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease." Am J Kidney Dis **32**(5 Suppl 3): S112-9.
- Frei, U., J. Noeldeke et al. (2008). "Prospective age-matching in Elderly Kidney Transplant Recipients- A 5-year Analysis of the Eurotransplant Senior Program." Am J Transplant 2008 **8**; 50-7.
- Frei, U. and H.-J. Schober-Halstenberg (2007). "Jahresbericht 2005/2006 Quasi-Niere." QUASI Niere, Qualitätssicherung in der Nierenersatztherapie.
- Friedman, A. N., D. C. Miskulin, et al. (2003). "Demographics and trends in overweight and obesity in patients at time of kidney transplantation." Am J Kidney Dis **41**(2): 480-7.
- Fritsche, L., J. Horstrup, et al. (2003). "Old-for-old kidney allocation allows successful expansion of the donor and recipient pool." Am J Transplant **3**(11): 1434-9.

- Giessing, M., K. Budde, et al. (2003). "'Old-for-old" cadaveric renal transplantation: surgical findings, perioperative complications and outcome." Eur Urol **44**(6): 701-8.
- Gill, I. S., E. E. Hodge, et al. (1993). "Impact of obesity on renal transplantation." Transplant Proc **25**(1 Pt 2): 1047-8.
- Go, A. S., G. M. Chertow, et al. (2004). "Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization." N Engl J Med **351**(13): 1296-305.
- Goldfarb-Rumyantzev, A., J. F. Hurdle, et al. (2005). "Duration of end-stage renal disease and kidney transplant outcome." Nephrol Dial Transplant **20**(1): 167-75.
- Halme, L., B. Eklund, et al. (1997). "Is obesity still a risk factor in renal transplantation?" Transpl Int **10**(4): 284-8.
- Halme, L., B. Eklund, et al. (1995). "Obesity and renal transplantation." Transplant Proc **27**(6): 3444-5.
- Haub, C. (1994). "World growth rate slows, but numbers build up." Popul Today **22**(11): 1-2.
- Helena Moisés Mendonça, Marlene Antônia dos Reisb, et al. (2007). "Renal transplantation outcomes: a comparative analysis between elderly and younger recipients." Clin Transplant.
- Hetzel GR et. al. (2002). "Risk factors for delayed graft function after renal transplantation and their significance for long-term clinical outcome" Transpl Int. 2002 Jan;15(1):10-6. Epub 2002 Feb 2
- Hibberd, P. L. and R. H. Rubin (1993). "Renal transplantation and related infections." Semin Respir Infect **8**(3): 216-24.
- Hofmann, W. (2005). "MDRD formula and cystatin C. Improvements in the assessment of the glomerular filtration rate?" LaboratoriumsMedizin **29**(3): 139-145.
- Holley, J. L., R. Shapiro, et al. (1990). "Obesity as a risk factor following cadaveric renal transplantation." Transplantation **49**(2): 387-9.
- Holt, D. R., et al. (1992). "Effect of age on wound healing in healthy human beings." Surgery **112**(2): 293-7.
- Hörl, W. H. (2003). "Körpergewicht und Dialyse-outcome." J nephrol team **3-2003**: 123-125.
- Howard, R. J., V. B. Thai, et al. (2002). "Obesity does not portend a bad outcome for kidney transplant recipients." Transplantation **73**(1): 53-5.
- Hwang, S. H., H. B. Oh, et al. (2005). "Influence of mismatching of HLA cross-reactive groups on cadaveric kidney transplantation." Transplant Proc **37**(10): 4194-8.
- Jager, K. J. and P. C. van Dijk (2007). "Has the rise in the incidence of renal replacement therapy in developed countries come to an end?" Nephrol Dial Transplant **22**(3): 678-80.
- Johnson, D. W., K. A. Herzig, et al. (2000). "Is obesity a favorable prognostic factor in peritoneal dialysis patients?" Perit Dial Int **20**(6): 715-21.
- Johnson D.W., Mudge D.W. et al.(2006). " Deceased donor renal transplantation—does side matter?." Nephrol Dial Transplant **21**(9):2583-2588
- Johnson, S. R., K. Khwaja, et al. (2005). "Older living donors provide excellent quality kidneys: a single center experience (older living donors)." Clin Transplant **19**(5): 600-6.
- Jungers, P., Z. A. Massy, et al. (1997). "Incidence and risk factors of atherosclerotic cardiovascular accidents in predialysis chronic renal failure patients: a prospective study." Nephrol Dial Transplant **12**(12): 2597-602.
- Karlberg, I. (1992). "Cost analysis of alternative treatments in end-stage renal disease." Transplant Proc **24**(1): 335.
- Kekec, Y., S. Tavli, et al. (1992). "Infections after kidney transplantation." Transplant Proc **24**(5): 1932-3.

