

Aus der Klinik für Nephrologie

der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Lars Christian Rump

**Nachsorge eines nicht-selektierten Patientengutes über 10 Jahre  
in einer Nierentransplantationsnachsorgeambulanz  
in einem Haus der Maximalversorgung**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Moschgan Ariane Buschkötter

2014

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der

Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez. Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf

Dekan

Referent: Prof. Dr. med. Dieter Bach

Korreferent: Prof. Dr. med. Klaus Grabitz

Meiner Familie in Dankbarkeit gewidmet.

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>1 Einleitung</b> .....	<b>5</b>
1.1 Geschichte der Nierentransplantation sowie der kombinierten Nieren- und Pankreastransplantation .....	5
1.2 Einleitung/Fragestellungen .....	8
<b>2 Methodik &amp; Patientengut</b> .....	<b>9</b>
2.1 Patientencharakteristik und Studiendesign .....	9
2.2 Statistische Analyse/Methoden .....	13
<b>3 Ergebnisse</b> .....	<b>14</b>
3.1 Entwicklung der Transplantatfunktion über die Zeit .....	14
3.2 Entwicklung der Komorbiditäten .....	18
3.2.1 renale Anämie .....	18
3.2.2 Kardiovaskuläre Erkrankungen .....	21
3.2.3 Koronare Herzkrankheit (KHK) .....	22
3.2.4 Hypercholesterinämie .....	24
3.2.5 Hypertonie .....	27
3.2.6 Diabetes mellitus .....	28
3.3 Entwicklung der Transplantatfunktion in Abhängigkeit von Komorbiditäten .....	30
3.3.1 Renale Anämie .....	30
3.3.2 Kardiovaskuläre Erkrankungen .....	31
3.3.3 Koronare Herzkrankheit (KHK) .....	32
3.3.4 Hypercholesterinämie .....	32
3.3.5 Hypertonie .....	33
3.3.6 Diabetes mellitus .....	34
3.4 Tumorentwicklung .....	35
3.4.1 Tumore insgesamt .....	35
3.4.2 Hauttumore .....	38
3.5 Infektionen .....	41
3.6 Biopsien/TP-Versagen .....	47
3.6.1 Biopsien .....	47
3.6.2 Terminale Transplantatniereninsuffizienz .....	51
3.7 Medikamentöse Therapien .....	52

3.7.1	Hypertoniemedikation: Rückgang/Progression .....	52
3.7.2	Immunsuppressiva .....	56
3.8	Zusammenhang zwischen Transplantatfunktion und Art der immunsuppressiven Therapie (Ciclosporin A vs. Tacrolimus) .....	60
3.9	Hospitalisierungen durch Transplantationskomplikationen/Immunlage .....	64
3.10	Immunsuppressive Therapie und Rate der Hospitalisierungen .....	69
3.11	Mortalität .....	70
<b>4</b>	<b>Kasuistik</b> .....	<b>70</b>
<b>5</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>73</b>
5.1	Transplantatfunktion .....	73
5.2	Komorbiditäten .....	75
5.2.1	Renale Anämie .....	75
5.2.2	Kardiovaskuläre Erkrankungen unter besonderer Berücksichtigung der KHK .....	76
5.2.3	Hypercholesterinämie .....	77
5.2.4	Hypertonie .....	78
5.2.5	Diabetes mellitus und Posttransplantationsdiabetes mellitus .....	79
5.3	Tumore und Hauttumore .....	80
5.4	Immunsuppressiva .....	82
5.5	Infektionen .....	85
5.6	Biopsien und Transplantatverlust .....	86
5.7	Hospitalisierungen .....	87
5.8	Mortalität .....	89
	<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>90</b>
	<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>92</b>
	<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>95</b>
	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>97</b>
	<b>Lebenslauf</b> .....	Fehler! Textmarke nicht definiert.

## Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
a. e.	am ehesten
$\alpha 2$	Alpha 2
AM	Acceptible mismatch
AT	Angiotensin
bzw.	beziehungsweise
CSA	Ciclosporin A
CVD	cardiovascular disease (kardiovaskuläre Erkrankung)
D. m.	Diabetes mellitus
ECD	Expanded Criteria Donor
ESP	Eurotransplant Senior Program
ETKAS	Eurotransplant Kidney Allocation System
ETRL	Eurotransplant Reference Laboratory
et al.	et alii (und andere)
folg.	folgende/r/n
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
Gült. N	gültige Patientenzahl
Häufigk.	Häufigkeit
Hb	Hämoglobin
Hkt	Hämatokrit
IgA	Immunglobulin A
INF $\gamma$	Interferon $\gamma$
i. S. e.	im Sinne einer/s
J.	Jahre
KDOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
m	männlich

Mittelw.	Mittelwert
Mittl. Rang	mittlerer Rang
MMF	Mycophenolat-Mofetil
n	Anzahl
n. s.	nicht signifikant
OPTN	Organ Procurement and Transplantation Network
p	Signifikanz
PRA	Panelreaktive Antikörper
PTDM	Posttransplantationsdiabetes mellitus
RR	Hypertonie
s.	siehe
S.	Seite
s. o	siehe oben
Stdabw.	Standardabweichung
Tab.	Tabelle
TAC/Tacr.	Tacrolimus
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TNF $\alpha$	Tumornekrosefaktor $\alpha$
TP	Transplantation
TP-Funktion	Transplantatfunktion
u. a.	unter anderem
u./o.	und/oder
UNOS	United Network for Organ Sharing
vs.	Versus
w	weiblich
zeitl.	zeitliche/r

# 1 Einleitung

## 1.1 Geschichte der Nierentransplantation sowie der kombinierten Nieren- und Pankreastransplantation

- 1902 Erste als „technisch gelungen“ bezeichnete Nierentransplantation durch den deutschen Chirurgen Emmerich Ullmann in Wien. Dieser transplantierte die Niere eines Hundes in dessen Nackenbereich und führte den Ureter transkutan nach außen. Die Urinproduktion funktionierte fünf Tage lang<sup>1,2,3,4</sup>.
- 1906 Erste Xenotransplantation durch Dr. Mathieu Jaboulay in Lyon. Leider arbeiteten die Transplantate nur einige Stunden und mussten nach drei Tagen wieder entfernt werden (Schweineniere an die linke Ellenbeuge einer Frau mit Urämie)<sup>5</sup>.
- 1909 Ernst Unger transplantierte einem Affen die Niere eines totgeborenen Kindes<sup>6</sup>, sowie eine Affenniere an einen urämischen Menschen, 1910<sup>7</sup>, leider beides ohne Erfolg.
- 1923 Carl Williams, Mayo Klinik Rochester, entdeckt, dass Zellen des Immunsystems für den Untergang von transplantiertem Gewebe und Organen verantwortlich sind, heute bekannt als immunologisch bedingte Abstoßungsreaktion<sup>8</sup>.
- 1933 Dr. Y. Y. Voronoy, Kiew transplantiert das erste Allotransplantat (Leichenniere) an den inneren Oberschenkel, Ureter mündete an der Hautoberfläche, Patientin überlebte nur wenige Tage, Transplantat leider ohne Funktion<sup>9</sup>.
- 1952 Erste Nierentransplantation mit Lebendspendeorgan einer Verwandten (Mutter auf Kind) als Lebensrettungsversuch in Paris durch Michon und Hamburger. Das Organ funktionierte 23 Tage lang<sup>10</sup>.
- 1954 Erste erfolgreiche Lebendnierentransplantation bei eineiigen Zwillingen (Isotransplantation) durch Dr. Joseph Murray, John Merrill und Hartwell Harrison in Boston<sup>11</sup>.
- 1958 Robert S. Schwartz und William Dameshek zeigen die Möglichkeit auf, die Immunabwehr durch 6-Mercaptopurin zu unterdrücken, welches 1962 zu Azathioprin weiterentwickelt wird<sup>12,13</sup>.

- 1959 Erste erfolgreiche Lebendnierentransplantation bei zweieiigen Zwillingen in Boston durch John P. Merrill und in Paris durch Jean Hamburger<sup>14</sup>.
- 1963 Erste erfolgreiche Lebendnierentransplantation von Mutter auf Tochter in Deutschland durch Brosig und Nagel in Berlin<sup>8</sup>.
- 1966 Erste kombinierte Pankreas- und Nierentransplantation durch Kelly und Lillehei, Universität Minnesota, USA<sup>15</sup>.
- 1967 Gründung von Eurotransplant durch van Rood in Leiden, Niederlande.
- 1970 Entdeckung von Pilzkulturen (Cyclosporinen) zur Immunsuppression durch Jean Francois Borel und Hartmann Stähelin bei Sandoz in Basel, erster klinischer Einsatz 1978 in England, Zulassung in Deutschland 1983.
- 1984 Entdeckung von Tacrolimus in Japan, 1990 erste klinische Erfahrungen mit FK506 in den USA bei nierentransplantierten Patienten mit Zulassung in Deutschland (Prograf<sup>®</sup>) 1995.

Die Nierentransplantation ist heute als die Therapie der Wahl bei der Behandlung der terminalen Niereninsuffizienz anzusehen, wird jedoch durch die Zahl der verfügbaren Organe limitiert. Auf der Warteliste für eine Nierentransplantation befanden sich 2011 in Deutschland 7.873 Patienten, davon 7.573 für isolierte Nierentransplantationen und 232 für eine kombinierte Nieren- und Pankreastransplantation (Rest: Niere und andere Organe)<sup>16</sup>. Etwa 8.000 Patienten in Deutschland warten zur Zeit auf ein Spenderorgan<sup>17</sup>. Seit der ersten Nierentransplantation im Jahre 1963 bis einschließlich 2011 sind in Deutschland 108.049 Organe übertragen worden, davon 71.113 Nieren und 3.150 Pankreas<sup>17</sup>. Im Jahr 2011 wurden laut Jahresreport 2011 Eurotransplant<sup>16</sup> 2.885 Patientinnen und Patienten in Deutschland nierentransplantiert, davon 2.055 Nieren nach postmortaler Organspende und 795 nach einer Lebendspende. Die durchschnittliche Wartezeit auf eine Nierentransplantation beträgt etwa fünf bis sechs Jahre.

Die Fünf-Jahres-Transplantatfunktionsraten nach Nierentransplantation liegen nach Angaben der Deutschen Stiftung für Organtransplantation bei der Transplantation von Organen lebender Spender bei etwa 85,6%. Nach der Transplantation von Organen verstorbener Spender beträgt dieser Wert 71,1%.

Die Organverteilung wird durch Eurotransplant in Leiden, NL, koordiniert. Die Verteilung der Spenderorgane im ETKAS-Programm (Eurotransplant Kidney Allocation System) erfolgt nach einem Punkte-Score nach den Richtlinien der Bundesärztekammer. Kriterien für den Punkte-Score sind Blutgruppenkompatibilität (A-B-0-System), Übereinstimmung der HLA-Merkmale, Mismatch-Wahrscheinlichkeit (zur Verhinderung einer Benachteiligung von Empfängern mit seltenen Gewebeantigenen werden Ausgleichspunkte vergeben), Wartezeit, Entfernung zum Spenderzentrum in zwei Klassen (regional und national), Nieren-Import/Export-Gleichgewicht und die Dringlichkeit. Sonderbonus gibt es für Kinder/Jugendliche unter 16 Jahren, hoch-immunisierte Patienten, Patienten einer hohen Dringlichkeitsstufe und kombinierten Organtransplantationen<sup>17</sup>.

Ausgenommen von dieser Verteilung ist das ESP (Eurotransplant Senior Programm), auch „old for old“-Programm genannt, welches seit dem 4. Januar 1999 besteht. Die Vergabe erfolgt unter Verzicht auf eine HLA-Kompatibilität ebenfalls nach einem Punkte-Score. Hier gilt als Vergabekriterium ein Alter  $\geq 65$ . In erster Linie wird ein Organ an Patienten aus dem Spenderzentrum, dann aus regionalen Zentren in der Nähe, danach an Patienten innerhalb von Deutschland vergeben. Ziel ist es, eine möglichst kurze kalte Ischämiezeit zu gewährleisten. Nieren von ESP-Spendern, die nicht im Spenderzentrum, regional oder innerhalb von Deutschland vergeben werden können, fallen nach Übermittlung des HLA-Status zurück in das ETKAS-Programm<sup>16</sup>. Patienten, welche älter als 65 Jahre alt sind, müssen sich entscheiden, ob sie von Eurotransplant in die klassische Warteliste (ETKAS-Programm) oder in das ESP aufgenommen werden möchten.

Ein weiteres Programm ist das AM (Acceptible mismatch), welches ebenfalls durch Eurotransplant koordiniert wird. Dieses Programm ist speziell für hochsensibilisierte nephrologische Patienten und berücksichtigt das Vorhandensein von panelreaktiven Antikörpern (PRA) gegen HLA A, B und C (Klasse 1) sowie DR und DQ (Klasse 2) und wird durch das ETRL (Eurotransplant Reference Laboratory) koordiniert.

## 1.2 Einleitung/Fragestellungen

In dieser retrospektiven Studie wurden alle durch die Nephrologische Ambulanz des Helios-Klinikums Krefeld betreuten nieren- sowie nieren- und pankreastransplantierten Patienten hinsichtlich der Entwicklung der Transplantatfunktion über die Zeit unter Berücksichtigung von eventuell vorhandenen Komorbiditäten wie renaler Anämie, kardiovaskulärer Erkrankungen unter besonderer Berücksichtigung der KHK, Hypercholesterinämie, Hypertonie und Diabetes mellitus untersucht. Ferner wurde eine Pro- oder Regredienz dieser Komorbiditäten, der Tumorentwicklung sowie der Zusammenhang zwischen immunsuppressiver Therapie und Rate der Hospitalisierungen über 5-10 Jahre unabhängig vom Transplantationszeitpunkt untersucht. Darüber hinaus wurde die Inzidenz von Infektionen, Biopsien und TP-Versagen, die medikamentöse Therapie sowie die Mortalität genauer betrachtet. Die zu untersuchenden Punkte wurden zumeist in Abhängigkeit von Alter, Geschlecht, Spendenorgan sowie in einigen Punkten von der immunsuppressiven Therapie untersucht. Ziel war es eventuelle Auffälligkeiten in der gesundheitlichen Entwicklung bei den durch uns (Nierentransplantationsnachsorgeambulanz) betreuten Patienten aufzudecken.

## 2 Methodik & Patientengut

### 2.1 Patientencharakteristik und Studiendesign

Zur Untersuchung oben genannter Fragestellungen wurden retrospektiv die Behandlungsdaten von 85 Patienten, welche zwischen Anfang 1998 bis zum 1. Quartal 2011 in dieser Ambulanz nachbetreut wurden, anhand deren Patientenakten ausgewertet. Als erster Messzeitpunkt wurde der initiale Behandlungskontakt unabhängig vom Transplantationszeitpunkt festgelegt. Weitere Messzeitpunkte wurden nach 1 Jahr, 2 Jahr sowie nach 5 und 10 Jahren festgelegt. Die Patienten wurden von vier verschiedenen Ärzten (Chefarzt, drei Oberärzte (alle nephrologische Fachärzte)) untersucht und zumeist über die Jahre von dem gleichen Arzt weiterbetreut.

Alle Patienten, welche mindestens ein Jahr lang konstant durch die hiesige Ambulanz betreut wurden, konnten eingeschlossen werden. Die Grenze zu den Messzeitpunkten 1, 2, 5 und 10 Jahren wurde bei  $\pm 1$  Monat festgelegt. Eine Patientin wurde zweimal transplantiert (1. Leichenorganspende mit späterem Transplantatversagen, 2. Lebendspende durch den Ehemann) und somit als zwei getrennte Fälle behandelt. Patienten, welche sich nach kurzer Betreuung in dieser Ambulanz für einen längeren Zeitraum in anderweitiger Betreuung befanden und im Anschluss daran konstant durch unsere Ambulanz betreut wurden, wurden vom erneuten Kontakt an als Erstkontakt geführt.

Initial und nach 1 Jahr betrug die Patientenzahl  $n = 85$ . Nach 2 Jahren waren noch von 78 Patienten Daten auswertbar, da sich die übrigen 13 erst seit knapp über einem Jahr zur Nachsorge in diesem Haus vorstellen. Zum 5 Jahresmesspunkt lag die auswertbare Patientenzahl bei  $n = 49$ , nach 10 Jahren bei  $n = 14$ , s. Abb. 1:

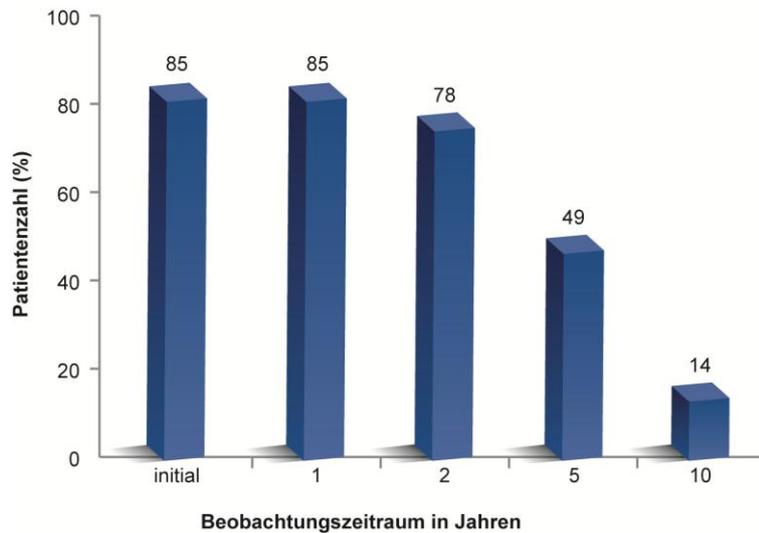
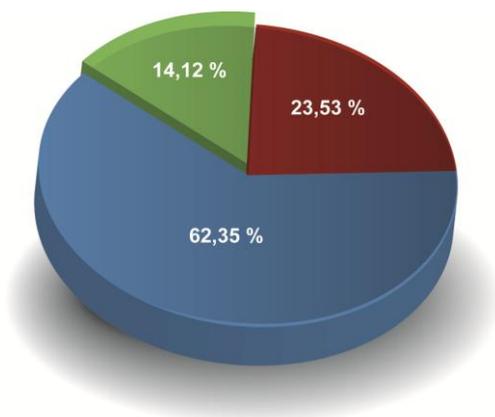


Abb. 1: Beobachtungszeitraum

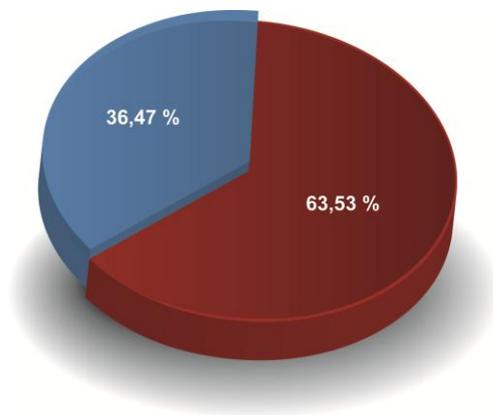
Es erfolgte eine Altersaufteilung in 3 Gruppen, wobei die erste Gruppe alle Patienten mit einem Alter von 19 bis 39 Jahren ( $n = 20$ ), die zweite Gruppe diejenigen mit einem Alter von 40 bis 64 ( $n = 53$ ) und die dritte Gruppe die Patienten, welche zu Beginn der Erhebung 65 und älter waren ( $n = 12$ ), umfasste, s. Abb. 2 und Tab. 1:



Alter in Gruppen	Häufigk. (n)	Prozent
19-39 Jahre	20	23,53
40-64 Jahre	53	62,35
über 64 Jahre	12	14,12

Abb. 2 und Tab. 1: Altersgruppenverteilung

Es handelte sich zu Beginn der Erhebung um 31 Frauen und 54 Männer, welche über mindestens 1 Jahr betreut wurden, s. Abb. 3 und Tab. 2:



Geschlecht	Häufigk. (n)	Prozent
weiblich	31	36,47
männlich	54	63,53

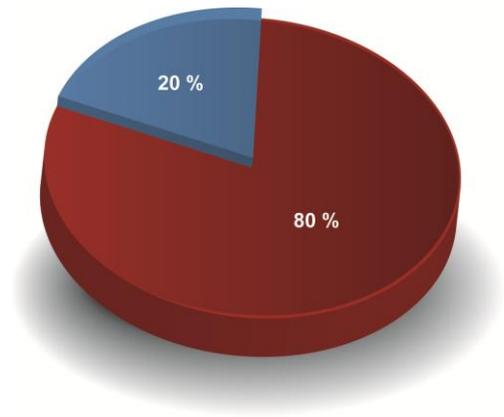
Abb. 3 und Tab. 2: Geschlechtsverteilung

30 Frauen und 48 Männer wurden zum Messzeitpunkt 2 Jahre noch weiterhin durch die hiesige Ambulanz betreut. Nach 5 Jahren lag die Zahl bei  $w = 18$ ,  $m = 31$ . Letztlich verblieben nach 10 Jahren noch 4 Frauen und 10 Männer, deren Befunde ausgewertet werden konnten, s. Tab. 3.

Messzeitpunkt	weiblich	männlich
Initial u. 1 Jahr	31	54
2 Jahre	30	48
5 Jahre	18	31
10 Jahre	4	10

Tab. 3: Geschlechtsverteilung zu den verschiedenen Messzeitpunkten

Transplantat	Häufigk. (n)	Prozent
Lebendspende	17	20,00
Leichenspende	68	80,00



Tab. 4 und Abb. 4: Spendenorganverteilung

Der initiale Anteil der Lebendspenderorgane sowie der nach 1 Jahr lag bei  $n = 17$  im Vergleich zu  $n = 68$  bei den Leichenspenderorganen (siehe oben, Abb. 4 und Tab. 4).

Es handelte sich bei den Lebendspendern in 10 Fällen um Spenden aus der Verwandtschaft (Mutter, Vater, Großmutter, Tante, Neffe), in 7 Fällen wurde das Transplantatorgan von der Ehefrau bzw. dem Ehemann gespendet.

Nach 2 Jahren betrug die Zahl der Patienten mit Lebendspende noch 14, die der Patienten mit Leichenspende  $n = 64$ . Nach 5 Jahren verblieben noch 4 Patienten mit Lebendspende sowie 45 mit Leichenorgan. Nach 10 Jahren schließlich verblieb nur noch 1 Patient mit Lebendspende sowie 13 Patienten mit Leichenorgan.

Bei 4 der 68 Patienten mit Leichenorganspende wurde zusätzlich eine Pankreastransplantation durchgeführt.

## 2.2 Statistische Analyse/Methoden

Für metrische Parameter wie Tumoranzahl, Anzahl verordneter Medikamente oder KDOQI-Bewertung wurden Mittelwert und Standardabweichung berechnet. Diskrete Parameter wie Geschlecht (weiblich/männlich) oder Hypertonie (nein/ja) wurden durch die Angabe einer Häufigkeitsverteilung charakterisiert.