- Khosroshahi, H. T., A. N. Mogaddam, et al. (2006). "Efficacy of high-dose trimethoprim-sulfamethoxazol prophylaxis on early urinary tract infection after renal transplantation." Transplant Proc **38**(7): 2062-4.
- Koning, O. H., R. J. Ploeg, et al. (1997). "Risk factors for delayed graft function in cadaveric kidney transplantation: a prospective study of renal function and graft survival after preservation with University of Wisconsin solution in multi-organ donors. European Multicenter Study Group." Transplantation **63**(11): 1620-8.
- Kumar, M. S., R. Stephan, et al. (1993). "Donor age and graft outcome in cadaver renal transplantation." Transplant Proc **25**(6): 3097-8.
- Laupacis, A., P. Keown, et al. (1996). "A study of the quality of life and cost-utility of renal transplantation." Kidney Int **50**(1): 235-42.
- Leavey, S. F., K. McCullough, et al. (2001). "Body mass index and mortality in 'healthier' as compared with 'sicker' haemodialysis patients: results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS)." Nephrol Dial Transplant **16**(12): 2386-94.
- Legendre, C. M., D. J. Norman, et al. (2000). "Valaciclovir prophylaxis of cytomegalovirus infection and disease in renal transplantation: an economic evaluation." Transplantation **70**(10): 1463-8.
- Leichtman, A. (1998). "Pathogenesis and pathology of early kidney allograft dysfunction." In: Norman DJ, Suki WN (eds). Primer on Transplantation. 1st ed. Thorofare, NJ: American Society of Transplant Physicians; : 217-222.
- Lesley A. Stevens, M. D., Josef Coresh, M.D., Ph.D., Tom Greene, Ph.D., and Andrew S. Levey, M.D. (2006). "Assessing Kidney Function — Measured and Estimated Glomerular Filtration Rate." NEJM **354**(23): 2473-2483.
- Levey AS, Bosch JP, Lewis JB *et al.* A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum Kreatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. Ann Intern Med 1999; 130: 461–470
- Longenecker, J. C., J. Coresh, et al. (2002). "Traditional cardiovascular disease risk factors in dialysis patients compared with the general population: the CHOICE Study." J Am Soc Nephrol **13**(7): 1918-27.
- Lowance, D., H. H. Neumayer, et al. (1999). "Valacyclovir for the prevention of cytomegalovirus disease after renal transplantation. International Valacyclovir Cytomegalovirus Prophylaxis Transplantation Study Group." N Engl J Med **340**(19): 1462-70.
- Malek-Hosseini, S., A. Razmkon, et al. (2006). "Long-term results of renal transplantation: A single-center analysis of 1200 transplants." Transplant Proc **38**(2): 454-6.
- Mann, J. F., H. C. Gerstein, et al. (2001). "Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial." Ann Intern Med **134**(8): 629-36.
- Mayer, G. and G. G. Persijn (2006). "Eurotransplant kidney allocation system (ETKAS): rationale and implementation." Nephrol Dial Transplant **21**(1): 2-3.
- Meier-Kriesche, H. U., J. A. Arndorfer, et al. (2002). "The impact of body mass index on renal transplant outcomes: a significant independent risk factor for graft failure and patient death." Transplantation **73**(1): 70-4.
- Meier-Kriesche, H. U., R. Baliga, et al. (2003). "Decreased renal function is a strong risk factor for cardiovascular death after renal transplantation." Transplantation **75**(8): 1291-5.
- Meier-Kriesche, H. U. and B. Kaplan (2002). "Waiting time on dialysis as the strongest modifiable risk factor for renal transplant outcomes: a paired donor kidney analysis." Transplantation **74**(10): 1377-81.
- Meier-Kriesche, H. U., A. O. Ojo, et al. (2000). "Relationship of recipient age and development of chronic allograft failure." Transplantation **70**(2): 306-10.