Der Vergleich metrischer Parameter zwischen 2 Gruppen (z. B. KDOQI-Bewertung bei Frauen und Männern) erfolgte mit Hilfe des Mann-Whitney U-Tests. Bei mehr als 2 Gruppen (z. B. drei Altersgruppen) kam der Kruskal-Wallis-Test zum Einsatz.

Vergleiche zwischen unabhängigen Gruppen erfolgten für diskrete Parameter mit dem Chi-Quadrat-Test bzw. bei Vorliegen einer 4-Felder-Tafel mit dem in diesem Fall zuverlässigeren exakten Test nach Fisher. Für den Vergleich mehrerer abhängiger metrischer Variablen (z. B. Bewertung der Transplantatniereninsuffizienz nach KDOQI-Guidelines zu den Zeitpunkten initial, 1 Jahr, 2 Jahre, 5 Jahre) wurde die Rangvarianzanalyse von Friedman benutzt. Alle genannten Testverfahren sind nichtparametrische Tests, die auch dann zuverlässige Ergebnisse liefern, wenn wichtige Voraussetzungen anderer Testverfahren (zum Beispiel Normalverteilung) nicht erfüllt sind oder aufgrund kleiner Stichprobenumfänge nicht zuverlässig geprüft werden können (Sachs, 2004).

Als Grenze zur statistische Signifikanz wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p = 0,05$  angesetzt.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Entwicklung der Transplantatfunktion über die Zeit

Zur Kategorisierung der Niereninsuffizienz verwendeten wir die Einteilung nach K-DOQI-Guidelines, s. folgende Tabelle (Abb. 5) aus den Guidelines der American Kidney Foundation:

**Table 10. Stages of Chronic Kidney Disease**

Stage	Description	GFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )
1	Kidney damage with normal or ↑ GFR	≥90
2	Kidney damage with mild ↓ GFR	60–89
3	Moderate ↓ GFR	30–59
4	Severe ↓ GFR	15–29
5	Kidney failure	<15 (or dialysis)

Chronic kidney disease is defined as either kidney damage or GFR <60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> for ≥3 months. Kidney damage is defined as pathologic abnormalities or markers of damage, including abnormalities in blood or urine tests or imaging studies.

Abb. 5: Stadien der chronischen Nierenerkrankung (American Kidney Foundation<sup>18</sup>)

Die folgenden Tab. 5, 6 und Abb. 6 zeigen die Transplantatnierenfunktion zu den verschiedenen Zeitpunkten für die 49 Fälle mit mindestens 5 Jahren Beobachtungsdauer.

Friedman ANOVA Chi <sup>2</sup> (N = 49, FG = 3) = 11,28777 p = 0,01027				
Einteilung nach KDOQI	Mittl. Rang	Rang-Summe	Mittelw.	Stdabw.
TP-Funktion initial	2,285714	112,0000	2,142857	1,567907
TP-Funktion 1 Jahr	2,448980	120,0000	2,408163	1,337260
TP-Funktion 2 Jahre	2,520408	123,5000	2,367347	1,523344
TP-Funktion 5 Jahre	2,744898	134,5000	2,591837	1,470804

Tab. 5: Transplantatfunktion zu den einzelnen Messzeitpunkten bei Patienten mit 5 Jahren Beobachtungsdauer

Deskriptive Statistik						
Fälle mit 5 Jahren Beobachtungsdauer	Gült. N	Mittelw.	Median	Minimum	Maximum	Stdabw.
KDOQI initial	49	2,142857	3,000000	0,00000	5,000000	1,567907
KDOQI 1 Jahr	49	2,408163	3,000000	0,00000	4,000000	1,337260
KDOQI 2 Jahre	49	2,367347	3,000000	0,00000	5,000000	1,523344
KDOQI 5 Jahre	49	2,591837	3,000000	0,00000	5,000000	1,470804
Differenz KDOQI initial-1 Jahr	49	0,265306	0,000000	-1,00000	3,000000	0,930401
Differenz KDOQI initial-2 Jahre	49	0,224490	0,000000	-3,00000	3,000000	0,941305
Differenz KDOQI initial-5 Jahre	49	0,448980	0,000000	-1,00000	3,000000	1,021870

Tab. 6: KDOQI-Mittelwerte zu den einzelnen Messzeitpunkten bis 5 Jahre

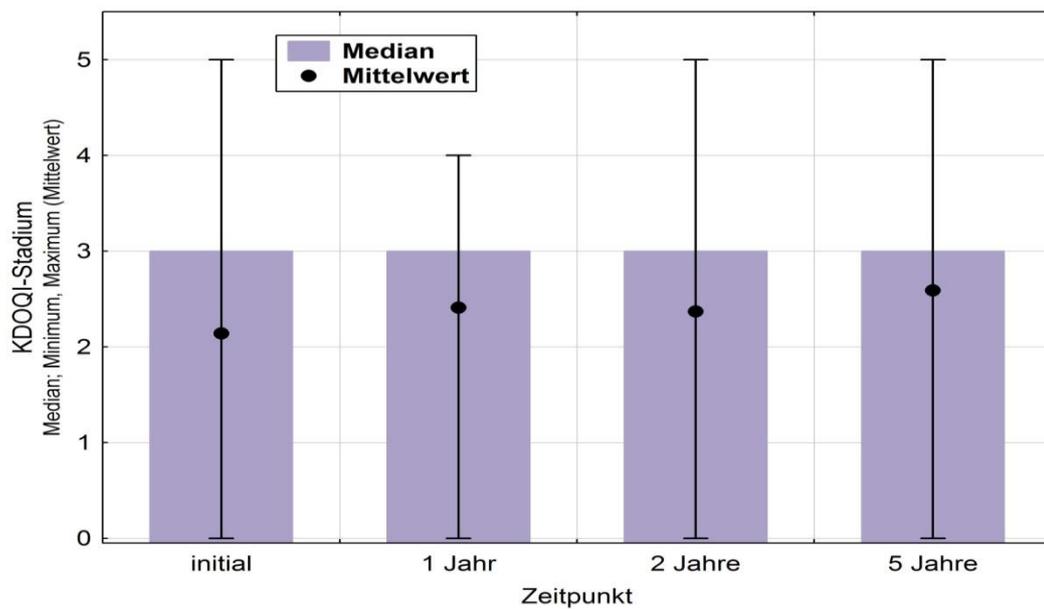


Abb. 6: durchschnittliche Stadien der Niereninsuffizienz nach KDOQI-Guidelines bei den Patienten mit 5 Jahren Beobachtungsdauer (Friedman ANOVA  $\chi^2$ ,  $p = 0,01027$ )

Die Rang-Mittelwerte der Transplantatnierenfunktion nahmen mit zunehmender Zeitdauer leicht zu (von 2,28 initial auf 2,74 nach 5 Jahren,  $p = 0,01027$ , s. Tab. 5, S. 14). Es zeigt sich eine statistisch signifikante allmählich zunehmende Verschlechterung der Transplantatnierenfunktion. Bei Vergleich der einzelnen Zeitpunkte mittels Post-Hoc-Test fand sich allerdings kein eindeutiger

Hinweis darauf, zwischen welchen Messzeitpunkten ein statistisch signifikanter Unterschied besteht. Am ehesten ist dies zwischen den Zeitpunkten initial und 5 Jahre der Fall, da hier die größte Rangsummendifferenz aufzufinden war.

Bei isolierter Betrachtung des über 10 Jahre behandelten Patientenkollektiv ( $n = 14$ ) war eine bessere Transplantatnierenfunktion nach 10 Jahren (KDOQI-Mittelwert 2,21) zu beobachten, jedoch zeigte sich auch hier eine Verschlechterung über die Zeit (Mittelwert KDOQI-Stadium initial 1,07),  $p = 0,01908$ , s. Tab. 7:

Friedman ANOVA $\text{Chi}^2$ (N = 14, FG = 4) = 11,77778 $p = 0,01908$				
Einteilung nach KDOQI	Mittl. Rang	Rangsumme	Mittelw.	Stdabw.
TP-Funktion initial	2,357143	33,00000	1,071429	1,491735
TP-Funktion 1 Jahr	3,071429	43,00000	1,785714	1,423893
TP-Funktion 2 Jahre	2,892857	40,50000	1,642857	1,499084
TP-Funktion 5 Jahre	3,250000	45,50000	2,000000	1,358732
TP-Funktion 10 Jahre	3,428571	48,00000	2,214286	1,311404

Tab. 7: Ergebnisse der Transplantatfunktion zu den einzelnen Messzeitpunkten bei Patienten mit 10 Jahren Beobachtungsdauer

Auch hier ließ sich kein bevorzugter Zeitraum für die Verschlechterung der Transplantatfunktion feststellen (Post-Hoc-Test).

Die Transplantatnierenfunktion wurde in der Altersgruppe der  $\geq 65$ -Jährigen über die Zeit schlechter als in den beiden Gruppen der jüngeren Patienten (Mittelwerte initial 2,58; nach 5 Jahren 3,60), s. Abb. 7 auf der folgenden Seite. Ein Zusammenhang ließ sich statistisch jedoch nicht beweisen (Kruskal-Wallis-Test, alle  $p > 0,05$ ).

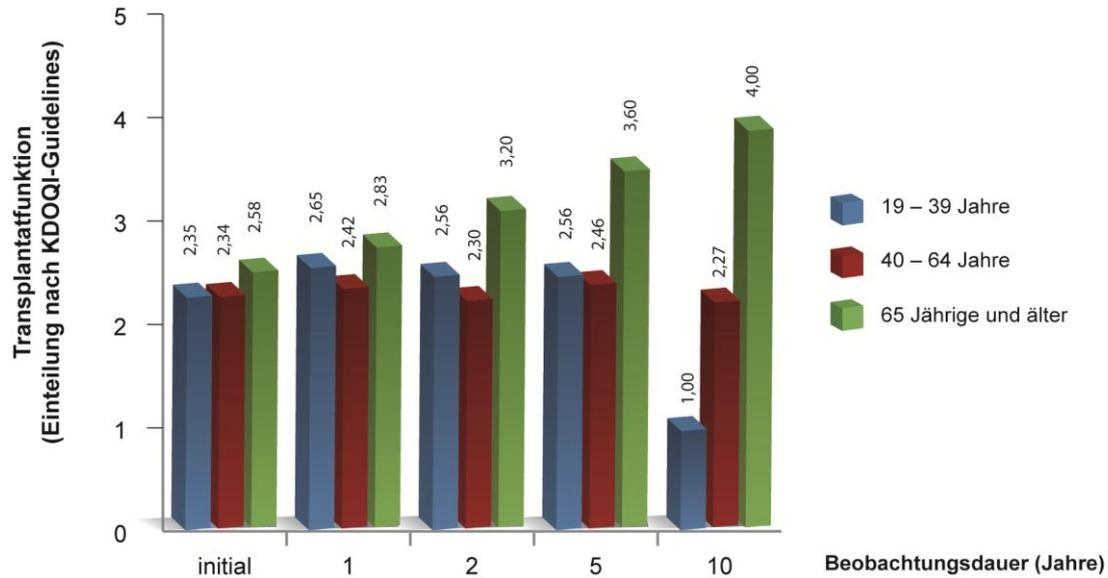


Abb 7: Transplantatnierenfunktion nach Altersgruppen (Kruskal-Wallis-Test,  $p > 0,05$ )

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen Frauen und Männern waren nicht nachweisbar. Allerdings zeigten sich zu allen Zeitpunkten bei den Frauen höhere Mittelwerte des Niereninsuffizienzstadiums nach KDOQI und auch höhere mittlere Differenzen zum Ausgangszeitpunkt, so dass weibliche Patienten offenbar eher zu einer deutlicheren Verschlechterung der Nierenfunktion tendieren als männliche. Dieser Trend ließ sich jedoch statistisch nicht beweisen (Mann-Whitney U-Test, alle  $p > 0,05$ ).

Ein statistisch signifikanter Einfluss des Spendenorgans (Lebend- vs. Leichenorgan) auf die Transplantatnierenfunktion war in unserem Patientenkollektiv nicht nachweisbar (Mann-Whitney U-Test, alle  $p > 0,05$ ).

### 3.2 Entwicklung der Komorbiditäten

Folgende laborchemische Grenzwerte wurden zur Erfassung der jeweiligen Komorbidität festgesetzt, s. Tab. 8 :

<b>Hämoglobin (Hb)</b>	<b>männliche Patienten</b>	<b>14.0 – 17.5</b>	<b>g/dl</b>
	<b>weibliche Patienten</b>	<b>12.3 – 15.3</b>	<b>g/dl</b>
<b>Hämatokrit (Hkt)</b>	<b>männliche Patienten</b>	<b>40.0 – 52.0</b>	<b>Vol-%</b>
	<b>weibliche Patienten</b>	<b>35.0 – 47.0</b>	<b>Vol-%</b>
<b>MCV</b>		<b>80.0 – 96.0</b>	<b>fl</b>
<b>MCH</b>		<b>28.0 – 33.0</b>	<b>pg</b>
<b>Cholesterin</b>		<b>&lt; 200</b>	<b>mg/dl</b>

Tab. 8: Laborgrenzwerte Helios-Klinikum Krefeld

#### 3.2.1 renale Anämie

Als anämisch wurden alle Patienten klassifiziert, welche die o. g. Laborgrenzwerte unterschritten. Ebenso wurden alle Patienten als anämisch eingestuft, welche mit einem Erythropoese stimulierenden Medikament behandelt wurden, unabhängig vom aktuellen Hb-Wert.

Etwa 26,53% der Patienten wiesen zu Betreuungsbeginn eine renale Anämie auf. Der Anteil stieg bis zum Messzeitpunkt 5 Jahre auf 42,86%. Es zeigte sich insgesamt eine statistisch signifikante Zunahme (Mittelwerte initial 0,27; nach 5 Jahren 0,43;  $p = 0,04853$ ), s. Tab. 9 und Abb. 8.

Friedman ANOVA $\chi^2$ (N = 49, FG = 3) = 7,881356 p = 0,04853				
	Mittl. Rang	Rangsumme	Mittelw.	Stdabw.
renale Anämie initial	2,367347	116,0000	0,265306	0,446071
renale Anämie Jahr 1	2,408163	118,0000	0,285714	0,456435
renale Anämie Jahr 2	2,530612	124,0000	0,346939	0,480929
renale Anämie Jahr 5	2,693878	132,0000	0,428571	0,500000

Tab. 9: renale Anämie zu den verschiedenen Messzeitpunkten

Mittels Post-Hoc-Test versuchten wir herauszufinden, zwischen welchen zwei Messzeitpunkten am häufigsten eine Anämie auftritt. Die signifikante Zunahme lag am ehesten zwischen den Messzeitpunkten initial und 5 Jahre, während bei jeweils zwei aufeinanderfolgenden Messzeitpunkten keine Signifikanz nachweisbar war.

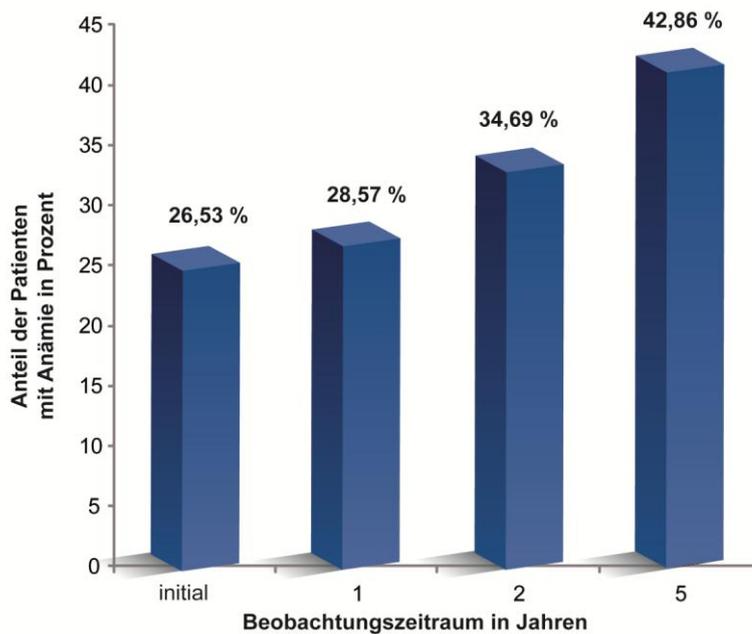


Abb. 8: zeitliche Entwicklung einer renalen Anämie in Prozent über 5 Jahre (Friedman ANOVA  $\chi^2$ ,  $p = 0,04853$ )

Bei den 14 Patienten mit 10-Jahresbeobachtung lag die initiale Anämieprävalenz bei 42,35%. Sie sank nach 2 Jahren auf 34,62%, stieg auf 42,86% nach 5 Jahren an und war zum Messzeitpunkt 10 Jahre deutlich auf 28,57% gesunken.

Nach Altersgruppen gestaffelt zeigten sich deutliche Unterschiede. Initial hatten mit 60% in der Altersgruppe der 19–39-Jährigen deutlich mehr Patienten eine renale Anämie als in der Gruppe der 40–64-Jährigen (32,08%). Die  $\geq 65$ -Jährigen wiesen initial mit 58,33% einen ähnlich hohen Anteil auf wie die Gruppe der 19–39-Jährigen,  $p = 0,04739$ . Im Gegensatz zu diesen, deren Anämieprävalenz nach 5 Jahren auf nur noch 22,2 % sank, nahm bei den älteren Patienten  $\geq 65$  der Anteil mit 80 % deutlich zu. In der mittleren Altersgruppe nahm die Anzahl der Patienten mit renaler Anämie ebenfalls deutlich zu, von initial 32,08% auf 42,86% nach 5 Jahren, s. Abb. 9:

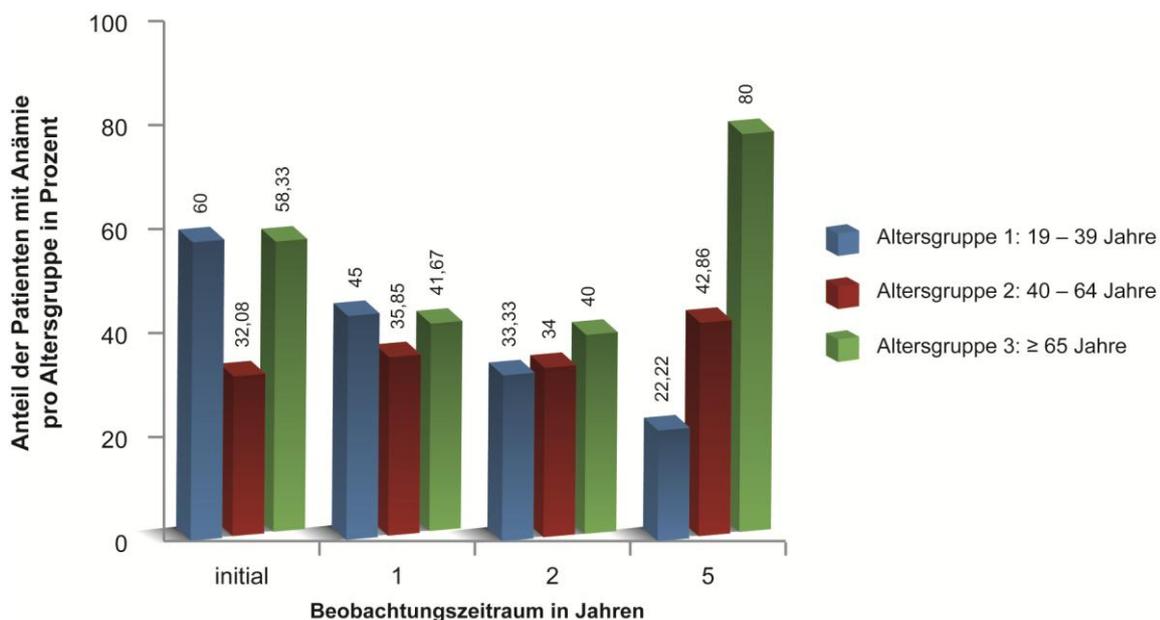


Abb. 9: zeitliche Entwicklung der Anämie je Altersgruppe über 5 Jahre (Pearson Chi-Quadrat-Test)

Weder bei den Geschlechtern noch bei den unterschiedlichen Spenderorganen (Leichenorgan vs. Lebendspende) ließ sich ein signifikant höherer oder niedrigerer Anteil an Patienten mit renaler Anämie nachweisen (exakter Fisher-Test).

### 3.2.2 kardiovaskuläre Erkrankungen

Unter dem Begriff „kardiovaskuläre Erkrankungen“ wurden die KHK, Myokardinfarkte, hypertensive Herzkrankheit, Herzklappenpathologien, Herzrhythmusstörungen (HRST), Apoplex/Transitorische ischämische Attacke (TIA)/Carotisstenosen, periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) und Aortenaneurysmen subsummiert.

Während zum Erstbeobachtungspunkt 49% aller Patienten eine kardiovaskuläre Erkrankung aufwiesen, stieg der Anteil der Patienten bis zum Messzeitpunkt 5 Jahre signifikant auf 63,26% an ( $p = 0,00182$ ; s. Tab. 10 und Abb. 10). Bei den 14 Patienten mit Beobachtung  $\geq 10$  Jahre stieg dieser Anteil sogar auf 71,43%. Zwischen den einzelnen Messpunkten war keine signifikante Zunahme festzustellen (Post-Hoc-Test).

Friedman ANOVA $\chi^2$ (N = 49, FG = 3) = 15,00000 $p = 0,00182$				
Kardiovaskuläre Erkrankungen	Mittl. Rang	Rangsumme	Mittelw.	Stdabw.
initial	2,326531	114,0000	0,489796	0,505076
1 Jahr	2,489796	122,0000	0,571429	0,500000
2 Jahre	2,571429	126,0000	0,612245	0,492287
5 Jahre	2,612245	128,0000	0,632653	0,487078

Tab. 10: Kardiovaskuläre Erkrankungen bei den Patienten mit 5 Jahren Beobachtungsdauer

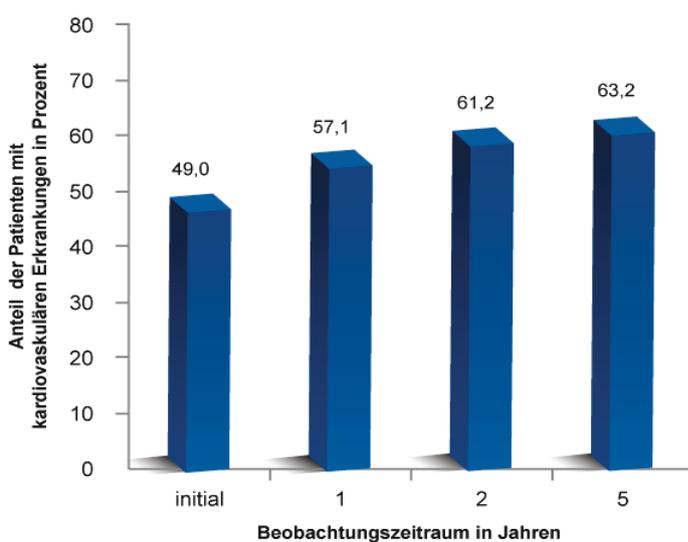


Abb. 10: zeitliche Entwicklung von kardiovaskulären Erkrankungen in Prozent über 5 Jahre (Friedman-ANOVA- $\chi^2$ -Test,  $p = 0,00182$ )

Diese Zunahme war insbesondere in den Altersgruppen der 40–64-Jährigen (initial 54,72% zu 71,43% nach 5 J.) und der  $\geq 65$ -Jährigen (initial 33,33% zu 80% nach 5 J.) zu finden (s. Abb. 11). In der jüngsten Altersgruppe der 19-39-Jährigen lag der Anteil initial bei 20%, nach 5 Jahren bei 22,22%, blieb also annähernd konstant. Ein signifikanter Unterschied zwischen den drei Altersgruppen zeigte sich zu allen Messzeitpunkten (initial  $p = 0,02117$ ; nach 1 Jahr  $p = 0,02233$ ; nach 2 Jahren  $p = 0,01903$ ; nach 5 Jahren  $p = 0,01717$ ).