- Meier-Kriesche, H. U., A. O. Ojo, et al. (2001). "Exponentially increased risk of infectious death in older renal transplant recipients." Kidney Int **59**(4): 1539-43.
- Merion, R. M., V. B. Ashby, et al. (2005). "Deceased-donor characteristics and the survival benefit of kidney transplantation." Jama **294**(21): 2726-33.
- Merion, R. M., A. M. Twork, et al. (1991). "Obesity and renal transplantation." Surg Gynecol Obstet **172**(5): 367-76.
- Modlin, C. S., S. M. Flechner, et al. (1997). "Should obese patients lose weight before receiving a kidney transplant?" Transplantation **64**(4): 599-604.
- Nada Madia, W. A.-N., Abu Salim Mustafaa, Tarek Saeedb, Alexander Pacsaa, M.R. Narayanan Nampoory (2007). "Detection and Monitoring of Cytomegalovirus Infection in Renal Transplant Patients by Quantitative Real-Time PCR." Medical Principles and Practice **16**(4): 268-273.
- Naghibi, O., M. Naghibi, et al. (2007). "Factors affecting length of hospitalization in kidney transplant recipients." Exp Clin Transplant **5**(1): 614-7.
- Neipp, M., S. Jackobs, et al. (2006). "Living kidney donors >60 years of age: is it acceptable for the donor and the recipient?" Transpl Int **19**(3): 213-7.
- Nickeleit, V., H. K. Singh, et al. (2006). "Latent and productive polyomavirus infections of renal allografts: morphological, clinical, and pathophysiological aspects." Adv Exp Med Biol **577**: 190-200.
- Ojo, A. O., J. A. Hanson, et al. (2000). "Long-term survival in renal transplant recipients with graft function." Kidney Int **57**(1): 307-13.
- Ojo, A. O., R. A. Wolfe, et al. (1997). "Delayed graft function: risk factors and implications for renal allograft survival." Transplantation **63**(7): 968-74.
- Oniscu, G. C., H. Brown, et al. (2005). "Impact of cadaveric renal transplantation on survival in patients listed for transplantation." J Am Soc Nephrol **16**(6): 1859-65.
- Opelz G. (2007) "CTS-Collaborative Transplant Study." nach persönlicher Mitteilung
- Opelz, G. and B. Dohler (2007). "Effect of human leukocyte antigen compatibility on kidney graft survival: comparative analysis of two decades." Transplantation **84**(2): 137-43.
- Opelz, G., T. Wujciak, et al. (1998). "Association of chronic kidney graft failure with recipient blood pressure. Collaborative Transplant Study." Kidney Int **53**(1): 217-22.
- Oppenheimer, F., P. Aljama, et al. (2004). "The impact of donor age on the results of renal transplantation." Nephrol Dial Transplant **19 Suppl 3**: iii11-5.
- Orofino L., Pascual J. (1997). "Influence of overweight on survival of kidney transplant." Nephrol Dial Transplant (1997) 12: 852-856
- Orsenigo, E., T. Casiraghi, et al. (2007). "Impact of recipient and donor ages on patient and graft survival after kidney transplantation." Transplant Proc **39**(6): 1830-2.
- Osca Garcia, J. M., M. Alonso Gorrea, et al. (1993). "[Surgical wound infection in renal transplant recipients]." Actas Urol Esp **17**(3): 176-80.
- Parasuraman, R., J. Yee, et al. (2006). "Infectious complications in renal transplant recipients." Adv Chronic Kidney Dis **13**(3): 280-94.
- Parfrey P.S., Foley R.N., et al. (1996). "[Outcome and risk factors of ischemic heart disease in chronic uremia]." Kidney international vol. 49, n°5, pp. 1428-1434 (38 ref.)
- Pfeiffer, T., K. H. Albrecht, et al. (1994). "[The effect of obesity on outcome of kidney transplantation]." Med Klin (Munich) **89**(12): 635-9.
- Pi-Sunyer, F. X. (1998). "Executive summary of the clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults." Arch Intern Med **158**(17): 1855-67.
- Pirsch, J. D., M. J. Armbrust, et al. (1995). "Obesity as a risk factor following renal transplantation." Transplantation **59**(4): 631-3.