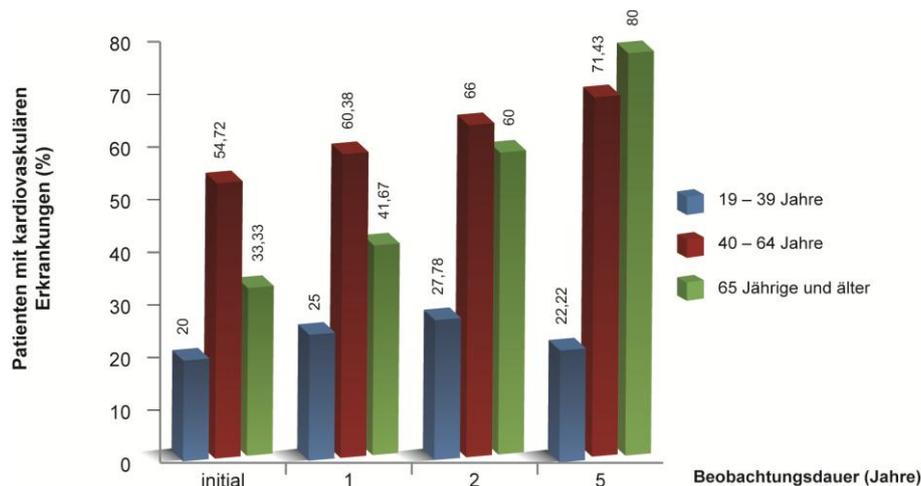


Abb. 11: zeitliche Entwicklung von kardiovaskulären Erkrankungen je Altersgruppe in Prozent über 5 Jahre (Pearson-Chi-Quadrat-Test)

Eine signifikante Geschlechts- oder Spenderorganabhängigkeit ließ sich nicht nachweisen (exakter Fisher-Test).

### 3.2.3 Koronare Herzkrankheit (KHK)

Bei 7 der 49 Patienten (14,29%) mit Beobachtungszeitraum von mindestens 5 Jahren bestand bereits initial eine koronare Herzkrankheit (KHK). Drei Neuerkrankungen lagen zwischen den Messzeitpunkten 2 und 5 Jahren (s. folg. Tab. 11 und Abb. 12). Die Zunahme war mit  $p = 0,02929$  statistisch signifikant. Jedoch ließ sich keine signifikante Zunahme zwischen den einzelnen Messzeitpunkten feststellen, daher liegt diese a. e. zwischen den Zeitpunkten initial und 5 Jahren (Post-Hoc-Test: größte Rangsummendifferenz). Bei den 14 Patienten mit Beobachtungsdauer von 10 Jahren lag der Anteil der Patienten mit KHK nach 10 Jahren bei 21,43%.

Friedman ANOVA $\chi^2$ (N = 49, FG = 3) = 9,000000 p = 0,02929				
	Mittl. Rang	Rangsumme	Mittelw.	Stdabw.
<b>KHK (ja/nein) initial</b>	2,469388	121,0000	0,142857	0,353553
<b>KHK (ja/nein) 1 Jahr</b>	2,469388	121,0000	0,142857	0,353553
<b>KHK (ja/nein) 2 Jahre</b>	2,469388	121,0000	0,142857	0,353553
<b>KHK (ja/nein) 5 Jahre</b>	2,591837	127,0000	0,204082	0,407206

Tab. 11: Entwicklung der KHK bei Patienten mit 5 Jahren Beobachtungsdauer

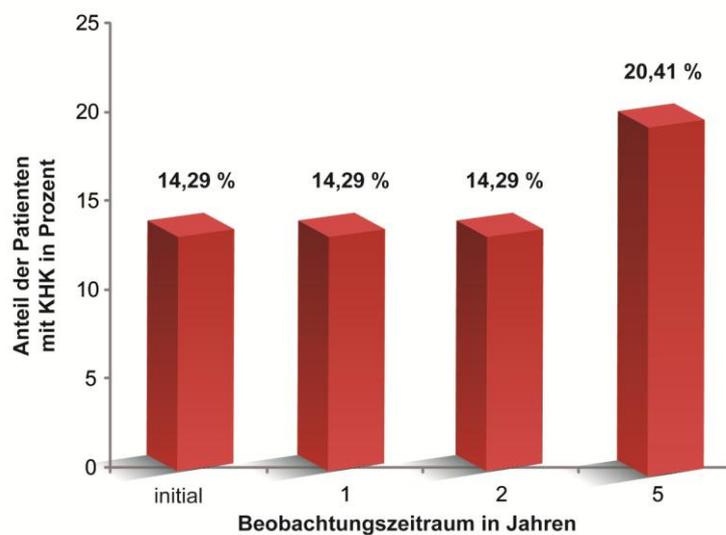


Abb. 12: zeitliche Entwicklung der KHK in Prozent über 5 Jahre (Friedman-ANOVA- $\chi^2$ -Test,  $p = 0,02929$ )

Der Großteil der Patienten mit KHK gehörte mit initial 25% zu 40% nach 5 Jahren der Altersgruppe der  $\geq 65$ -Jährigen an. Bei den 19–39-Jährigen trat kein Fall von KHK in den 5 Jahren auf, auch bestand kein Fall von KHK bereits zuvor. Bei den Patienten zwischen 40–64-Jahren lag der initiale Anteil an Patienten mit bestehender KHK bei 16,98% und stieg nach 5 Jahren auf 22,86% (s. Abb. 13 auf der folgenden Seite). Es ließ sich jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen innerhalb eines Messzeitpunktes statistisch beweisen.

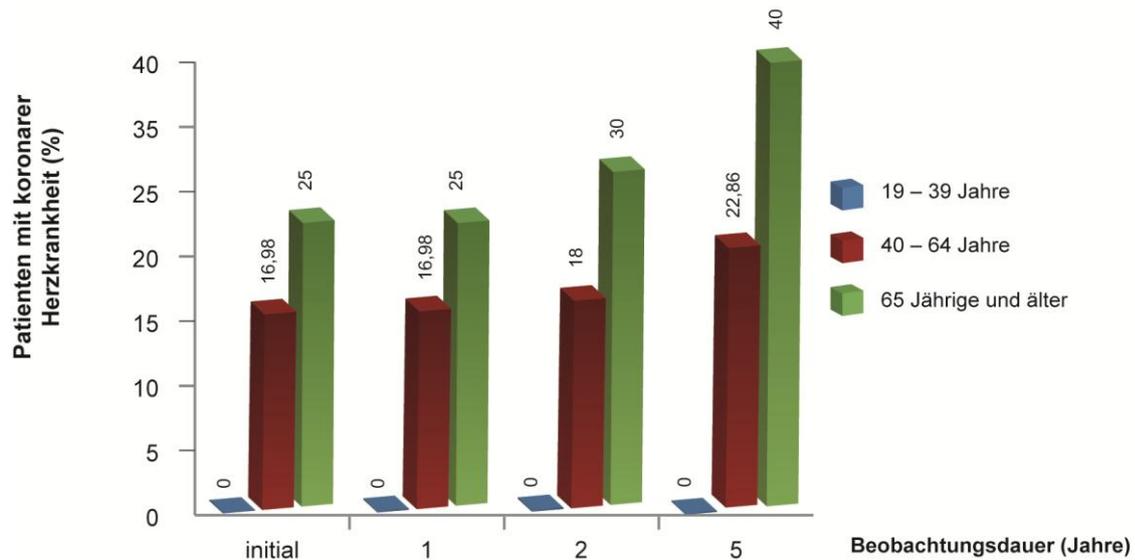


Abb. 13: zeitliche Entwicklung der koronaren Herzkrankheit je Altergruppe in Prozent über 5 Jahre (Pearson-Chi-Quadrat-Test)

Eine signifikante Geschlechtsabhängigkeit ließ sich statistisch ebenso wenig nachweisen wie eine Spenderorganabhängigkeit (exakter Fisher-Test).

### 3.2.4 Hypercholesterinämie

Es zeigte sich eine statistisch signifikante Zunahme der Hypercholesterinämierate im Beobachtungszeitraum bis 5 Jahre (s. Abb. 14 auf der folgenden Seite). Der Anteil der betroffenen Patienten stieg kontinuierlich von 50% auf 68,5% an. Insgesamt ist ein statistisch signifikanter Einfluss der Zeit auf die Hypercholesterinämieentwicklung vorhanden ( $p = 0,02239$ ; s. Kopf der folgenden Tab. 12). Ein eindeutiger Unterschied zwischen zwei aufeinanderfolgenden Messzeitpunkten war nicht nachzuweisen (Post-Hoc-Test).

Friedman ANOVA $\chi^2$ (N = 48, FG = 3) = 9,590164 p = 0,02239				
	Mittl. Rang	Rangsumme	Mittelw.	Stdabw.
Hypercholesterinämie initial	2,260417	108,5000	0,500000	0,505291
Hypercholesterinämie 1 Jahr	2,510417	120,5000	0,625000	0,489246
Hypercholesterinämie 2 Jahre	2,593750	124,5000	0,666667	0,476393
Hypercholesterinämie 5 Jahre	2,635417	126,5000	0,687500	0,468417

Tab. 12: Entwicklung der Hypercholesterinämie bei Patienten mit 5 Jahren Beobachtungsdauer

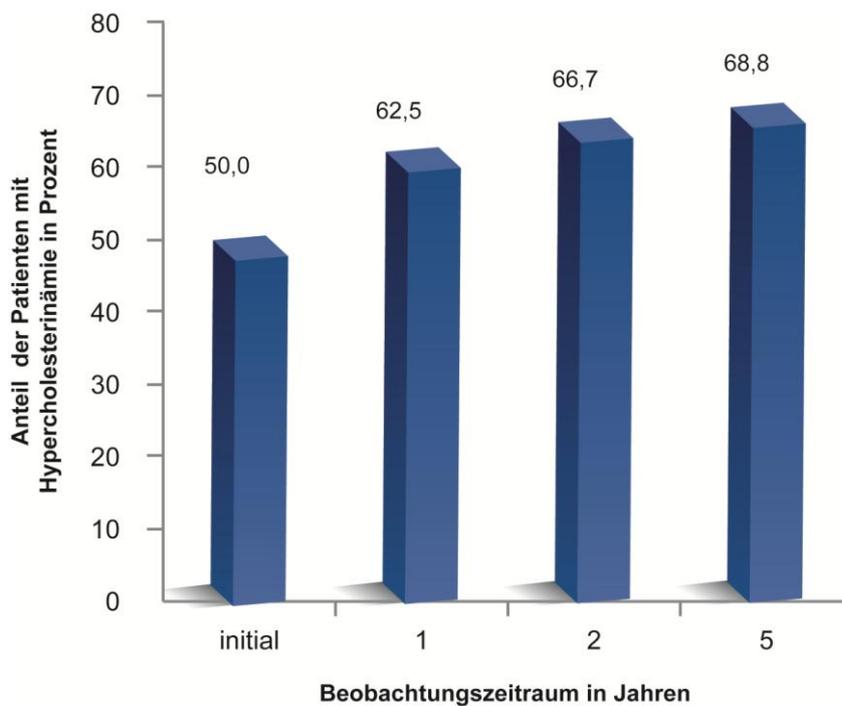


Abb. 14: zeitliche Entwicklung einer Hypercholesterinämie in Prozent über 5 Jahre (Friedman-ANOVA- $\chi^2$ -Test,  $p = 0,02239$ )

Zur Untersuchung des Alterseinflusses wurde der Anteil der Patienten mit bestehender Hypercholesterinämie zu den verschiedenen Messzeitpunkten zwischen den Altersgruppen verglichen.

Die folgende Abb. 15 zeigt den Anteil der Patienten mit initialer Hypercholesterinämie in den drei Altersgruppen. Der Anteil ist in der Gruppe der 40–64-Jährigen mit 66,0% deutlich höher als

in den beiden anderen Gruppen mit 35% bzw. 41,7% ( $p = 0,03494$ ). Nach 5 Jahren ist er in dieser Gruppe mit 80% noch deutlicher gestiegen und weiterhin deutlich höher als in den anderen beiden Gruppen ( $p = 0,0270$ ).

Auch in der Gruppe der  $\geq 65$ -Jährigen lässt sich ein stetiger Anstieg der Anzahl der Patienten mit Hypercholesterinämie nachweisen, von initial 41,67% auf 60%. In der Gruppe der 19–39-jährigen zeigt sich, nach Anstieg von 44,44% nach 2 Jahren, ein Rückgang zum Messzeitpunkt 5 Jahre auf 33,33%.

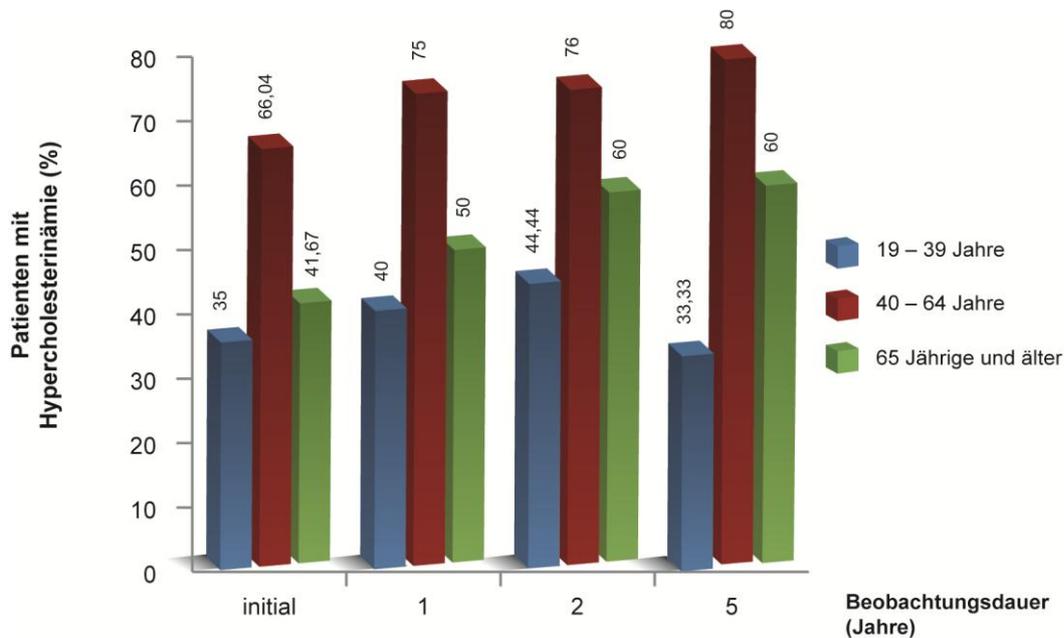


Abb. 15: Anteil der Patienten mit Hypercholesterinämie je Altersgruppe in Prozent über die Zeit (Pearson-Chi-Quadrat-Test)

Es ließen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der Hypercholesterinämiehäufigkeit zwischen den Geschlechtern feststellen. Auch eine eventuelle Abhängigkeit der Hypercholesterinämierate vom Spenderorgan ließ sich nicht beweisen (exakter Fisher-Test, alle  $p > 0,05$ ).

### 3.2.5 Hypertonie

Bezüglich der Hypertonie zeigte sich keinerlei signifikante Pro- oder Regredienz über die Zeit. Der Anteil der Hypertoniker betrug initial 95,3% und blieb über den gesamten Zeitraum relativ konstant. Nach 1 und 2 Jahren betrug er jeweils 97,7% und nach 5 Jahren 95,3%, s. folgende Tab. 13 und Abb. 16:

Friedman ANOVA $\chi^2$ (N = 43, FG = 4) = 3,000000 $p = 0,55783$				
	Mittl. Rang	Rangumme	Mittelw.	Stdabw.
<b>Hypertonie vorher</b>	3,023256	130,0000	0,976744	0,152499
<b>Hypertonie initial</b>	2,965116	127,5000	0,953488	0,213083
<b>Hypertonie 1 Jahr</b>	3,023256	130,0000	0,976744	0,152499
<b>Hypertonie 2 Jahre</b>	3,023256	130,0000	0,976744	0,152499
<b>Hypertonie 5 Jahre</b>	2,965116	127,5000	0,953488	0,213083

Tab. 13: Anteil der Patienten mit Hypertonie zu den einzelnen Messzeitpunkten

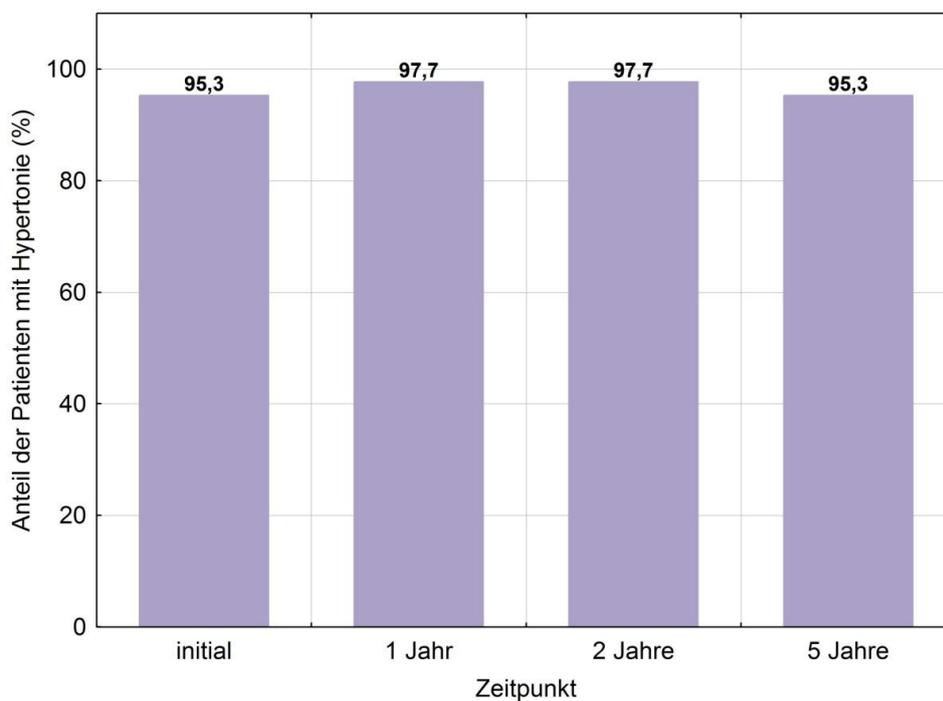


Abb. 16: Anteil der Patienten mit Hypertonie zu den einzelnen Messzeitpunkten (Friedman-ANOVA- $\chi^2$ ,  $p > 0,05$ )

Der Anteil der Hypertoniker betrug in allen drei Altersgruppen über 90%. Ein statistisch signifikanter Unterschied war nicht gegeben (Pearson-Chi-Quadrat-Test, alle  $p > 0,05$ ).

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Geschlechtern sowie zwischen Lebend- und Leichenorgan waren ebenfalls nicht nachweisbar (exakter Fisher-Test, alle  $p > 0,05$ ).

### 3.2.6 Diabetes mellitus

Auch bei der Entwicklung eines Diabetes mellitus (D. m.) zeigte sich keinerlei signifikante Veränderung über die Zeit. Der Anteil der Diabetiker betrug initial 10,2% und blieb über den gesamten Zeitraum relativ konstant (s. Mittelwerte Tab. 14). Nach 5 Jahren betrug er 12,2% (s. Abb. 17 auf der folgenden Seite). Die leichte Zunahme resultiert aus Fällen von Posttransplantationsdiabetes mellitus (PTDM).

Friedman ANOVA Chi <sup>2</sup> (N = 49, FG = 4) = ,9230769 p = 0,92123				
	Mittl. Rang	Rangsumme	Mittelw.	Stdabw.
<b>Diabetes mellitus vorher</b>	3,020408	148,0000	0,122449	0,331201
<b>Diabetes mellitus initial</b>	2,969388	145,5000	0,102041	0,305839
<b>Diabetes mellitus 1 Jahr</b>	2,969388	145,5000	0,102041	0,305839
<b>Diabetes mellitus 2 Jahre</b>	3,020408	148,0000	0,122449	0,331201
<b>Diabetes mellitus 5 Jahre</b>	3,020408	148,0000	0,122449	0,331201

Tab. 14: Anteil der Patienten mit Diabetes mellitus zu den verschiedenen Messzeitpunkten

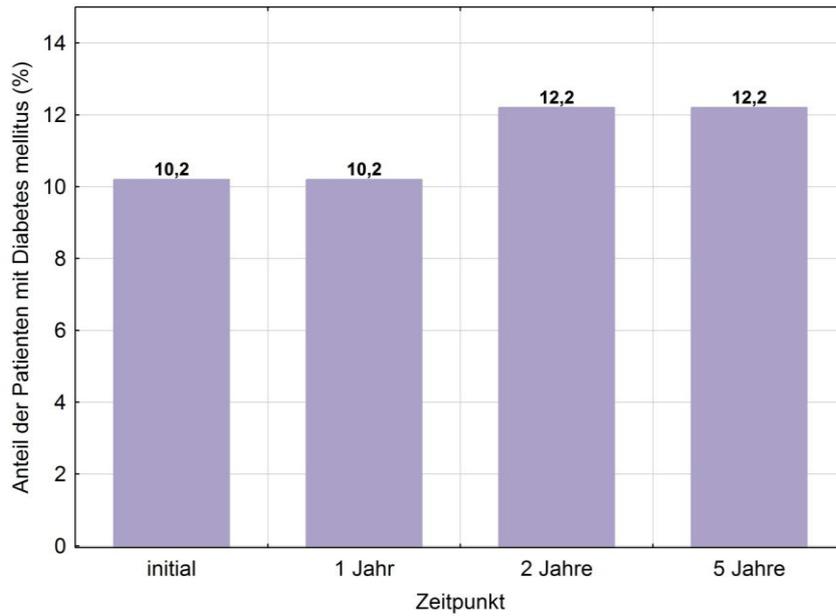


Abb. 17: Anteil der Patienten mit Diabetes mellitus zu den einzelnen Messzeitpunkten (Friedman-ANOVA-Chi<sup>2</sup>-Test,  $p > 0,05$ )

Der Anteil der Patienten mit bestehendem Diabetes mellitus zu Beobachtungsbeginn stieg in den drei Altersgruppen mit zunehmendem Alter von 0% auf 33,3% statistisch signifikant an, s. Abb. 18 (Pearson- Chi- Quadrat- Test,  $p = 0,03436$ ).

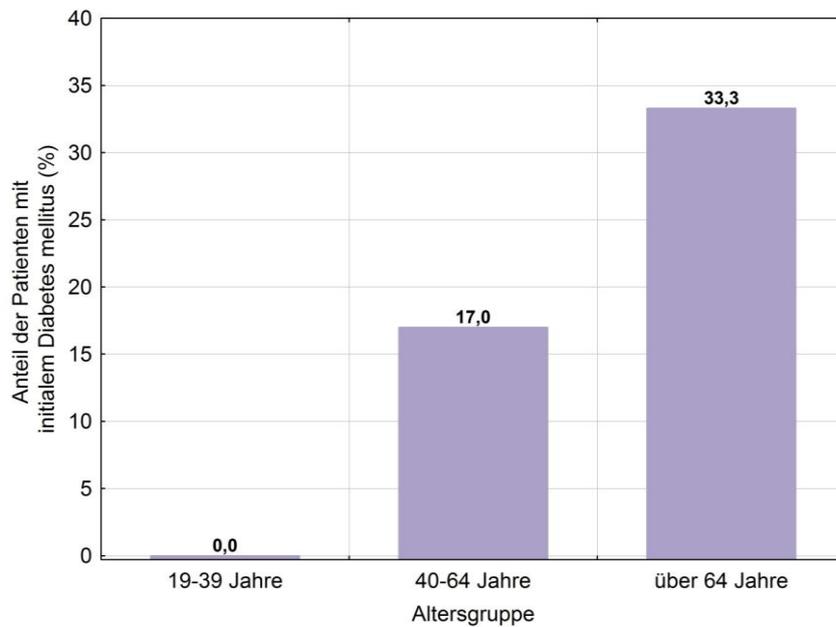


Abb. 18: Anteil der Patienten der verschiedenen Altersgruppen mit Diabetes mellitus zu Beobachtungsbeginn (Pearson-Chi-Quadrat-Test,  $p = 0,03436$ )

Zu den übrigen Messzeitpunkten zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den verschiedenen Altersgruppen.

Auch bezüglich eines Diabetes mellitus waren statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Geschlechtern bzw. zwischen Patienten, welche ein Lebend- oder Leichentransplantat erhalten hatten, in unserem Patientenkollektiv nicht nachweisbar (exakter Fisher-Test, alle  $p > 0,05$ ).

### 3.3 Entwicklung der Transplantatfunktion in Abhängigkeit von Komorbiditäten

#### 3.3.1 Renale Anämie

Bei den Patienten mit schlechterer Transplantatfunktion fand sich ein höherer Anteil an Patienten mit renaler Anämie, s. Tab. 15 u. Abb. 19. Signifikant war dies zum Messzeitpunkt 1 Jahr: In der Gruppe ohne renale Anämie war die mittlere Transplantatfunktion nach KDOQI mit  $2,23 \pm 1,38$  Punkten besser als in der Gruppe mit renaler Anämie mit  $3,00 \pm 1,06$ ;  $p = 0,006451$ . Ein statistisch signifikanter Unterschied bestand ebenfalls bei den 49 Patienten mit Mindestbeobachtung von 5 Jahren. Auch hier war in der Patientengruppe ohne renale Anämie die mittlere Transplantatfunktion mit gemitteltem Stadium  $2,00 + 1,52$  nach KDOQI-Guidelines besser, als bei den Patienten mit renaler Anämie mit  $3,38 + 0,97$ ;  $p = 0,000734$ .

TP-Funktion zu den Messzeitpunkten	mit renaler Anämie	ohne renale Anämie
initial	$2,72 \pm 1,37$	$2,12 \pm 1,54$
1 Jahr	$3,00 \pm 1,06$	$2,23 \pm 1,38$
2 Jahre	$2,96 \pm 1,19$	$2,22 \pm 1,59$
5 Jahre	$3,38 \pm 0,97$	$2,00 \pm 1,52$
10 Jahre	$3,00 \pm 1,82$	$1,90 \pm 1,37$

Tab. 15: Transplantatfunktion bei Patienten mit/ohne renale Anämie über die Zeit

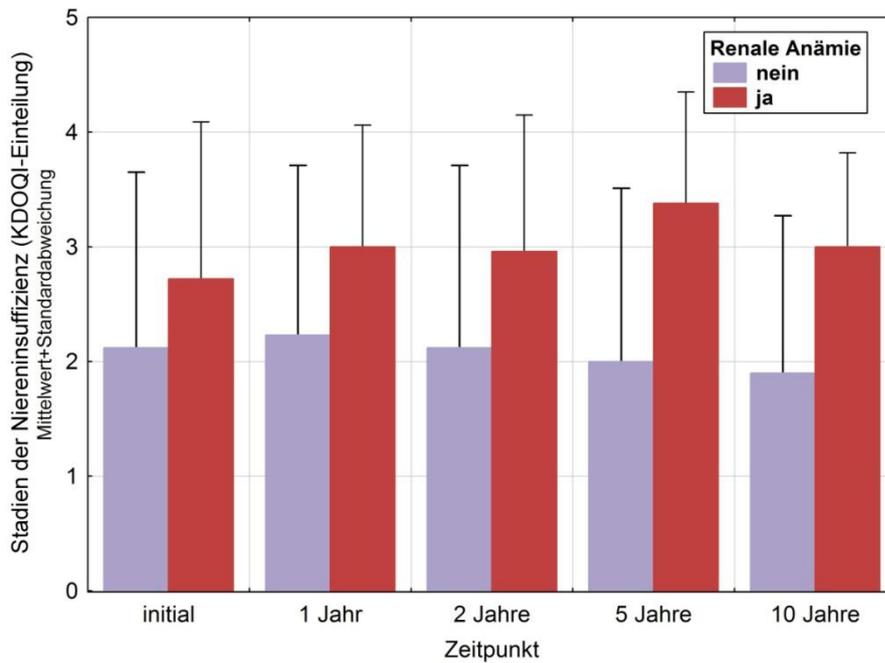


Abb. 19: Transplantatfunktion bei Patienten mit/ohne renale Anämie über die Zeit (Mann-Whitney U-Test)

### 3.3.2 Kardiovaskuläre Erkrankungen

Die folgende Tab. 16 zeigt die Mittelwerte und Standardabweichungen zu den einzelnen Messzeitpunkten:

TP-Funktion zu den Messzeitpunkten	mit kardiovaskulärer Erkrankung	ohne kardiovaskuläre Erkrankung
initial	2,49 ± 1,54	2,29 ± 1,46
1 Jahr	2,52 ± 1,25	2,53 ± 1,39
2 Jahre	2,52 ± 1,5	2,41 ± 1,52
5 Jahre	2,45 ± 1,5	2,83 ± 1,42
10 Jahre	2,60 ± 1,07	1,25 ± 1,50

Tab. 16: Transplantatfunktion bei Patienten mit und ohne kardiovaskulären Erkrankungen über die Zeit

Eine statistisch signifikant schlechtere oder bessere Transplantatfunktion bei Vorhandensein von kardiovaskulären Erkrankungen ließ sich nicht nachweisen (Mann-Whitney U-Test, alle  $p > 0,05$ ).

### 3.3.3 Koronare Herzkrankheit (KHK)

Auch bei separater Betrachtung der koronaren Herzkrankheit (KHK) zeigte sich in unserem Patientenkollektiv kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Transplantatfunktion zwischen Patienten mit und ohne vorhandener KHK (Mann-Whitney U-Test, alle  $p > 0,05$ ), s. Tab. 17.

Bei den Patienten mit einer Beobachtungsdauer von 10 Jahren ( $n = 14$ ) zeigten sich Unterschiede: die Patienten mit KHK ( $n = 3$ ) hatten eine schlechtere Transplantatfunktion als die Patienten ohne KHK ( $n = 11$ ), jedoch ließ sich ein Zusammenhang statistisch nicht beweisen.

TP-Funktion zu den Messzeitpunkten	mit KHK	ohne KHK
initial	2,00 ± 1,86	2,44 ± 1,42
1 Jahr	2,58 ± 1,31	2,52 ± 1,32
2 Jahre	2,17 ± 1,64	2,53 ± 1,48
5 Jahre	2,50 ± 1,84	2,62 ± 1,39
10 Jahre	3,33 ± 0,58	1,91 ± 1,30

Tab. 17: Transplantatfunktion bei Patienten mit/ohne KHK über die Zeit

### 3.3.4 Hypercholesterinämie

Bei Patienten, welche an einer Hypercholesterinämie litten, zeigte sich keine signifikante Verschlechterung oder Verbesserung der Transplantatfunktion (Mann-Whitney U-Test, alle  $p > 0,05$ ) im Vergleich zu Patienten ohne Hypercholesterinämie (s. Tab. 18).

TP-Funktion zu den Messzeitpunkten	mit Hypercholesterinämie	ohne Hypercholesterinämie
initial	2,40 ± 1,57	2,34 ± 1,4
1 Jahr	2,47 ± 1,37	2,71 ± 1,16
2 Jahre	2,38 ± 1,56	2,65 ± 1,38
5 Jahre	2,47 ± 1,50	2,87 ± 1,41
10 Jahre	2,30 ± 1,34	2,00 ± 1,41

Tab. 18: Transplantatfunktion bei Patienten mit und ohne Hypercholesterinämie über die Zeit

### 3.3.5 Hypertonie

Im Mittel war die Transplantatfunktion initial in der Gruppe ohne Hypertonie mit  $2,4 \pm 1,5$  Punkten geringfügig schlechter als in der Gruppe der Patienten mit Hypertonie ( $1,5 \pm 1,6$  Punkte). Der Unterschied war allerdings nicht statistisch signifikant (Mann-Whitney U-Test,  $p = 0,188545$ ). Nach 2 Jahren war die Transplantatfunktion in der Gruppe ohne Hypertonie signifikant besser ( $1,3 \pm 1,6$ ) als in der Gruppe mit Hypertonie ( $2,6 \pm 1,5$ ),  $p = 0,053153$ . Auch nach 5 Jahren bestand weiterhin ein Unterschied (keine Hypertonie:  $1,3 \pm 1,5$ ; Hypertonie:  $2,7 \pm 1,4$ ), welcher jedoch mit  $p = 0,063754$  statistisch nicht signifikant war. Bei den Patienten mit mindestens 10 Jahren Beobachtungszeit stellte sich das Ergebnis ähnlich dar (ohne Hypertonie  $1,5 \pm 2,1$ ; mit Hypertonie  $2,3 \pm 1,2$ ), jedoch ließ sich auch hier keine Signifikanz nachweisen, s. Tab. 19 und Abb. 20 auf der folgenden Seite.

TP-Funktion zu den Messzeitpunkten	mit Hypertonie	ohne Hypertonie
initial	$2,44 \pm 1,47$	$1,50 \pm 1,64$
1 Jahr	$2,58 \pm 1,30$	$2,00 \pm 1,41$
2 Jahre	$2,59 \pm 1,45$	$1,29 \pm 1,60$
5 Jahre	$2,71 \pm 1,42$	$1,25 \pm 1,50$
10 Jahre	$2,33 \pm 1,23$	$1,50 \pm 2,12$

Tab. 19: Transplantatfunktion bei Patienten mit/ohne Hypertonie über die Zeit

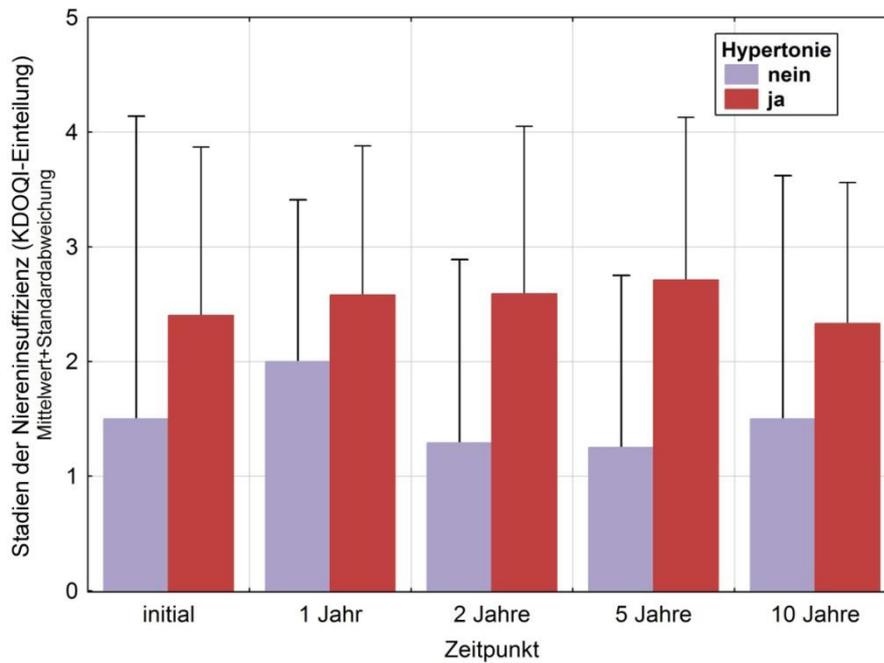


Abb. 20: Transplantatfunktion bei Patienten mit/ohne Hypertonie über die Zeit (Mann-Whitney U- Test)

### 3.3.6 Diabetes mellitus

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Transplantatfunktion bei Vorhandensein eines Diabetes mellitus (D. m.) zu den verschiedenen Messzeitpunkten. Zum Messzeitpunkt 10 Jahre ist die Transplantatfunktion der Patienten mit D. m. zwar deutlich schlechter als die der Patienten ohne D. m. (s. Tab. 20), jedoch ließ sich ein Zusammenhang statistisch nicht beweisen (Mann-Whitney U-Test).

TP-Funktion zu den Messzeitpunkten	mit Diabetes mellitus	ohne Diabetes mellitus
initial	2,46 ± 1,76	2,36 ± 1,45
1 Jahr	2,57 ± 1,50	2,52 ± 1,29
2 Jahre	2,29 ± 1,82	2,52 ± 1,44
5 Jahre	2,17 ± 1,72	2,65 ± 1,45
10 Jahre	3,00 ± 0,00	2,08 ± 1,38

Tab. 20: Transplantatfunktion bei Patienten mit/ohne Diabetes mellitus über die Zeit

### 3.4 Tumorentwicklung

#### 3.4.1 Tumore insgesamt

Für die 49 Patienten mit Nachbeobachtung von mindestens 5 Jahren ergab sich eine Steigerung der Tumorzahl von durchschnittlich 0 auf  $0,16 \pm 0,37$  (=16,33%). Diese Entwicklung war mit  $p = 0,00082$  statistisch signifikant. Zwischen den aufeinanderfolgenden einzelnen Messzeitpunkten war kein signifikanter Anstieg zu verzeichnen (Post-Hoc-Test). Nach 1 Jahr hatten im Mittel 4,09%, nach 2 Jahren 6,12% der Patienten Tumore entwickelt (s. folg. Tab. 21 und Abb. 21). Es handelte sich überwiegend um Hauttumore, aber auch um ein hochmalignes Non-Hodgkin-Lymphom (Burkitt-Lymphom) i. S. e. Posttransplantations-Lymphoproliferativen Erkrankung, ein Schilddrüsentumor, ein Prostatacarcinom, ein Falxmeningeom sowie ein Bronchialcarcinom.

Friedman ANOVA $\chi^2$ (N = 49, FG = 3) = 16,68000 p = 0,00082				
	Mittl. Rang	Rangsumme	Mittelw.	Stdabw.
<b>Tumore initial</b>	2,367347	116,0000	0,000000	
<b>Tumore 1 Jahr</b>	2,448980	120,0000	0,040816	0,199915
<b>Tumore 2 Jahr</b>	2,489796	122,0000	0,061224	0,242226
<b>Tumore 5 Jahr</b>	2,693878	132,0000	0,163265	0,373438

Tab. 21: Entwicklung von Tumoren über die Zeit

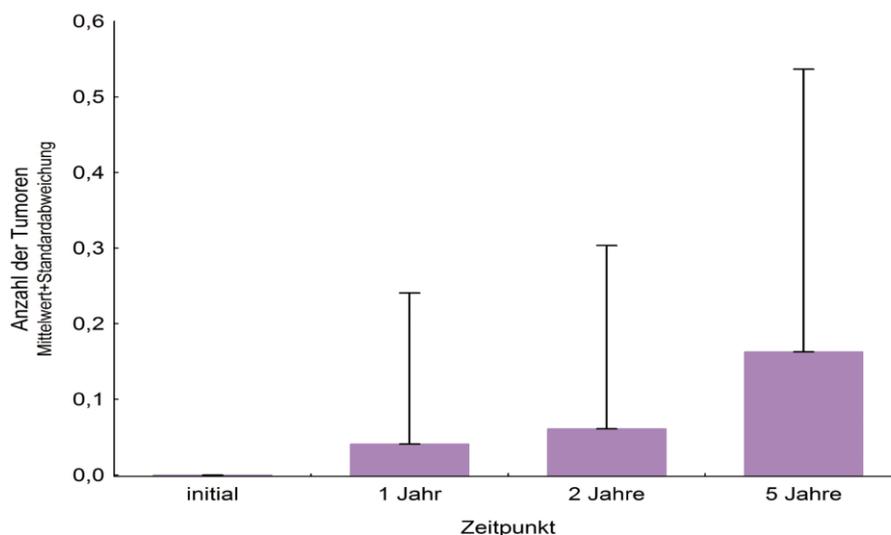


Abb. 21: Tumorentwicklung über 5 Jahre,  $p = 0,00082$  (Friedman ANOVA  $\chi^2$ - Test)

Bei der Untersuchung der unterschiedlichen Altersgruppen hinsichtlich einer Tumorentwicklung zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede (Kruskal-Wallis-Test, alle  $p > 0,05$ ), s. Abb. 22:

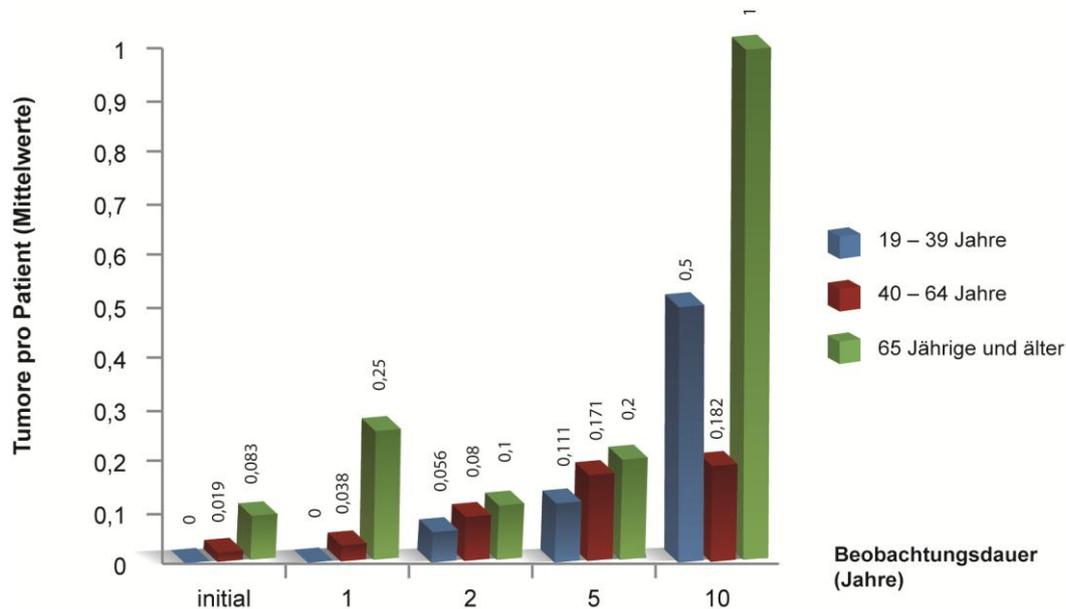


Abb. 22: zeitliche Entwicklung von Tumoren je Altersgruppe über 10 Jahre (Kruskal-Wallis-Test)

Auch ließ sich weder eine Geschlechtsabhängigkeit noch eine Abhängigkeit vom Spenderorgan (Mann-Whitney U-Test, alle  $p > 0,05$ ) nachweisen, s. Abb. 23 u. 24.