- Pischon, T. and A. M. Sharma (2001). "Obesity as a risk factor in renal transplant patients." Nephrol Dial Transplant **16**(1): 14-7.
- Pöge U., Gerhardt T. et al. (2005). "MDRD Equations for Estimation of GFR in Renal Transplant Recipients" Am J Transplant. 2005;5(6):1306-1311.
- Ponticelli, C. (2000). "Should renal transplantation be offered to older patients?" Nephrol Dial Transplant **15**(3): 315-7.
- Pourmand, G., S. Salem, et al. (2007). "Infectious complications after kidney transplantation: a single-center experience." Transpl Infect Dis.
- Ramos, E., C. B. Drachenberg, et al. (2002). "Clinical course of polyoma virus nephropathy in 67 renal transplant patients." J Am Soc Nephrol **13**(8): 2145-51.
- Rao, P. S., R. M. Merion, et al. (2007). "Renal transplantation in elderly patients older than 70 years of age: results from the Scientific Registry of Transplant Recipients." Transplantation **83**(8): 1069-74.
- Rebecca, V. (1999). "Cost of Transplant vs Dialysis." JAMA.(281): 2277
- Registry, E.-E. (2007). "ERA-EDTA Registry 2005 Annual Report." Academic Medical Center, Department of Medical Informatics, Amsterdam, The Netherlands, 2005 annual report.
- Reinecke H. et al. (AdHoc-Gruppe) (2006). "Empfehlung zur Diagnostik und Behandlung von Patienten mit koronarer Herzkrankheit und Niereninsuffizienz." Clin Res Cardiol Suppl 2006 I:8-30;II: 103-117.
- Remuzzi, G., P. Cravedi, et al. (2006). "Long-term outcome of renal transplantation from older donors." N Engl J Med **354**(4): 343-52.
- RSA (1994). "Nutrition factors in disease management. Part 3. The healthy eating plan aims at reducing the risk and the progression of chronic diseases." Nurs RSA **9**(8): 20.
- Rudge, C. (2005). "Long-term patient and graft survival in the eurotransplant senior program: a single-center experience." Transplantation **80**(5): 571-2.
- Salahudeen, A. K., N. Haider, et al. (2004). "Cold ischemia and the reduced long-term survival of cadaveric renal allografts." Kidney Int **65**(2): 713-8.
- Sarnak, M. J., B. E. Coronado, et al. (2002). "Cardiovascular disease risk factors in chronic renal insufficiency." Clin Nephrol **57**(5): 327-35.
- Sarnak, M. J. and A. S. Levey (2000). "Cardiovascular disease and chronic renal disease: a new paradigm." Am J Kidney Dis **35**(4 Suppl 1): S117-31.
- Sarnak, M. J. and A. S. Levey (2000). "Epidemiology, diagnosis, and management of cardiac disease in chronic renal disease." J Thromb Thrombolysis **10**(2): 169-80.
- Schaubel, D., M. Desmeules, et al. (1995). "Survival experience among elderly end-stage renal disease patients. A controlled comparison of transplantation and dialysis." Transplantation **60**(12): 1389-94.
- Schold, J. D. and H. U. Meier-Kriesche (2006). "Which renal transplant candidates should accept marginal kidneys in exchange for a shorter waiting time on dialysis?" Clin J Am Soc Nephrol **1**(3): 532-8.
- Segoloni, G. P., M. Messina, et al. (1998). "Survival probabilities for renal transplant recipients and dialytic patients: a single center prospective study." Transplant Proc **30**(5): 1739-41.
- Shoskes DA, Hanbury D et al.(1995). " Urological complications in 1,000 consecutive renal transplant recipients." J Urol **1995**; 153: 18-21
- Smits, J. M., G. G. Persijn, et al. (2002). "Evaluation of the Eurotransplant Senior Program. The results of the first year." Am J Transplant **2**(7): 664-70.
- Smits, J. M., H. C. van Houwelingen, et al. (2000). "Permanent detrimental effect of nonimmunological factors on long-term renal graft survival: a parsimonious model of time-dependency." Transplantation **70**(2): 317-23.