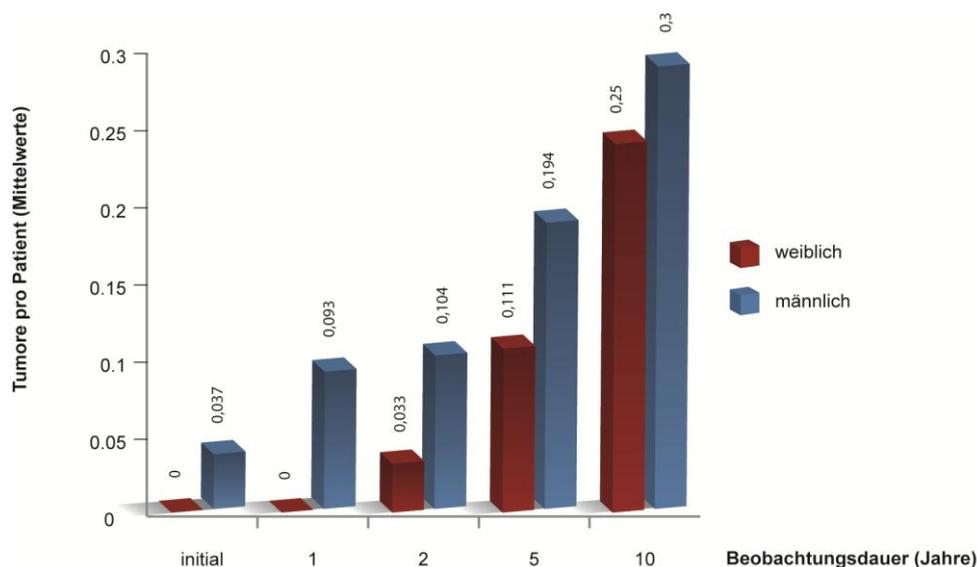


Abb. 23: zeitliche Entwicklung von Tumoren bei Männern und Frauen (Mann-Whitney U-Test)

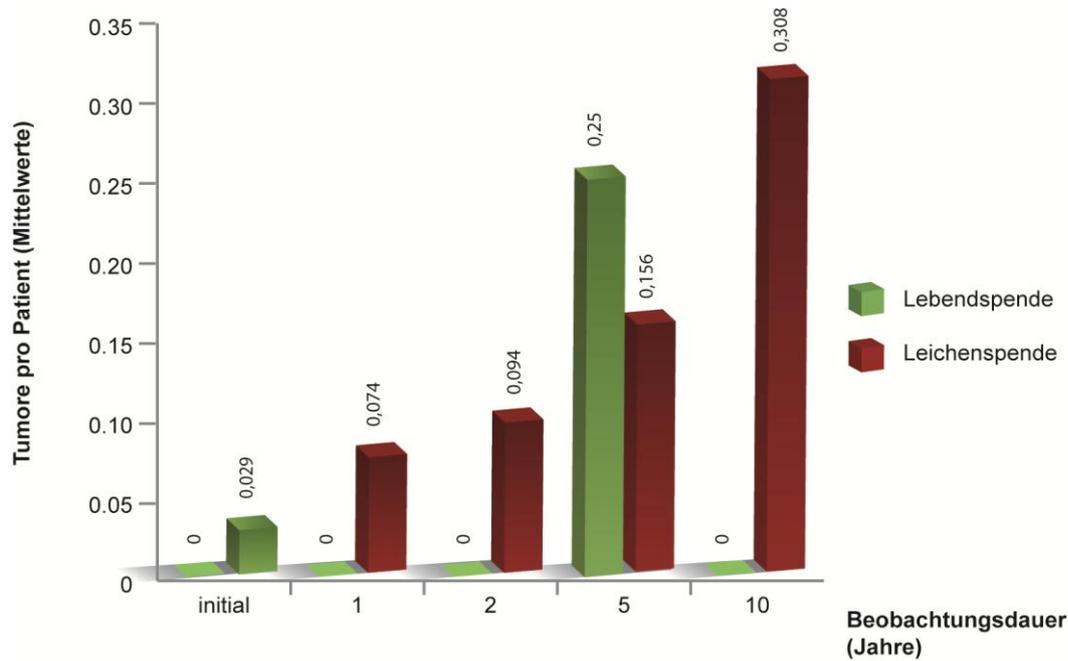


Abb. 24: zeitliche Entwicklung von Tumoren je Herkunft des Spendenpräparat (Mann-Whitney U-Test)

Bei der Untersuchung einer eventuellen Abhängigkeit der Tumorentwicklung von der immunsuppressiven Therapie konnten nur die Patienten inkludiert werden, bei denen es im Verlauf keine Änderungen in der Art der angewandten Immunsuppressiva gegeben hat. Es ließ sich keine Abhängigkeit von einer dualen oder triple-basierten immunsuppressiven Therapie feststellen (Mann-Whitney U-Test).

Eine vermutete Abhängigkeit der Tumorentwicklung von den Immunsuppressiva Ciclosporin A (CSA) oder Tacrolimus (TAC) ließ sich in unserem Patientenkollektiv ebenfalls nicht statistisch verifizieren (Mann-Whitney U-Test). Es zeigten sich zwar zu den einzelnen Messzeitpunkten Unterschiede, jedoch war ein kausaler Zusammenhang nicht beweisbar (s. auch Abb. 25 auf der folgenden Seite).

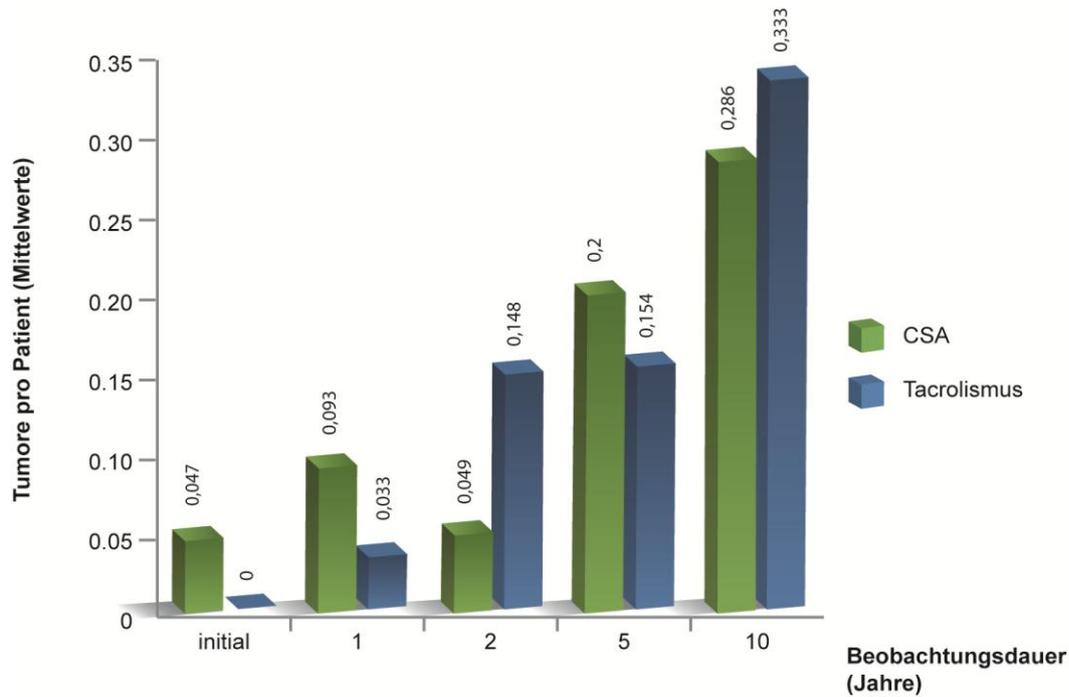


Abb. 25: zeitliche Entwicklung von Tumoren unter CSA- vs. Tacrolimustherapie (Mann-Whitney U- Test)

### 3.4.2 Hauttumore

Bei separater Betrachtung der Hauttumore zeigte sich eine signifikante Zunahme von initial 0 auf im Mittel 8,16% der Patienten nach 5 Jahren (Mittelwerte und Standardabweichung  $0,08 \pm 0,28$ ),  $p = 0,02929$ , s. folg. Tab. 22 und Abb. 26:

Friedman ANOVA  $\text{Chi}^2 (N = 49, \text{FG} = 3) = 9,000000$   $p = 0,02929$

	Mittl. Rang	Rangsumme	Mittelw.	Stdabw.
<b>Hauttumore initial</b>	2,438776	119,5000	0,000000	
<b>Hauttumore 1 Jahr</b>	2,479592	121,5000	0,020408	0,142857
<b>Hauttumore 2 Jahr</b>	2,479592	121,5000	0,020408	0,142857
<b>Hauttumore 5 Jahr</b>	2,602041	127,5000	0,081633	0,276642

Tab. 22: Entwicklung von Hauttumoren über die Zeit

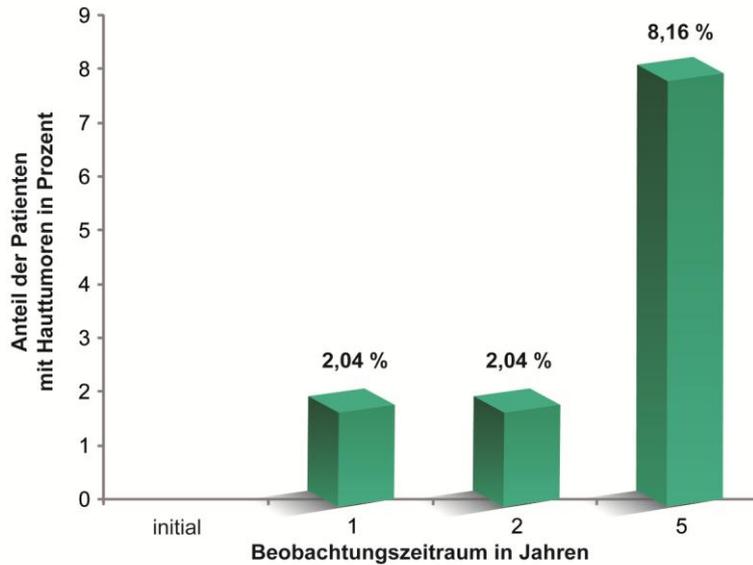


Abb. 26: zeitliche Entwicklung von Hauttumoren in Prozent über 5 Jahre,  $p = 0.02929$  (Friedman-ANOVA- $\chi^2$ -Test)

Zu allen Messzeitpunkten zeigte sich die größte Hauttumorfrequenz in der ältesten Patientengruppe ( $\geq 65$ -Jährige), s. Abb. 27.

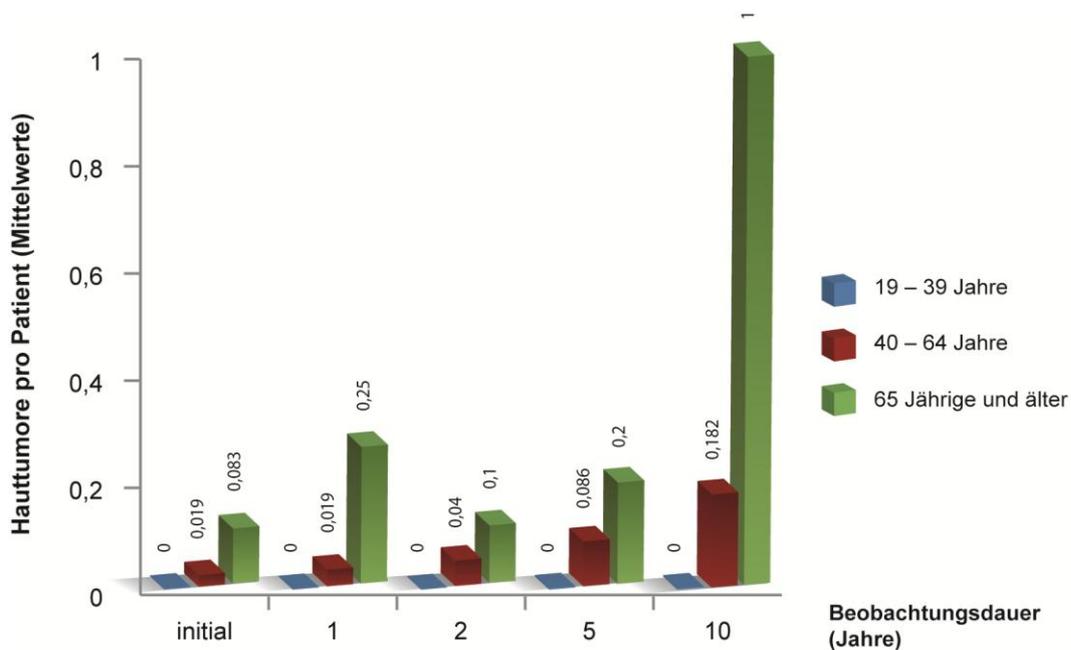


Abb. 27: Hauttumorentwicklung nach Altersgruppen (Kruskal-Wallis-Test)

Zum Messzeitpunkt 1 Jahr trat in der Gruppe der 19–39 Jährigen bei keinem Patienten eine Hauttumor Erkrankung auf. In der Gruppe der 40–64 Jährigen hatten 1,88% der Patienten einen Hauttumor entwickelt. In der Gruppe der 65 und Älteren waren 25% der Patienten betroffen. Zu diesem Messzeitpunkt zeigte sich mit zunehmendem Alter eine signifikant häufigere Hauttumentwicklung,  $p=0,0267$ . Zu den anderen Messzeitpunkten zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Es ließ sich keinerlei Geschlechts- oder Spenderorganabhängigkeit nachweisen (Mann-Whitney U-Test, alle  $p > 0,05$ ), s. Abb. 28 und 29.

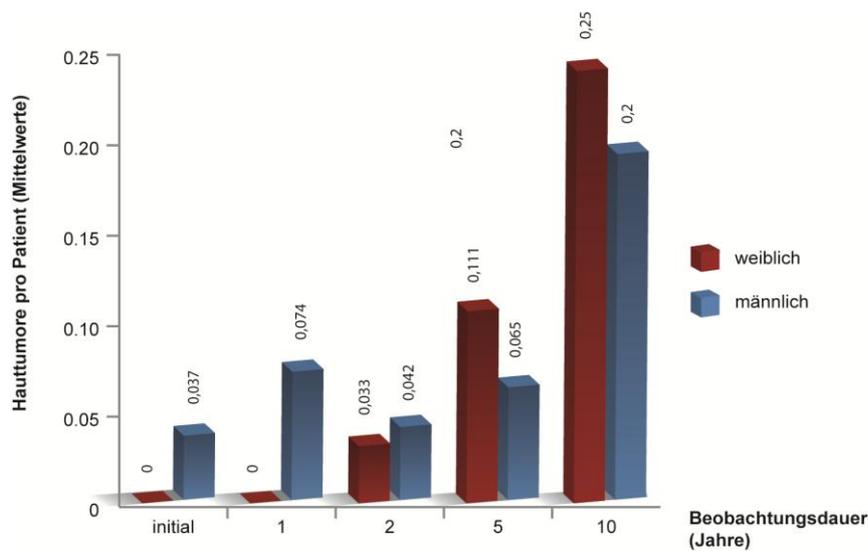


Abb. 28: zeitliche Entwicklung von Hauttumoren bei Männern und Frauen (Mann-Whitney U-Test)

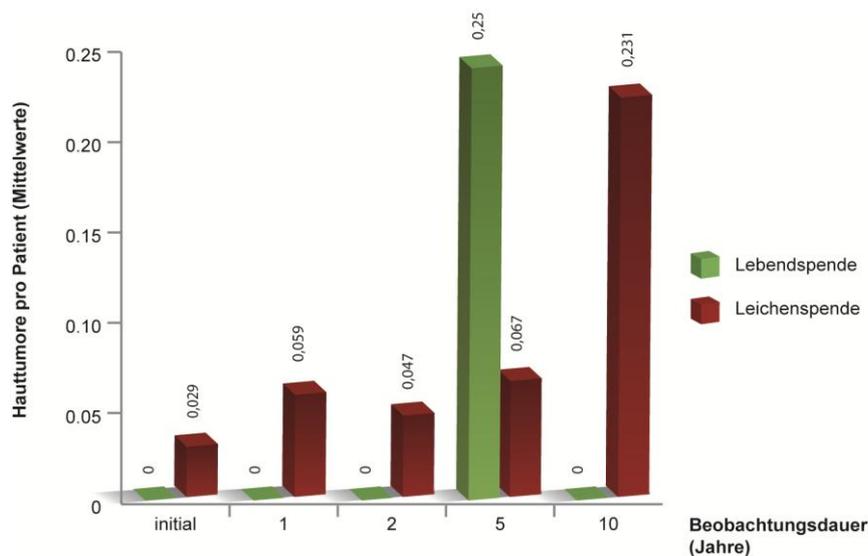


Abb. 29: zeitliche Entwicklung von Hauttumoren je Herkunft des Spendenpräparates (Mann-Whitney U-Test)

Ebenso wenig bestand eine Abhängigkeit der Hauttumorentwicklung von einer dualen oder triple-immunsuppressiven Therapie (Mann-Whitney U-Test).

Unter CSA-basierter immunsuppressiver Therapie stieg der prozentuale Anteil der Patienten, die eine Hauttumorerkrankung hatten, von 4,65% auf 28,57% nach 10 Jahren an. Unter der immunsuppressiven Therapie mit Tacrolimus stieg der Anteil nach 10 Jahren von 0% auf 16,67% an, s. Abb. 30. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Immunsuppressiva ließ sich nicht nachweisen,  $p > 0,05$  (Mann-Whitney U-Test).

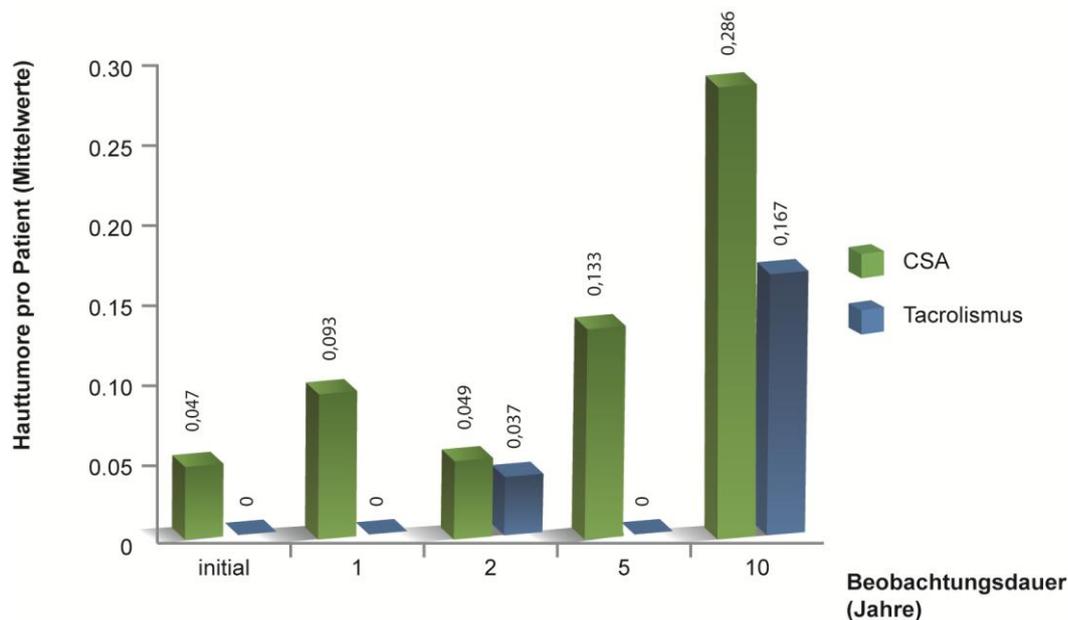


Abb. 30: zeitliche Entwicklung von Hauttumoren unter CSA vs. Tacrolimus basierter Immunsuppression (Mann-Whitney U-Test)

### 3.5 Infektionen

Durchschnittlich entfielen auf einen Patienten bei Beobachtungsstart 0,06 Infektionen bzw. 6% Patienten hatten je eine Infektion. Es handelte sich in der Hauptsache um Harnwegsinfekte, gastrointestinale Infekte und Bronchialinfekte, aber auch Reaktivierungen von CMV und Pneumonien. Im Falle von zwei gleichzeitig vorliegenden Infekten wurden diese nur einmal gewertet. Der höchste Anteil an Infektionen kam im ersten Messzeitraum vom Messzeitpunkt initial bis 1 Jahr vor. Hier kam es zu 73 Infektionen. 43 Patienten hatten keine Infektion, ein Patient hatte 5 Infektionen erlitten. Durchschnittlich entfielen 0,86 Infektionen auf einen Patienten (bzw. hatten 86% der Patienten je eine Infektion), s. Tab. 23 und Abb. 31.

Deskriptive Statistik						
	Gült. N	Mittelw.	Median	Minimum	Maximum	Stdabw.
Anzahl Infektionen gesamt	83	1,903614	1,000000	0,00	10,00000	2,255694
Anzahl Infektionen initial	85	0,058824	0,000000	0,00	2,00000	0,282545
Anzahl Infektionen 1 Jahr	85	0,858824	0,000000	0,00	5,00000	1,156276
Anzahl Infektionen 2 Jahre	78	0,423077	0,000000	0,00	3,00000	0,712034
Anzahl Infektionen 5 Jahre	49	0,979592	0,000000	0,00	5,00000	1,520551
Anzahl Infektionen 10 Jahre	14	1,285714	0,000000	0,00	7,00000	2,198901

Tab. 23: Häufigkeit von Infektionen pro Patient zu den einzelnen Messzeitpunkten

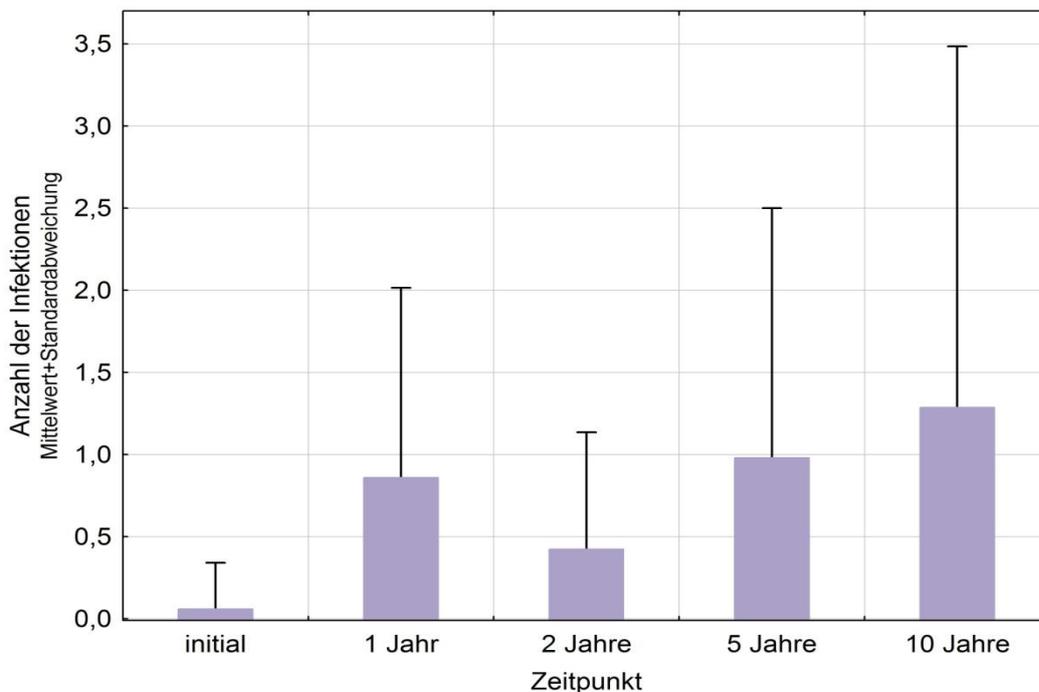


Abb. 31: Anteil der Infektionen pro Patient zu den einzelnen Messzeitpunkten (deskriptive Statistik)

Die Infektionsrate lag bei der Altersgruppe der 40–64-Jährigen mit durchschnittlich 2,13 Infektionen pro Patient höher als in den anderen beiden Altersgruppen mit 1,72 in der Gruppe der 19–39-Jährigen und 1,17 bei den  $\geq 65$ -Jährigen (s. Abb. 32), jedoch war der Unterschied nicht statistisch signifikant (Kruskal-Wallis-Test).

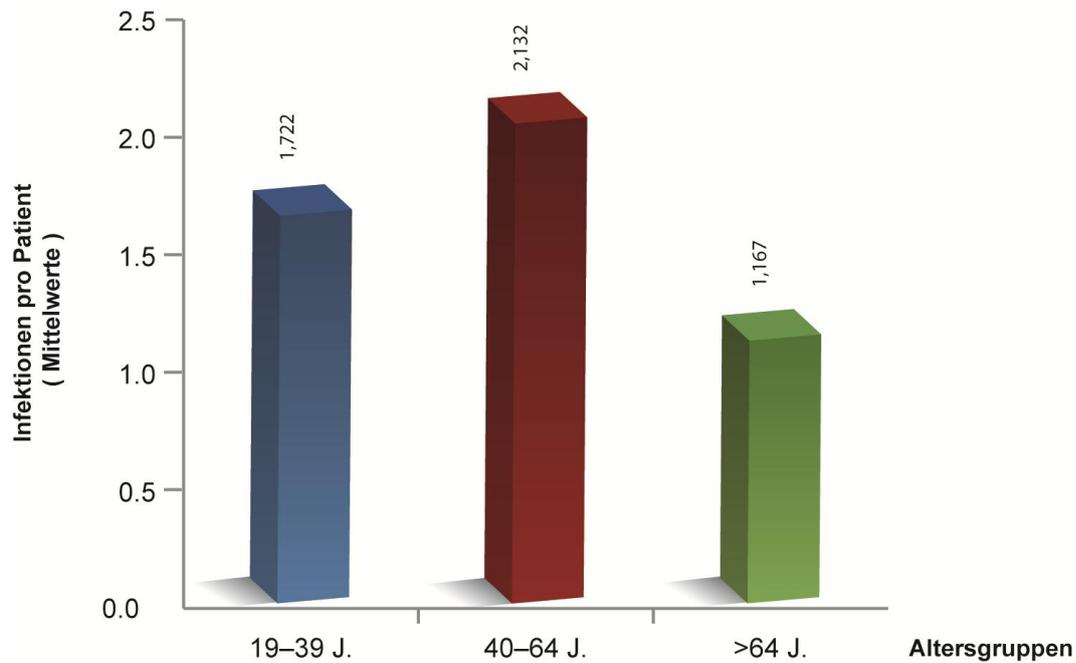


Abb. 32: durchschnittliche Anzahl der Infektionen pro Patient je Altersgruppe über den Messzeitraum von 10 Jahren (Kruskal-Wallis-Test)

Auch zu den einzelnen Messzeitpunkten ließ sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Altersgruppen bezüglich der Häufigkeit von Infektionen feststellen (Kruskal-Wallis-Test, alle  $p > 0,05$ ), s. auch Abb. 33. Zwar lag die Infektionsrate bei der jüngsten Patientengruppe zum Messzeitpunkt 10 Jahre deutlich höher, jedoch war das Ergebnis nicht signifikant.

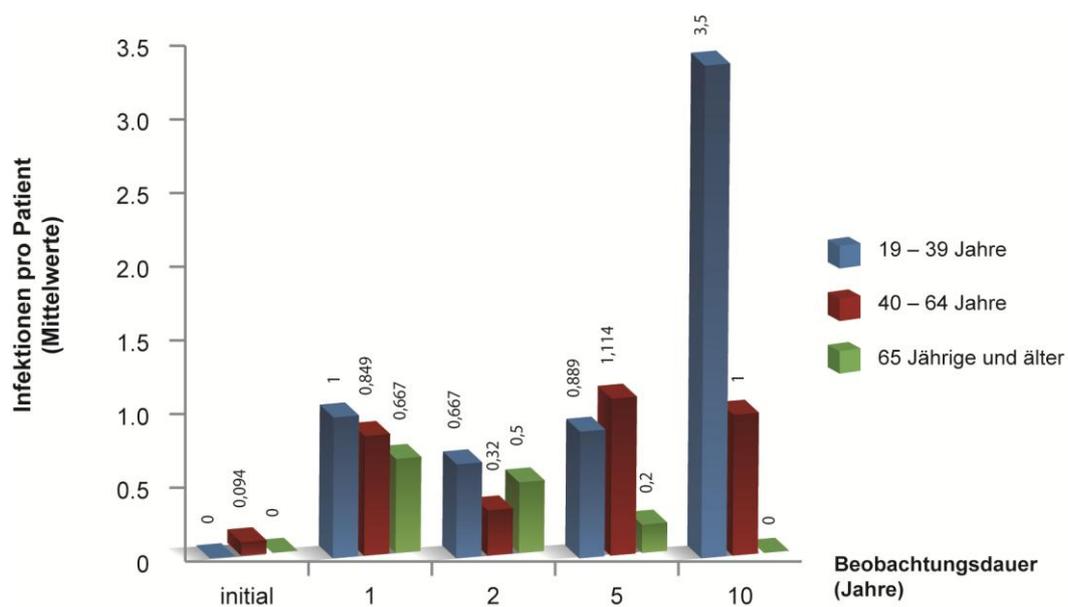


Abb. 33: zeitliche Entwicklung von Infektionen pro Patient und Altersgruppe (Kruskal-Wallis-Test)

Bei den Frauen zeigten sich insgesamt im Vergleich zu den Männern signifikant häufiger Infektionen (s. Abb. 34),  $p = 0,014356$  (Mann-Whitney U-Test). Insbesondere die Harnwegsinfekte waren hier deutlich häufiger.

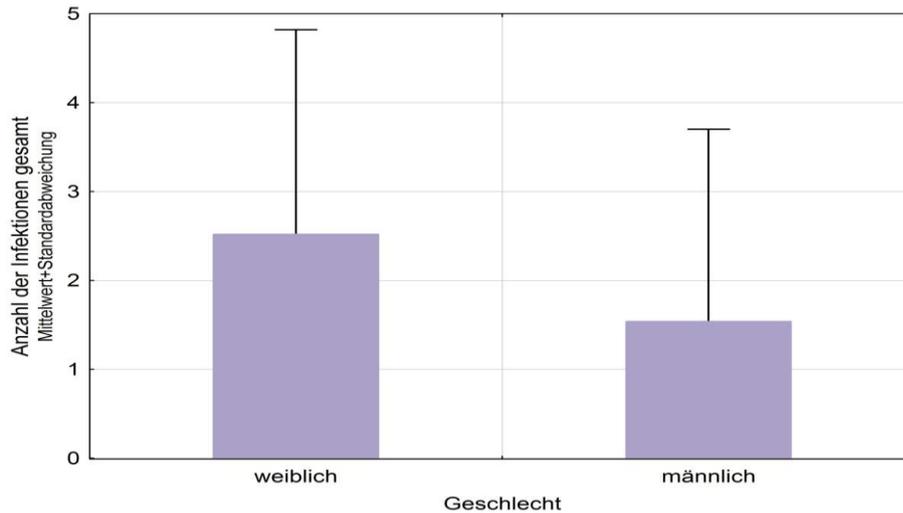


Abb. 34: durchschnittliche Anzahl der Infektionen pro Patient/in über 10 Jahre (Mann-Whitney U-Test)

Auf eine Patientin entfielen durchschnittlich 2,52 Infektionen im gesamten Messzeitraum, während auf einen Patienten lediglich 1,54 Infektionen entfielen. Zu den einzelnen Messzeitpunkten verteilten sich die durchschnittlichen Infektionen pro Patient/in wie folgt (Abb. 35):

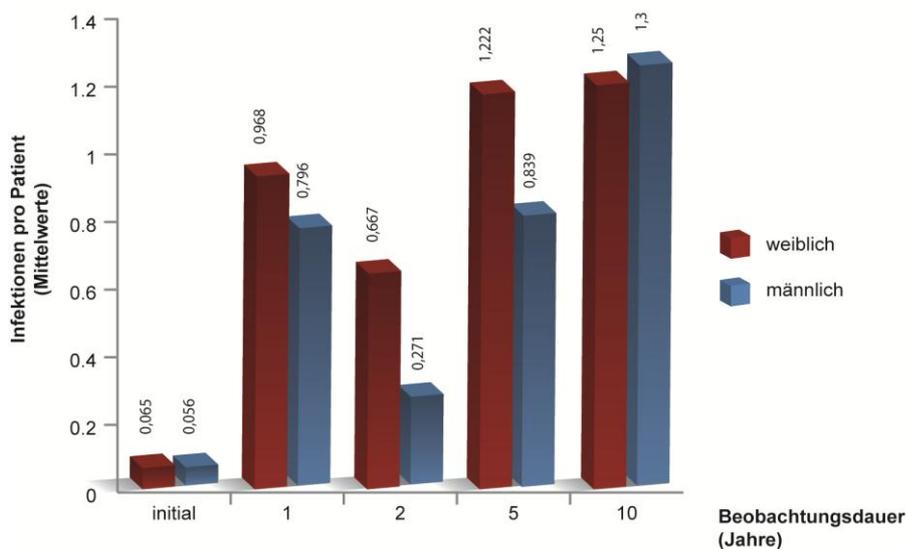


Abb. 35: zeitliche Entwicklung von Infektionen pro Patient/in (Mann-Whitney U-Test)

Es zeigte sich insgesamt eine höhere Infektionshäufigkeit bei den Patienten, welche ein Leichentransplantat erhalten hatten, s. Abb. 36. Dieser Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant (Mann-Whitney U-Test, alle  $p > 0,05$ ).

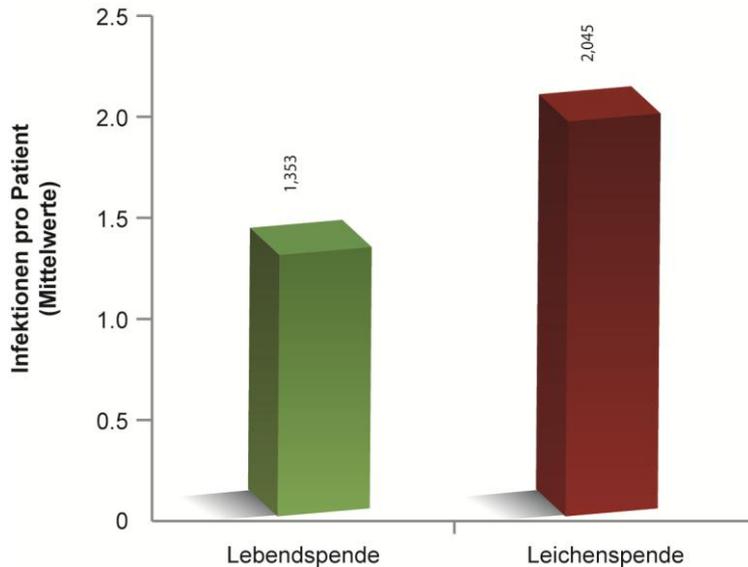


Abb. 36: Anteil an Infektionen pro Patient je nach Spendenorgan gesamt (Mann-Whitney U-Test)

In Abb. 37 auf der folgenden Seite zeigt sich zu den einzelnen Messzeitpunkten ein relativ ausgeglichenes Bild. Nur ein Patient mit Lebendspende ist zum Messzeitpunkt 10 Jahre noch im Patientenkollektiv vertreten, 13 Patienten haben ein Leichentransplantat. Aufgrund der kleinen Fallzahl der Lebendspendeorgane ist die Infektionshäufigkeit zum Messzeitpunkt 10 Jahre statistisch nicht auswertbar.

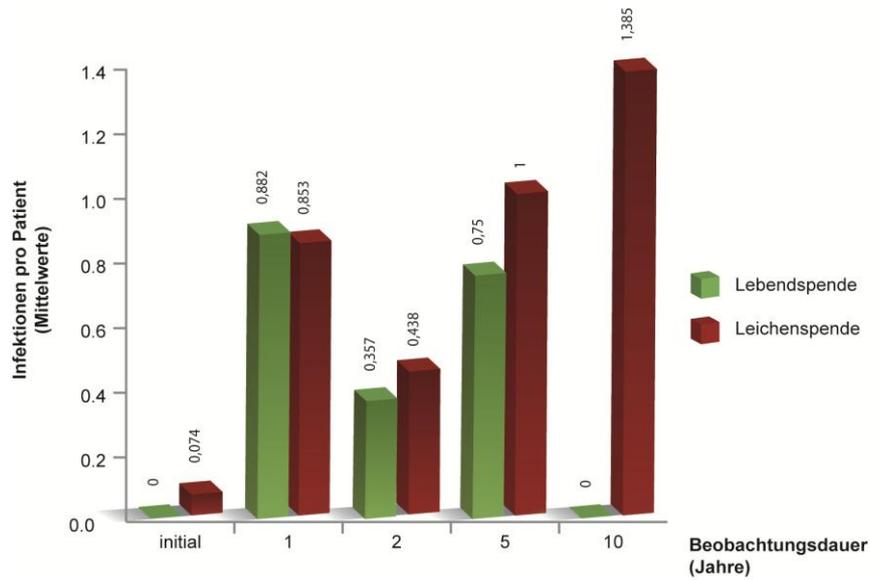


Abb. 37: Anteil an Infektionen pro Patient und Spendenorganart zu den einzelnen Messzeitpunkten (Mann-Whitney U-Test)

Auch hinsichtlich der Immunsuppression (Ciclosporin A (CSA) vs. Tacrolimus (TAC)) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Häufigkeit von Infektionen. Zum Messzeitpunkt 10 Jahre zeigte sich ein deutlich höherer Anteil an Infektionen unter TAC-Therapie, s. Abb. 38. 7 Patienten erhielten CSA, 6 Patienten Tacrolimus.

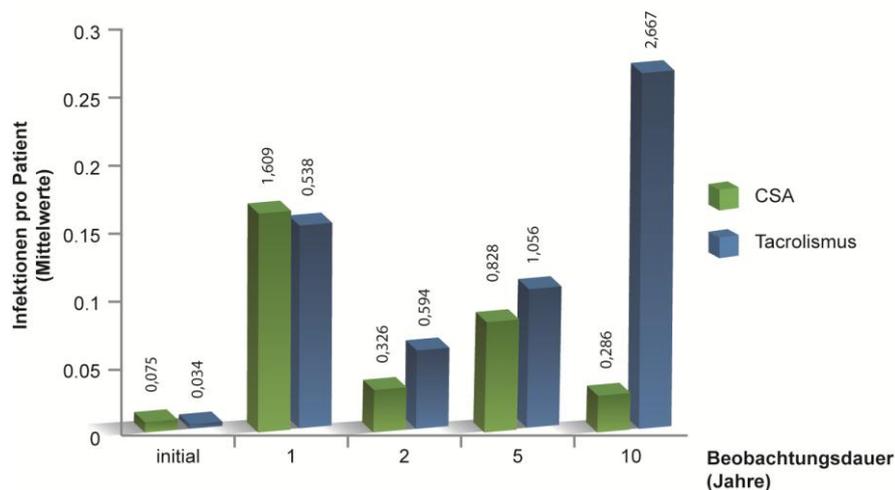


Abb. 38: zeitliche Entwicklung von Infektionen unter CSA vs. Tacrolimus basierter Immunsuppression (Mann-Whitney U-Test)

### 3.6 Biopsien/TP-Versagen

#### 3.6.1 Biopsien

Die folgende Tab. 24 zeigt die deskriptiven Kenngrößen sowie die Häufigkeitsverteilungen der Biopsien zu den verschiedenen Zeitpunkten pro Patient:

Deskriptive Statistik						
	Gült. N	Mittelw.	Median	Minimum	Maximum	Stdabw.
<b>Anzahl Biopsien gesamt</b>	85	0,376471	0,00	0,00	3,000000	0,635769
<b>Anzahl Biopsien initial</b>	85	0,035294	0,00	0,00	1,000000	0,185617
<b>Anzahl Biopsien 1 Jahr</b>	85	0,164706	0,00	0,00	1,000000	0,373116
<b>Anzahl Biopsien 2 Jahre</b>	76	0,118421	0,00	0,00	2,000000	0,363945
<b>Anzahl Biopsien 5 Jahre</b>	49	0,102041	0,00	0,00	2,000000	0,367701
<b>Anzahl Biopsien 10 Jahre</b>	14	0,142857	0,00	0,00	1,000000	0,363137

Tab. 24: durchschnittliche Anzahl an Biopsien pro Patient und Messzeitpunkt

Der Grund für die Biopsien war jeweils eine Transplantatfunktionsverschlechterung unklarer Genese. Die meisten Biopsien wurden im 1. Messzeitraum zwischen initialem Behandlungskontakt und 1 Jahr notwendig.

Abb. 39 zeigt die durchschnittliche Anzahl der Biopsien pro Patient und Messzeitpunkt, Abb. 40 die genaue Anzahl der Biopsien pro Patient. Bereits zum initialen Messzeitpunkt hatten 3,53% der Patienten eine Biopsie durch das behandelnde Transplantationszentrum erhalten (drei Patienten). Nach einjähriger Betreuung in unserer Ambulanz war bei 14 Patienten eine Biopsie erforderlich geworden, was 16,47% aller Patienten entsprach.

Zum Messzeitpunkt 2 Jahre hatten 7 Patienten eine Biopsie erhalten, ein Patient benötigte zwei Biopsien in diesem Messzeitraum, durchschnittlich wurde bei 11,84% aller Patienten eine Biopsie durchgeführt. Zum Messzeitpunkt 5 Jahre war bei 3 Patienten eine Biopsie notwendig geworden, bei einem Patient zwei Biopsien.

Durchschnittlich entfielen auf einen Patienten 0,102 Biopsien (bzw. ca. 10% aller Patienten hatten je eine Biopsie). Schließlich hatten 2 Patienten im Messzeitraum  $\geq 10$  Jahre jeweils eine Biopsie erhalten, dem entsprachen 14,29% (s. Abb. 39).

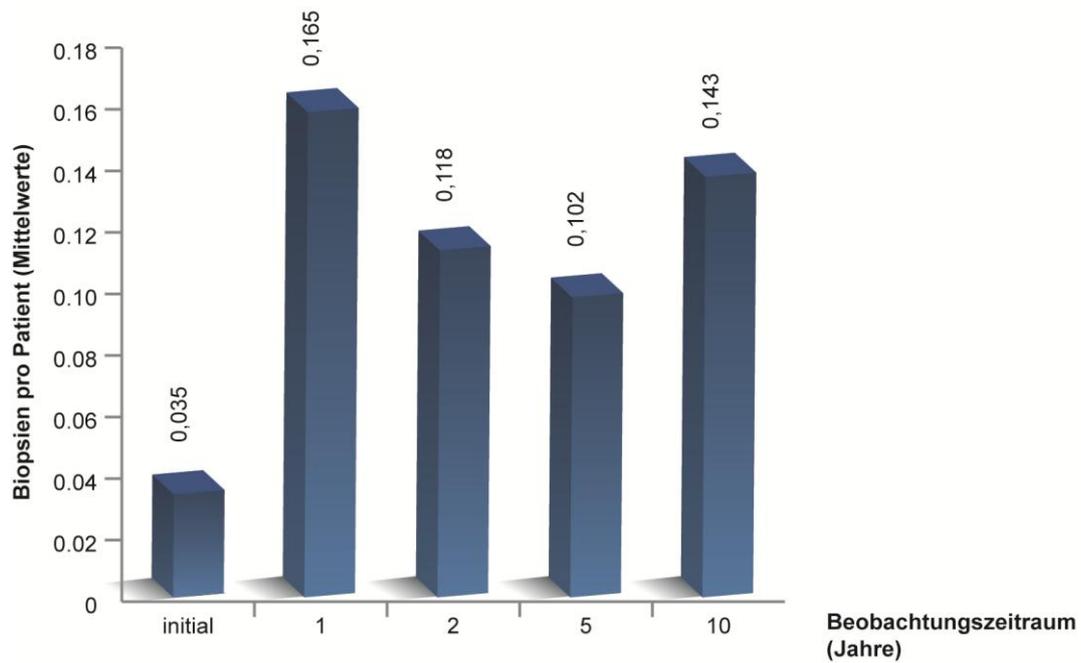


Abb. 39: durchschnittliche Biopsiehäufigkeit pro Patient zu den einzelnen Messzeitpunkten (deskriptive Statistik)

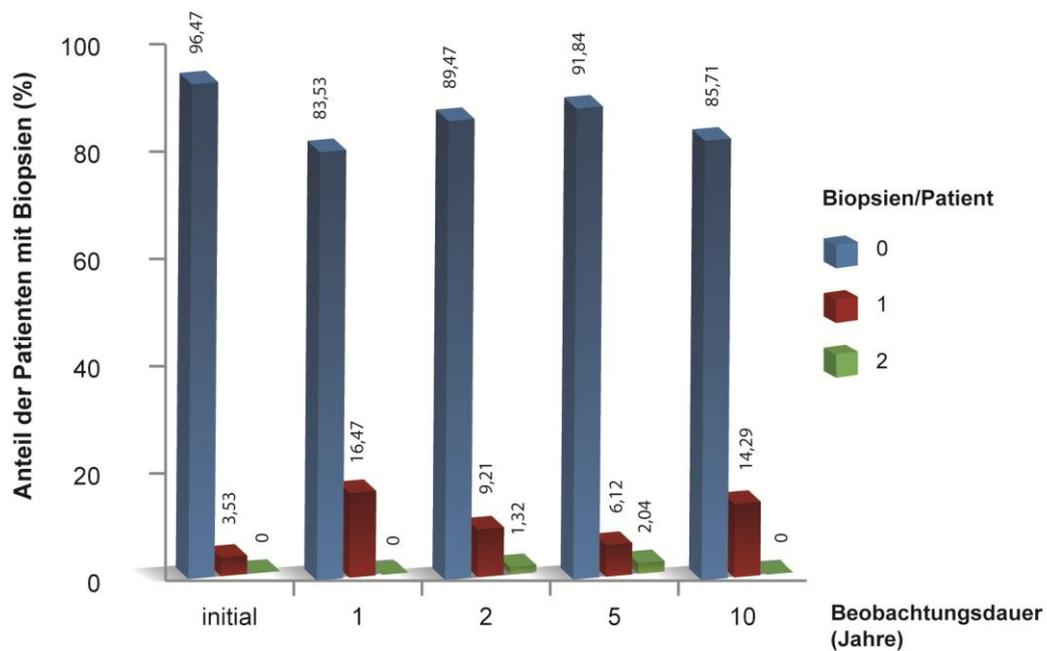


Abb. 40: Anteil der Patienten mit 0, 1 oder 2 Biopsien zu den verschiedenen Messzeitpunkten in Prozent (deskriptive Statistik)

Wir untersuchten, ob ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den drei Altersgruppen hinsichtlich der Anzahl der Biopsien zu den einzelnen Messzeitpunkten nachzuweisen sei. Dies war für die Zeitpunkte 1 Jahr ( $p = 0,0331$ ) und 5 Jahre ( $p = 0,0032$ ) gegeben. Für beide Zeitpunkte waren für die jüngeren Patienten die im Mittel meisten Biopsien dokumentiert, für die im mittleren Alter dagegen die im Mittel wenigsten Biopsien (s. Abb. 41 und 42).