- Stoves, J., Lindley E. et al. (2002). "MDRD equation estimates of glomerular filtration rate in potential living kidney donors and renal transplant recipients with impaired graft function" *Nephrol Dial Transplant* (2002) 17:2036-7
- Sola, R., A. Alarcon, et al. (2004). "The influence of delayed graft function." *Nephrol Dial Transplant* **19 Suppl 3**: iii32-7.
- Tesi, R. J., E. A. Elkhammas, et al. (1994). "Renal transplantation in older people." *Lancet* **343**(8895): 461-4.
- Tong, C. Y., A. Bakran, et al. (2002). "The association of viral infection and chronic allograft nephropathy with graft dysfunction after renal transplantation." *Transplantation* **74**(4): 576-8.
- Tuohy, K. A., S. Johnson, et al. (2006). "Gender disparities in the live kidney donor evaluation process." *Transplantation* **82**(11): 1402-7.
- Valera, B., M. A. Gentil, et al. (2006). "Epidemiology of urinary infections in renal transplant recipients." *Transplant Proc* **38**(8): 2414-5.
- Vasudev B., Hariharan S., et al. (2005). "BK virus nephritis: risk factors, timing, and outcome in renal transplant recipients." *Kidney Int.* 2005 Oct;68(4):1834-9.
- Voiculescu, A., G. Schlieper, et al. (2002). "Kidney transplantation in the elderly: age-matching as compared to HLA-matching: a single center experience." *Transplantation* **73**(8): 1356-9.
- Voiculescu Adina, I. K., Müller Barbara, Sandmann Wilhelm, Grabensee Bernd (2006). "Kidney transplantation in the elderly: a comparison of two different immunosuppressive protocols." Poster Präsentation, Kongress für Nephrologie DGN 2006, Saarbrücken
- Vivekanand Jha, Sumant Chugh and Kirpal S Chugh (2006). " Infections in dialysis and transplant patients"
Kidney International (2000) **57**, S85-S93
- Waiser, J., M. Schreiber, et al. (2000). "Age-matching in renal transplantation." *Nephrol Dial Transplant* **15**(5): 696-700.
- West, M. D. (1994). "The cellular and molecular biology of skin aging." *Arch Dermatol* 135(6): 867-75.
- Wolfe, R. A., V. B. Ashby, et al. (1999). "Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant." *N Engl J Med* **341**(23): 1725-30.
- Wolters, H. H., H. Schmidt-Traub, et al. (2006). "Living donor kidney transplantation from the elderly donor." *Transplant Proc* **38**(3): 659-60.
- Yuste, J. R., J. L. del Pozo, et al. (2006). "[The most common infections in the transplanted patient]." *An Sist Sanit Navar* **29 Suppl 2**: 175-205.

IX. Danksagung

Ich möchte mich ganz besonders bei Herrn Professor Dr. med. Bernd Grabensee bedanken, der mir die Abfassung dieser Arbeit ermöglichte und mir bei der Umsetzung ganz wesentliche Hilfestellung gegeben hat.

Für die Übernahme des Zweitgutachtens bin ich Professor Dr. med. Klaus Grabitz dankbar.

Ich danke Frau Privatdozentin Dr. med. Adina Voiculescu für ihre Hilfe bei der Entwicklung der Fragestellung und ihre Korrekturen der Dissertation.

Herrn Dr. Reinhart Willers danke ich für die Beratung bei allen Statistik-Fragen.

Weiterhin möchte ich Frau Liliane Dul für Ihre Hilfe bei administrativen Angelegenheiten danken.

Ich danke meinen Eltern, die mich trotz der Rückschläge auf dem Weg zur Promotion weiterhin motiviert und unterstützt haben. Ebenso danke ich meiner Schwester für die vorgenommenen Verbesserungsvorschläge.

Nicht versäumen möchte ich, mich auch bei allen Freunden zu bedanken, die ihre Freizeit als Probanden in die leider unvollendet gebliebene Promotionsarbeit im Bereich der FMRT investiert haben.

Ganz besonderer Dank gilt meiner lieben Ehefrau Kerstin, die in den letzten Jahren für die Promotion viel Verzicht üben mußte, mich stets unterstützt und motiviert hat und auch an den Korrekturen beteiligt war.

X. Lebenslauf

PERSÖNLICHE DATEN :

Name: Martin Oels
Geburtsdatum: 1. Juni 1976
Geburtsort: Krefeld, Deutschland
Adresse: Benrodestr. 45, 40597 Düsseldorf, Deutschland

SCHULAUSBILDUNG :

1982 - 1983: Jahnschule (Krefeld, Deutschland)
1983 - 1985: Steven F. Austin Elementary School (Baytown, TX, USA)
1985 - 1986: Jahnschule (Krefeld , Deutschland)
1986 - 1990: Ricarda Huch Gymnasium (Krefeld, Deutschland)
1990 - 1995: Nicolaus Cusanus Gymnasium (Bergisch Gladbach, Deutschland)
Juni 1995: Abitur
bis April 1996: Zivildienst und Praktikum im Pflegebereich des evangelischen Krankenhauses Bergisch Gladbach