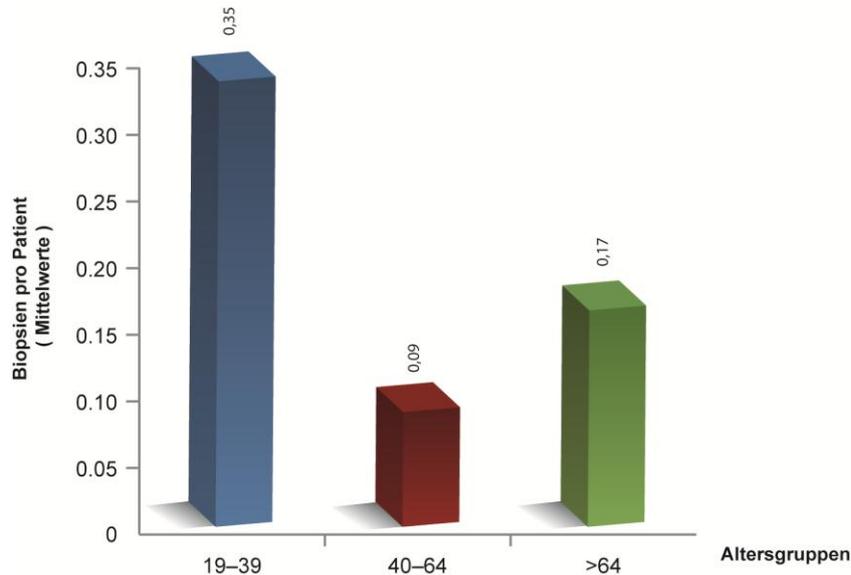


Abb. 41: Anzahl an Biopsien pro Patient der jeweiligen Altersgruppe nach 1 Jahr,  $p = 0,0331$  (Kruskal-Wallis Test)

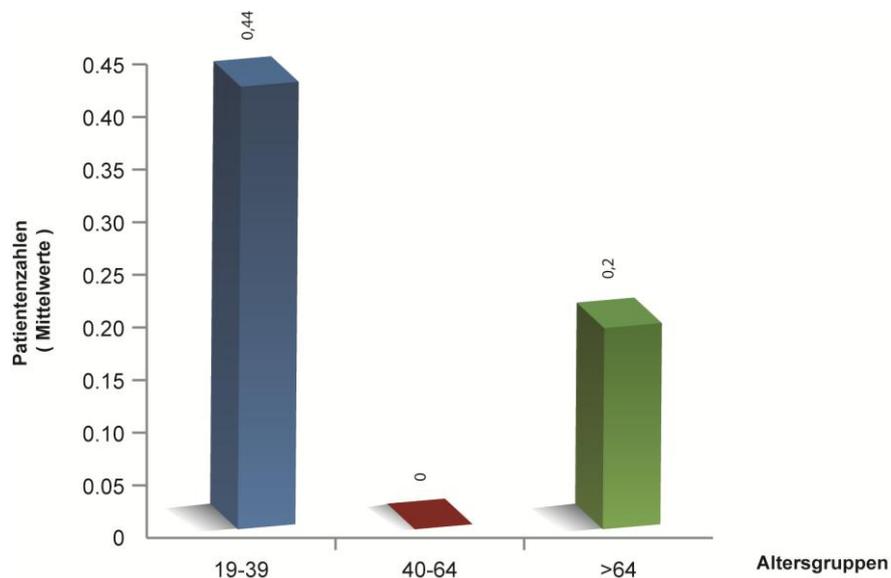


Abb. 42: Anzahl an Biopsien pro Patient der jeweiligen Altersgruppe nach 5 Jahren,  $p = 0,0032$  (Kruskal-Wallis Test)

Bezüglich der Gesamtzahl der Biopsien lässt sich eine Tendenz zu häufigeren Biopsien in der Gruppe der 19–39 jährigen annehmen,  $p = 0,075$ . Die wenigsten Biopsien wurden auch hier bei den 40–64-Jährigen notwendig, s. Abb. 43 (Kruskal-Wallis-Test):

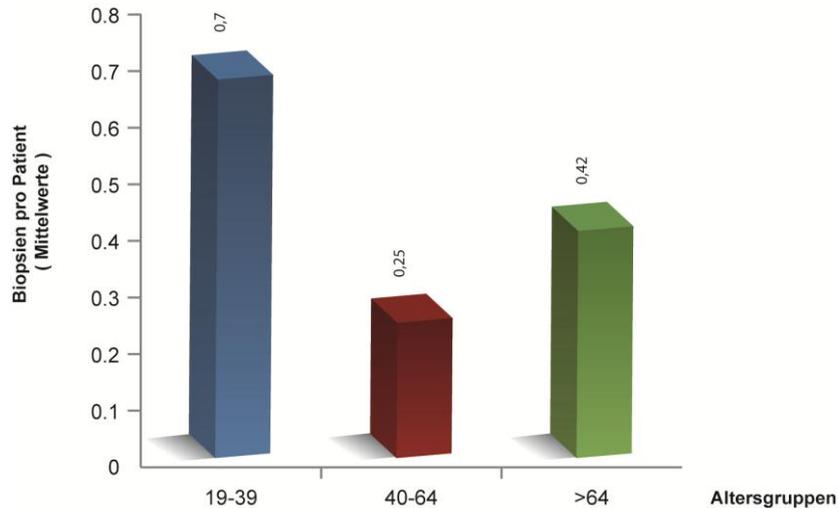


Abb. 43: Anzahl an Biopsien pro Patient der jeweiligen Altersgruppe insgesamt,  $p = 0,075$  (Kruskal-Wallis Test)

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Geschlechtern oder zwischen der Art des Spenderorgans waren nicht gegeben (Mann-Whitney U-Test, alle  $p > 0,05$ ).

Wir führten einen Vergleich zwischen den je zwei Immunsuppressiva CSA und Tacrolimus zu den einzelnen Messzeitpunkten durch. Statistisch signifikante Unterschiede waren jedoch nicht nachzuweisen (Mann-Whitney U-Test, alle  $p > 0,05$ ) s. folg. Abb. 44:

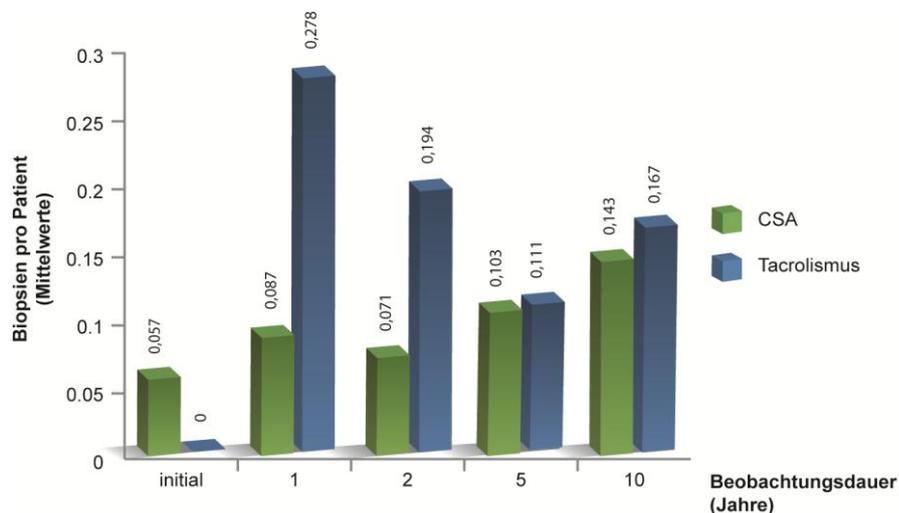


Abb. 44: Biopsien pro Patient unter CSA vs. Tacrolimustherapie im Beobachtungszeitraum (Mann-Whitney U-Test)

### 3.6.2 Terminale Transplantatniereninsuffizienz

8 Patienten wurden erneut dialysepflichtig. 2 davon im Messzeitraum >2 - <5 Jahre (von n = 51, = 3,92% (1 w, 1 m)), beide hatten eine Lebendspende erhalten. 5 Patienten, alle mit Leichenspendeorgan, erlitten im Messzeitraum > 5 - < 10 Jahre eine terminale Transplantatniereninsuffizienz, dem entspricht 26,32% (n = 19, 1 w, 4 m).

### 3.7 Medikamentöse Therapien

#### 3.7.1 Hypertoniemedikation: Rückgang/Progression

Bei den verschriebenen Antihypertensiva handelte es sich um  $\beta$ -Blocker, ACE-Hemmer, AT I-Rezeptorantagonisten,  $\alpha$ 2-Rezeptoragonisten, Calciumantagonisten und Diuretika.

Tab. 25 a und b zeigen die deskriptiven Kenngrößen der Anzahl der verordneten antihypertensiven Medikamente zu den verschiedenen Messzeitpunkten:

Deskriptive Statistik								
	Anteil d. Pat. (%) / Anzahl d. Hypertoniemedikamente							
	0	1	2	3	4	5	6	7
<b>initial</b>	8,33	15,48	32,14	20,24	21,43	2,38	0	0
<b>1 Jahr</b>	9,41	7,06	35,29	22,35	21,18	3,53	0	1,18
<b>2 Jahre</b>	11,54	7,69	32,05	21,80	20,51	5,13	0	1,28
<b>5 Jahre</b>	8,16	14,29	18,37	26,53	16,33	12,24	0	4,08
<b>10 Jahre</b>	14,29	14,29	35,71	14,29	7,14	7,14	7,14	0

Tab. 25 a: Häufigkeiten der verordneten Antihypertensiva in Prozent über die Zeit

Initial lag nur bei 8,33% aller Patienten keine oder keine behandlungsbedürftige Hypertonie vor. Nach 10 Jahren lag dieser Anteil bei 14,29%.

Deskriptive Statistik						
	Anzahl der benötigten RR-Medikamente					
	Gült. N	Mittelw.	Median	Minimum	Maximum	Stdabw.
<b>initial</b>	84	2,380952	2,000000	0,000000	5,000000	1,279164
<b>1 Jahr</b>	85	2,552941	2,000000	0,000000	7,000000	1,358447
<b>2 Jahre</b>	78	2,538462	2,000000	0,000000	7,000000	1,447724
<b>5 Jahre</b>	49	2,857143	3,000000	0,000000	7,000000	1,683251
<b>10 Jahre</b>	14	2,357143	2,000000	0,000000	6,000000	1,736803

Tab. 25 b: Mittelwerte der verordneten Antihypertensiva pro Patient über die Zeit

Initial entfielen auf einen Patienten durchschnittlich 2,38 antihypertensive Medikamente. Wie aus Tabelle 25 b hervorgeht, änderte sich dies über 10 Jahre kaum.

In der Nachbeobachtungszeit zeigte sich bei vielen Patienten eine deutliche Rückläufigkeit bezüglich der benötigten Antihypertensiva, s. Abb. 45.

16,7% der Patienten (14 von 84) wiesen nach einem Jahr, 24,4 % (19 von 78) nach 2 Jahren und jeweils rund 1/3 nach 5 (34,7%) bzw. 10 Jahren (35,4%) einen Rückgang der antihypertensiven Medikamentenanzahl auf.

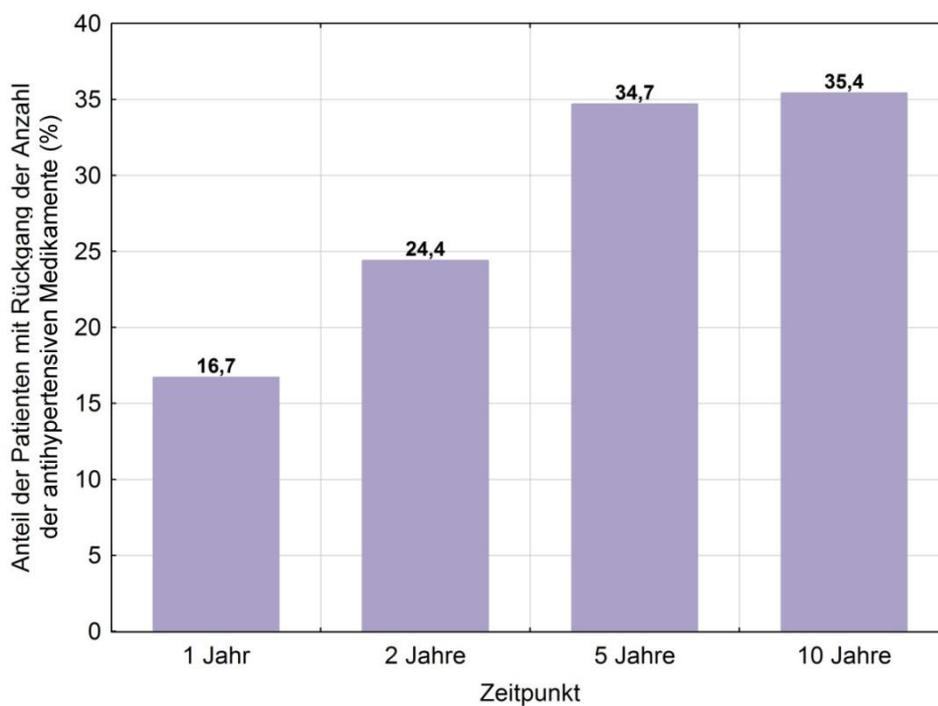


Abb. 45: Anteil der Patienten mit Rückgang der benötigten Antihypertensiva über die Zeit (deskriptive Statistik)

Der Anteil der Patienten mit einem Rückgang der RR-Medikamentenzahl 1 Jahr nach der Transplantation nahm mit zunehmendem Alter ab (s. Abb. 46). In der Altersgruppe der 19–39-Jährigen betrug er 20,0%, in der Gruppe der 40–64-Jährigen 16,98% und in der Gruppe der ≥65-Jährigen 9,09%. Allerdings reichte die Stichprobengröße für den Nachweis der statistischen Signifikanz dieser Entwicklung nicht aus (Pearson Chi-Quadrat-Test,  $p = 0,73406$ ).

Auch zu den anderen Messzeitpunkten zeigte sich der Rückgang der Medikamentenanzahl in der jüngsten Gruppe stets am deutlichsten, allerdings auch hier ohne aufgrund der Stichprobengröße signifikant zu werden.

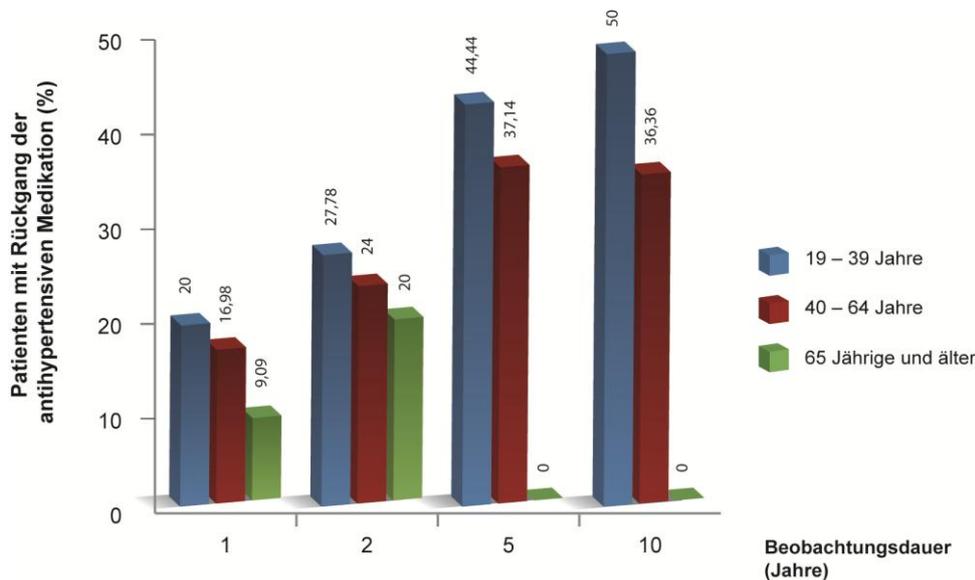


Abb. 46: durchschnittlicher Rückgang der Antihypertensiva pro Altersgruppe (Pearson Chi-Quadrat-Test)

Abb. 47 (auf der folgenden Seite) beschreibt den Rückgang der verordneten antihypertensiven Medikamente zu den verschiedenen Messzeitpunkten bei den weiblichen und männlichen Patienten. Der Anteil der weiblichen Patienten mit einem Rückgang der antihypertensiven Medikation lag mit 9,68% nach 1 Jahr deutlich unter dem der männlichen Patienten mit 20,75%. Nach 2 Jahren war der Rückgang in der männlichen Gruppe mit 29,17% immer noch stärker als bei den weiblichen Patienten mit 16,67%. Zum Messzeitpunkt 5 Jahre näherte sich die Rückläufigkeit der antihypertensiven Therapie bei den Geschlechtern deutlich an, bei den weiblichen Patienten belief sich der Rückgang auf 33,33%, bei den männlichen Patienten auf 35,48%. Bei den 14 Patienten mit einem Beobachtungszeitraum von 10 Jahren schließlich war der Rückgang der antihypertensiven Medikamente bei den weiblichen Patienten mit 50% stärker als bei den männlichen Patienten mit 30% (exakter Fisher-Test) ausgeprägt. Die Ergebnisse waren jedoch zu keinem Messzeitpunkt statistisch signifikant.

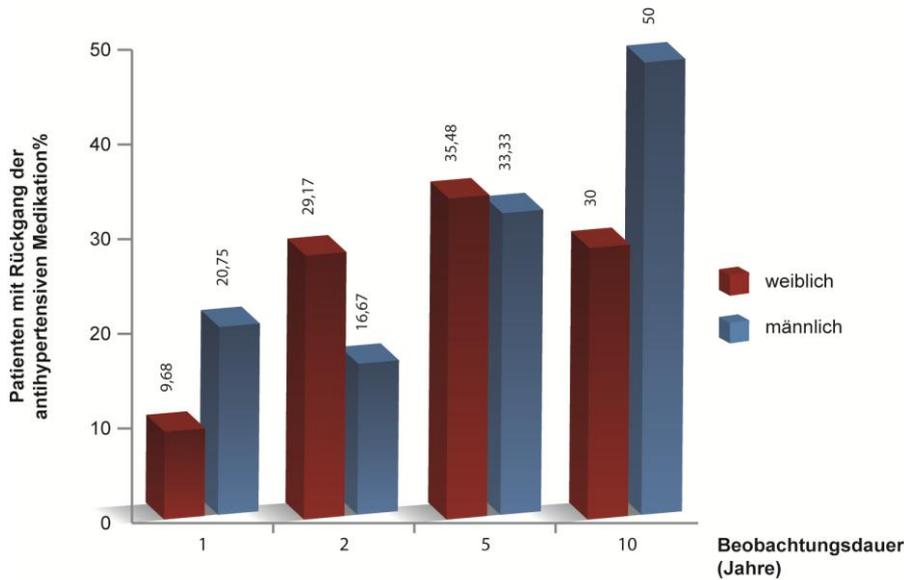


Abb. 47: Pro-/Regression der benötigten Antihypertensiva bei den männlichen und weiblichen Patienten zu den verschiedenen Messzeitpunkten (exakter Fisher-Test)

Abb. 48 auf der folgenden Seite vergleicht den Rückgang der Antihypertensiva bei Patienten mit Lebend- oder Leichenspendeorgan. Während zum Messzeitpunkt 1 Jahr der Anteil der Patienten mit Rückgang der antihypertensiven Medikation mit Lebendtransplantat mit 23,53% höher war als der Anteil der Patienten mit Leichentransplantat mit 14,93%, war dieser zum Messzeitpunkt 2 Jahre mit 28,57% zu 23,44% bereits ähnlich. Sowohl nach 5 als auch nach 10 Jahren war schließlich der Rückgang bei den Patienten mit Leichenspende deutlicher ausgeprägt, nach 5 Jahren mit 35,56% zu 25 % mit Lebendspende, nach 10 Jahren mit 38,46% zu 0 %. Zum Zeitpunkt 5 Jahre lag die Zahl der Patienten mit Lebendspende allerdings nur noch bei  $n = 3$ , nach 10 Jahren sogar nur bei  $n = 1$ . Insgesamt ließ sich eine Abhängigkeit vom Spendenpräparat nicht nachweisen, alle p-Werte lagen deutlich über 0,05 (exakter Fisher-Test). Zum Messzeitpunkt 10 Jahre stand nur noch ein Patient mit Lebendspendeorgan unter Beobachtung, daher reichte die Stichprobengröße nicht zum Nachweis einer eventuellen Signifikanz aus.

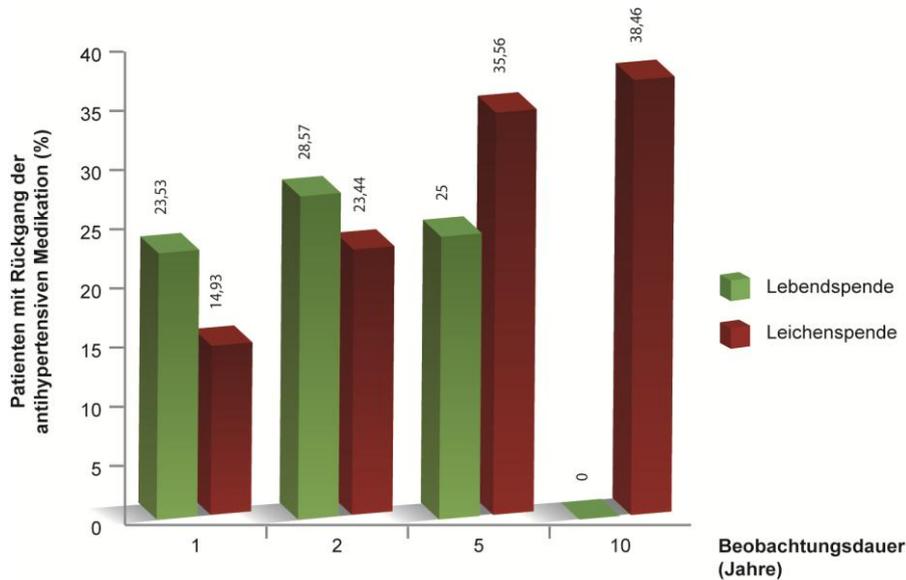


Abb. 48: Pro-/Regression der Antihypertensiva–Spendenorganspezifisch (exakter Fisher-Test)

### 3.7.2 Immunsuppressiva

Die Anzahl der einzunehmenden Immunsuppressiva nahm mit der Zeit ab. Während initial noch 75,3% der Patienten drei verschiedene Medikamente einnehmen mussten lag die Anzahl bei den Patienten, welche über 10 Jahre beobachtet wurden, nur noch bei durchschnittlich zwei Immunsuppressiva, s. folg. Abb. 49.