UNIVERSITÄT:

Seit April 1996: Medizinstudium an der Rheinischen-Friedrich-Wilhelms-Universität zu Bonn
März 1998: Physikum
Juli – September 1998: Famulatur in Pittsburgh, PA, USA (Innere Medizin und Chirurgie)
März 1999: Erstes Staatsexamen Medizin
Juli – August 1999: Famulatur in der Kinderklinik in Bonn
Februar – März 2000: Famulatur in Österreich (Praxis für Allgemeinmedizin und Unfallchirurgie)
März 2001: Zweites Staatsexamen Medizin
März - September 2001: Arbeiten im Bereich fMRI des Hippokampus (Bonn)
Oktober 2001: Beginn des Praktischen Jahres:
1.Tertial: Chirurgie am Universitätsspital in Zürich, Schweiz
2.Tertial: Kinderheilkunde am St. Marienhospital in Bonn
3.Tertial: Innere Medizin am Mount Sinai Hospital in New York City, USA
November 2002: Drittes Staatsexamen Medizin

April 2003 –
September 2004: AIP an der Universitätsklinik Düsseldorf, Abteilung für
Nephrologie, Innere Medizin

Seit Oktober 2004: Assistenzarzt an der Universitätsklinik Düsseldorf;
Abteilung für Nephrologie, Innere Medizin

**Kurzdarstellung der Promotionsarbeit von Martin Oels mit dem Thema
„Nierentransplantationen bei über 60-jährigen Empfänger mit unterschiedlicher Spenderauswahl-
Langzeitergebnisse der Universitätsklinik Düsseldorf“**

Im Jahre 2006 wurden in Deutschland 91.718 Patienten mit terminaler chronischer Niereninsuffizienz behandelt, die ein Dialyseverfahren oder Nachsorge nach Nierentransplantation bedurften. In den letzten 10 Jahren ist neben einer insgesamt Zunahme von Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz eine kontinuierliche Zunahme des mittleren Patientenalters, sowohl bei prävalenten als auch bei inzidenten Patienten festzustellen. Der Altersmedian für prävalente Patienten stieg von 59 Jahren im Jahre 1996 auf 66 Jahre im Jahre 2006. Bei den inzidenten Patienten betrug der Altersmedian im Jahre 2006 70 Jahre und ist vor allem bedingt durch die Zunahme alter Patienten mit Diabetes Mellitus Typ II und vaskulärer Nephropathie. Es wurde gezeigt, dass auch multimorbide Patienten über 65 Jahre von einer Nierentransplantation im Vergleich zur Dialysetherapie im Bezug auf Überlebenszeit und Lebensqualität profitieren.

Im Düsseldorfer Transplantationszentrum wurden zahlreiche Patienten im Eurotransplant-Senior-Programm (ESP) transplantiert. In diesem werden Nieren von über 65-jährigen, blutgruppenkompatiblen Spendern an über 65-jährige Empfänger ohne Berücksichtigung der HLA-Kompatibilität vermittelt. Auch Lebendspendertransplantationen (LEB) und Transplantationen über das reguläre Allokationsprogramm von Eurotransplant (ETKAS) wurden durchgeführt.

Da keine Untersuchungen zum Vergleich des Transplantationsverlaufes von Patienten über 60 Jahren unter den Bedingungen der verschiedenen Allokationssysteme aus einem Zentrum vorliegen, wurden in der vorliegenden Arbeit 244 Patienten mit den Allokationsverfahren ETKAS (n=106), ESP (n= 97) und LEB (n= 41), die zwischen 01.01.1997 und 31.12.2006 transplantiert wurden, untersucht.

Folgende Ergebnisse erzielt: die Ursache der Niereninsuffizienz war seltener durch Diabetes mellitus oder vaskuläre Erkrankungen bedingt als für die entsprechenden Dialysepopulation beschrieben. Das Transplantatüberleben betrug nach 5 Jahren 75% (bzw. 65%, wenn nicht zensiert für Tod) gegenüber 74% bei den Düsseldorfer Patienten aller Altersgruppen des gleichen Zeitraumes (nicht zensiert für Tod). In der Literatur wird für dieses Krankengut eine 5-Jahres Überlebensrate zwischen 62 und 82% angegeben. Das Patientenüberleben betrug nach 5 Jahren 78% im Vergleich zu 90% bei Patienten allen Alters. Kardiovaskuläre Ereignisse waren als Todesursache im Düsseldorfer Krankengut deutlich niedriger als in der Gesamtgruppe deutscher terminal niereninsuffizienter Patienten (25% gegenüber 51,5%). Dies ist möglicherweise Folge einer sehr gründlichen kardialen Diagnostik vor Platzierung auf der Transplantationsliste.

Beim Vergleich der verschiedenen Allokationsverfahren betrug das Transplantatüberleben (TÜL) nach 5 Jahren 77% (LEB), 71% (ETKAS) und 62% (ESP). Dies war ebenso wie das 5-Jahres Patientenüberleben (PÜL) mit 61%, 70% und 71% nicht signifikant unterschiedlich zwischen den Gruppen. Die Nierenfunktion gemessen an der GFR war bei ESP geringer als bei LEB und ETKAS. Ein entscheidender Vorteil von LEB gegenüber ETKAS und ESP ist die signifikant kürzere Wartezeit zur Transplantation (17 vs. 61 und 53 Monate) und die geringere kalte Ischämiezeit (0,2h vs. 19h und 13h). Entsprechend war auch das akute Nierenversagen bei LEB signifikant seltener als bei ETKAS und ESP. Trotz unterschiedlicher HLA-Übereinstimmung in den verschiedenen Programmen unterschied sich die Rejektionshäufigkeit nicht signifikant. Auch bei den in allen Gruppen häufigen Infektionen gab es keine Unterschiede. Die stationäre Liegedauer war in der ESP Gruppe mit 33 Tagen nach Transplantation gegenüber den anderen Gruppen (28 und 29 Tage) signifikant länger.

Operative Komplikationen traten bei 26% der Patienten auf und waren Ausdruck des hohen Patientenalters, der Multimorbidität der Transplantatempfänger und des hohen Anteils an marginalen Spenderorganen. Die operativen Komplikationen waren unabhängig von Allokationsverfahren und hatten Einfluss auf das Transplantatüberleben und die Häufigkeit von akuten Nierenversagen, nicht aber auf das Patientenüberleben.

Die vorliegende Promotionsarbeit, die noch zahlreiche weitere Informationen zur Nierentransplantation bei älteren Patienten mit unterschiedlicher Allokation der Spenderorgane darstellt, zeigt eindeutig, dass die Transplantation auch bei alten entsprechend gut selektionierten Patienten eine eindeutige Option mit besserer Lebensqualität, Reduktion der Kosten für die Nierenersatztherapie und möglicherweise auch längerer Lebensdauer darstellt. Aus den vorliegenden Ergebnissen ist ersichtlich, dass die Qualität der Spenderorgane entscheidend für den Transplantationsverlauf ist.

Das ESP, welches eine spezielle Therapieoption im Eurotransplant-Bereich darstellt, ist auch aus der Sicht eines großen Zentrums eine gute Option für Patienten über 65 Jahren, falls eine Lebendspendertransplantation von Verwandten oder Lebenspartnern nicht möglich ist. Unmittelbar nach Fertigstellung der vorliegenden Arbeit erschien die 5-Jahres Analyse des Eurotransplant-Senior-Programms, an der die Düsseldorfer Klinik mit einem großen Patientenanteil beteiligt war. Hier wurden 1406 Patienten der ESP-Gruppe verglichen mit 2 Gruppen, die im Eurotransplant-Allokationssystem (ETKAS) mit entweder gleichem Spenderalter („old to any“) oder gleichem Empfängeralter („any to old“) in den Jahren 1999 bis 2004 transplantiert wurden. Obwohl die Ergebnisse insgesamt etwas ungünstiger sind als die Ergebnisse des Düsseldorfer Zentrums, wird die Schlussfolgerung getroffen, dass das ESP ein effektives Allokationssystem für Organe von älteren Spendern ist (*U.Frei et al. 2008; Am J Transpl. 8: 50-57*). Eine ähnliche Untersuchung mit Vergleich der genannten Allokationsverfahren wurde an Patienten aus einem Zentrum bisher nicht publiziert.

Insgesamt stellt die vorliegende Promotionsarbeit einen wissenschaftlich korrekt erarbeiteten klinisch bedeutungsvollen Beitrag zur Nierentransplantation älterer multimorbider Patienten dar.

Prof. Dr. B. Grabensee