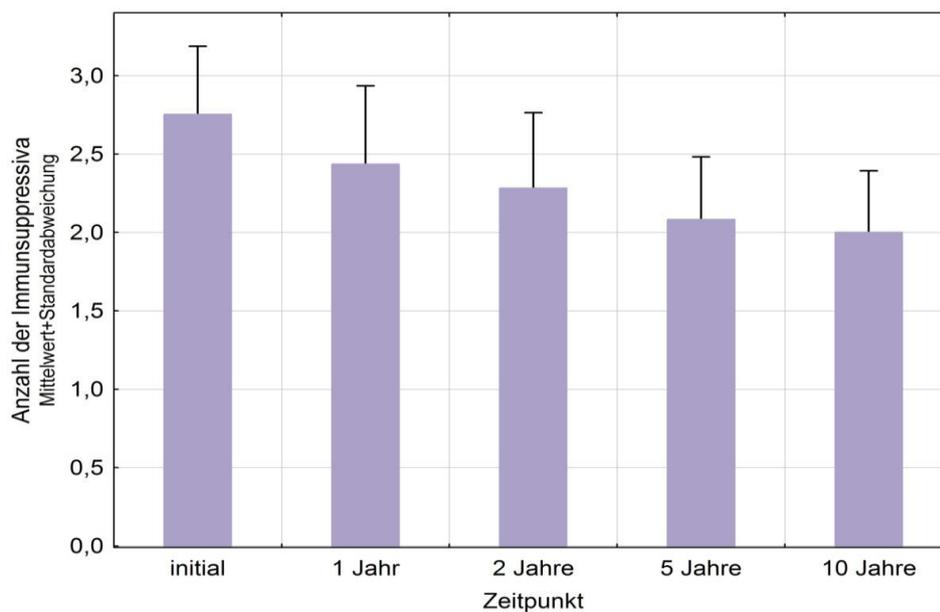


Abb. 49: Anzahl der Immunsuppressiva im Beobachtungszeitraum (deskriptive Statistik)

Die Verteilung der Immunsuppressiva setzte sich wie folgt zusammen (Abb. 50):

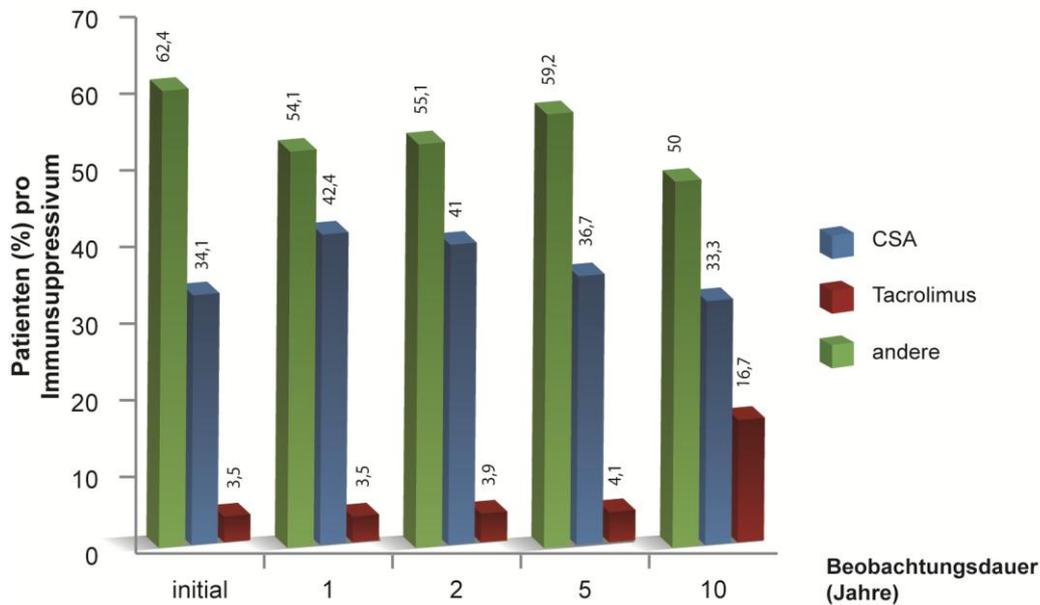


Abb. 50: Art des führenden Immunsuppressivums zu den einzelnen Messzeitpunkten in Prozent (deskriptive Statistik)

62,4% der Patienten hatten initial eine Ciclosporin A-Therapie, 34,1% eine Tacrolimus gestützte Therapie zusätzlich zur MMF- und Prednisolon-Therapie. Ein Patient (1,2%) hatte initial eine Azathioprin-Therapie. Dieser Patient war zum Zeitpunkt des Beobachtungsbeginns allerdings bereits seit 21 Jahren transplantiert. Ein weiterer Patient (1,2%) wurde initial auf Tacrolimus und Azathioprin, ein weiterer auf MMF und Prednisolon eingestellt.

In den verschiedenen Altersgruppen setzte sich die Verteilung der immunsuppressiven Therapie wie folgt zusammen, s. Abb. 51, 52 und 53:

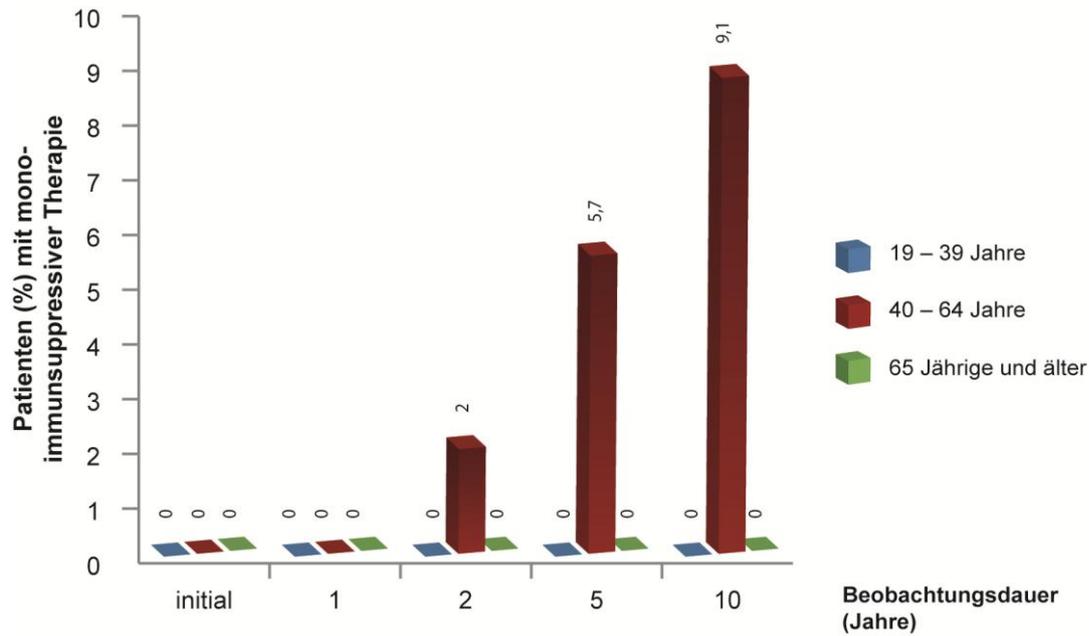


Abb. 51: Anteil der Patienten verschiedener Altersgruppen, die mit einer monoimmunsuppressiven Therapie behandelt werden in Prozent (deskriptive Statistik)

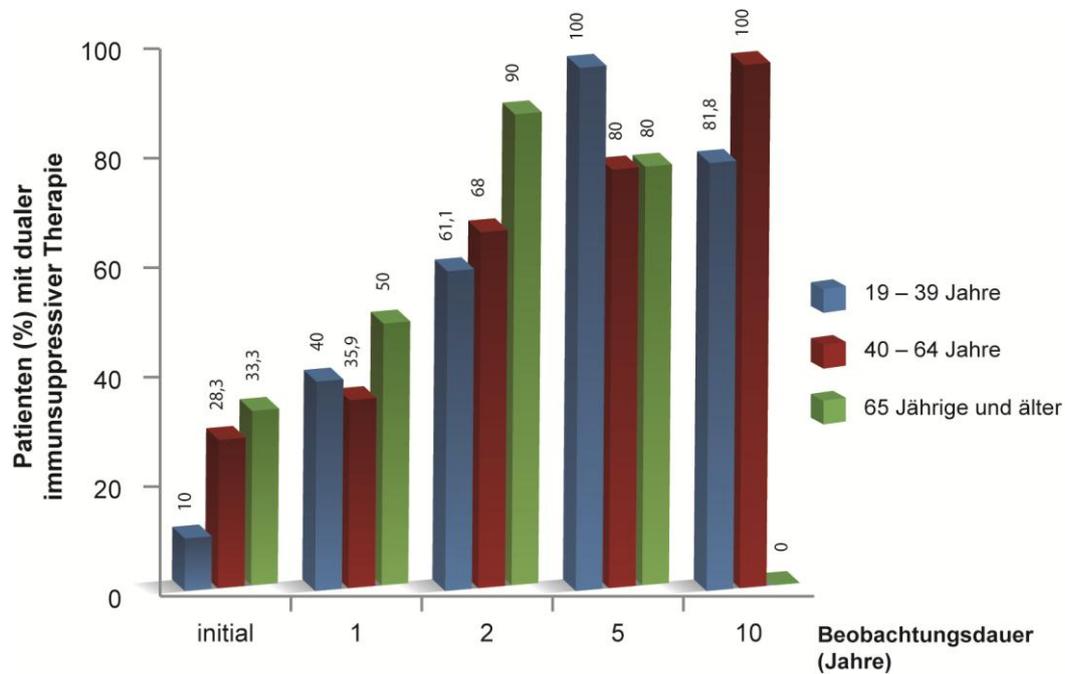


Abb. 52: Anteil der Patienten verschiedener Altersgruppen, die mit einer dualen immunsuppressiven Therapie behandelt werden in Prozent (deskriptive Statistik)

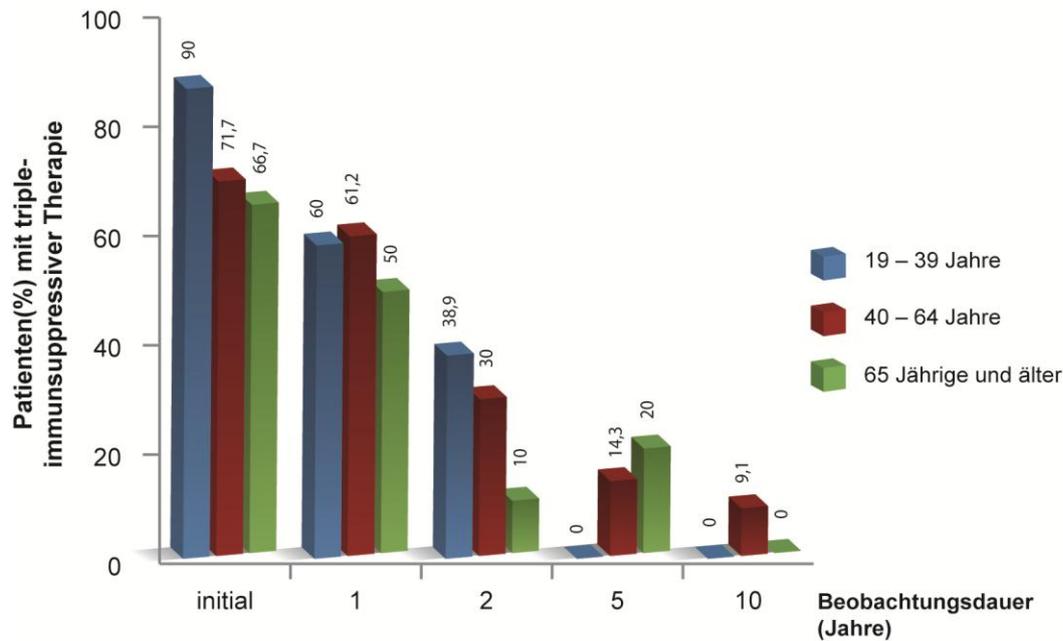


Abb. 53: Anteil der Patienten verschiedener Altersgruppen, die mit einer triple-immunsuppressiven Therapie behandelt werden in Prozent (deskriptive Statistik)

Eine monoimmunsuppressive Therapie wurde frühestens nach 1 bis 2 Jahren begonnen (2 Patienten). Beide Patienten gehörten der mittleren Altersgruppe der 40–64-Jährigen an. Die Patienten waren zu diesem Zeitpunkt allerdings schon seit 7 und 11 Jahren transplantiert.

Wie aus den Abb. 52 und 53 hervorgeht, wurde die triple-immunsuppressive Therapie in allen drei Patientengruppen sukzessive zugunsten einer dualen Therapie reduziert. Bei den meisten Patienten wurde entweder auf MMF (Mycophenolat-Mofetil) oder auf Prednison verzichtet.

Gründe für einen Verzicht auf MMF waren beispielsweise Diarrhoen, Anämien, Thrombo- und Leukopenien, CMV-Reaktivierung und schlecht einstellbare Hypertonie. Auf Steroide wurde hauptsächlich wegen diabetischer Grunderkrankungen oder der Entwicklung eines PTDM, aber auch aufgrund von Hyperlipidämien, Hypertonie oder Osteoporosen verzichtet

Nach Verzicht auf MMF kam es bei keinem Patienten zu einer akuten Rejektion oder einem kurzfristigen Transplantatverlust. Allerdings kam es bei einer Patientin drei Jahre nach Absetzen des MMFs zu einer Transplantatniereninsuffizienz mit nachfolgender Dialysepflichtigkeit. Auch nach Verzicht auf Steroide kam es bei keinem Patienten zu einer akuten Rejektion oder einem Transplantatverlust.

### 3.8 Zusammenhang zwischen Transplantatfunktion und Art der immunsuppressiven Therapie (Ciclosporin A vs. Tacrolimus)

Hier wurden die Immunsuppressiva Tacrolimus und CSA hinsichtlich der Transplantatfunktion verglichen. Andere Immunsuppressiva wie beispielsweise Azathioprin wurden aufgrund zu kleiner Stichprobengrößen nicht beleuchtet. Initial zeigt sich unter CSA-Therapie ein Trend zur besseren Transplantatfunktion als unter TAC,  $p = 0,059604$ . Ebenso verhielt es sich nach 1 Jahr,  $p = 0,056949$ . Nach 2 Jahren war kein Trend mehr statistisch nachweisbar. Nach 5 Jahren zeigte sich eine Umkehr. Patienten unter TAC basierter Therapie hatten mit einem NI-Stadium von 2,56 nach KDOQI ein besseres Ergebnis als Patienten mit CSA basierter Therapie, deren NI-Grad bei 2,66 lag, jedoch ließ sich hier kein statistisch signifikanter Zusammenhang nachweisen. Nach 10 Jahren zeigten sich die Nierentransplantatfunktion unter TAC-Therapie mit durchschnittlichem NI-Stadium von 1,67 weiterhin deutlich besser als unter CSA-Therapie mit 3,0. Allerdings handelte es sich um eine kleine Stichprobe ( $n = 13$ ). Das Ergebnis war mit  $p = 0,073427$  nicht statistisch signifikant (Mann-Whitney U-Test).

Im Folgenden zeigt Abb. 54 das durchschnittliche Niereninsuffizienzstadium der Patienten zu den verschiedenen Messzeitpunkten unter CSA sowie unter TAC-Therapie:

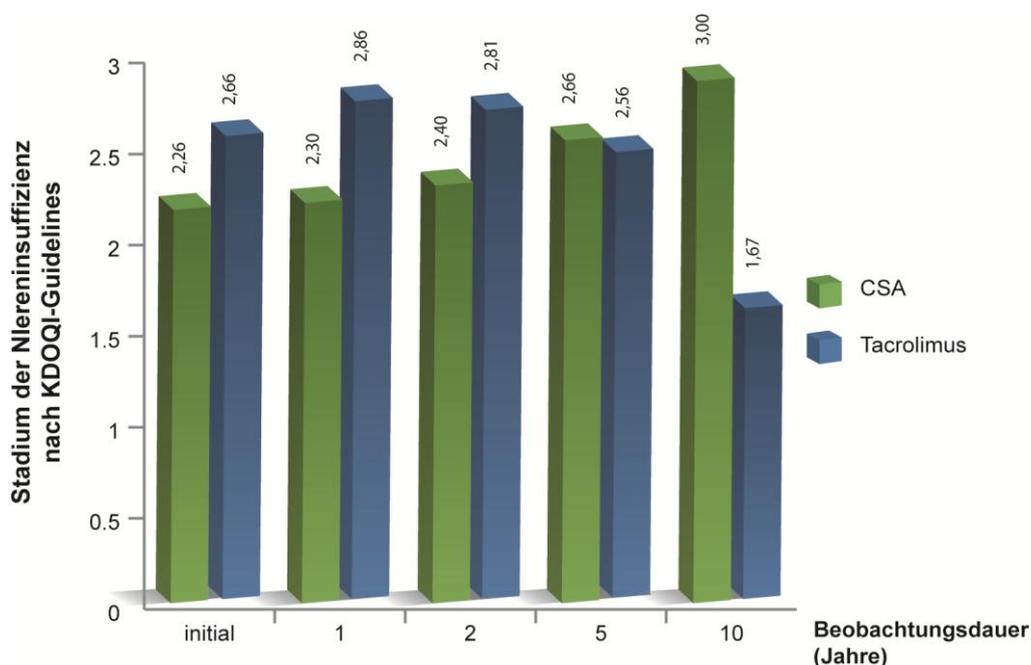


Abb. 54: Einfluss der Immunsuppressiva CSA/Tacrolimus auf die Nierentransplantatfunktion (Mann-Whitney U-Test)

Tab. 26 und Abb. 55 zeigen die Mittelwerte für die Transplantatfunktion (Einteilung nach KDOQI-Guidelines) getrennt nach den drei Altersgruppen für die beiden Immunsuppressiva CSA und Tacrolimus:

Deskriptive Statistik				
		19-39 J.	40-64 J.	≥ 65 J.
initial	CSA	2,30	2,21	2,40
	TAC	2,00	2,94	3,50
1	CSA	2,00	2,26	2,67
	TAC	2,64	2,95	3,33
2	CSA	2,17	2,24	3,13
	TAC	2,42	3,00	3,50
5	CSA	2,67	2,43	3,60
	TAC	1,83	2,92	
10	CSA		2,83	4,00
	TAC	1,00	2,00	

Tab. 26: durchschnittliche TP-Funktion bei den drei Altersgruppen unter CSA vs. Tacrolimus-Therapie zu den verschiedenen Messzeitpunkten

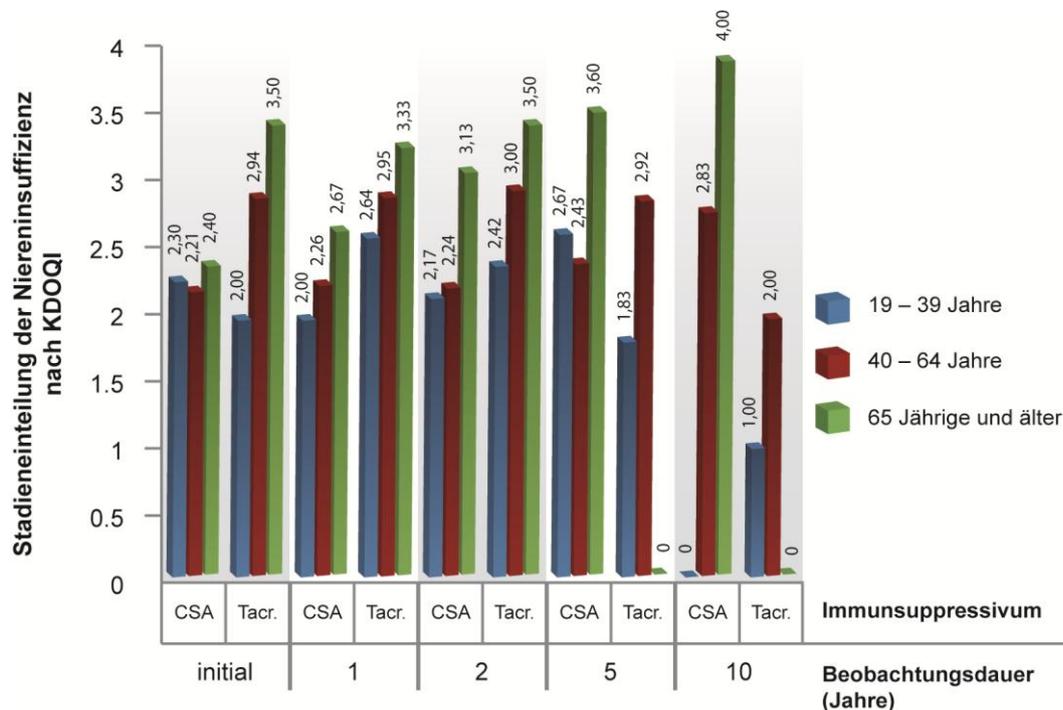


Abb. 55: Einfluss der immunsuppressiven Therapie (CSA/Tacrolimus) auf die Nierentransplantatfunktion der verschiedenen Altersgruppen (Univariate Signifikanztests)

Initial zeigte sich die Transplantatfunktion unter CSA noch relativ ähnlich in den Altersgruppen während sich unter Tacrolimus bereits deutlichere Unterschiede zeigten. Hier war die Transplantatfunktion mit zunehmendem Alter schlechter (s. Tab. u. Abb. 55 oben). Nach 1 Jahr zeigte sich jedoch auch unter CSA-Therapie eine schlechtere TP-Funktion mit zunehmendem Alter. Sowohl nach einem als auch nach zwei Jahren zeigt sich in allen Altersgruppen ein schlechteres Transplantatfunktionsergebnis unter TAC. Nach 5 Jahren änderte sich dieses Bild. Die Altersgruppe der 19–39-Jährigen zeigte unter Tacrolimus eine deutlich bessere Transplantatfunktion als unter CSA (1,83 zu 2,67). In der mittleren Altersgruppe (40–64 J.) zeigte sich ein umgekehrtes Bild (Tacrolimus: 2,92; CSA: 2,43). In der Gruppe der  $\geq 65$ -Jährigen erhielt kein Patient eine TAC-Therapie, so dass sich hier kein Vergleich anstellen ließ. Nach 10 Jahren (n = 13) hatten alle jungen Patienten eine TAC gestützte Therapie, alle Patienten der ältesten Gruppe eine CSA-basierte Therapie. Daher ließ sich lediglich ein Vergleich der mittleren Altersgruppe (40–64 J.) anstellen. Das durchschnittliche Niereninsuffizienzstadium war hier unter CSA-Therapie mit 2,83 deutlich schlechter als unter TAC mit 2,00. Ein statistischer Einfluss des Alters oder des Immunsuppressivums oder eine Interaktion der beiden Faktoren hinsichtlich eines Einflusses auf die Transplantatfunktion ließ sich jedoch nicht nachweisen (alle  $p > 0,05$ ).

Abb. 56 zeigt die durchschnittliche Transplantatfunktion in Abhängigkeit vom Geschlecht unter Einnahme von CSA oder Tacrolimus:

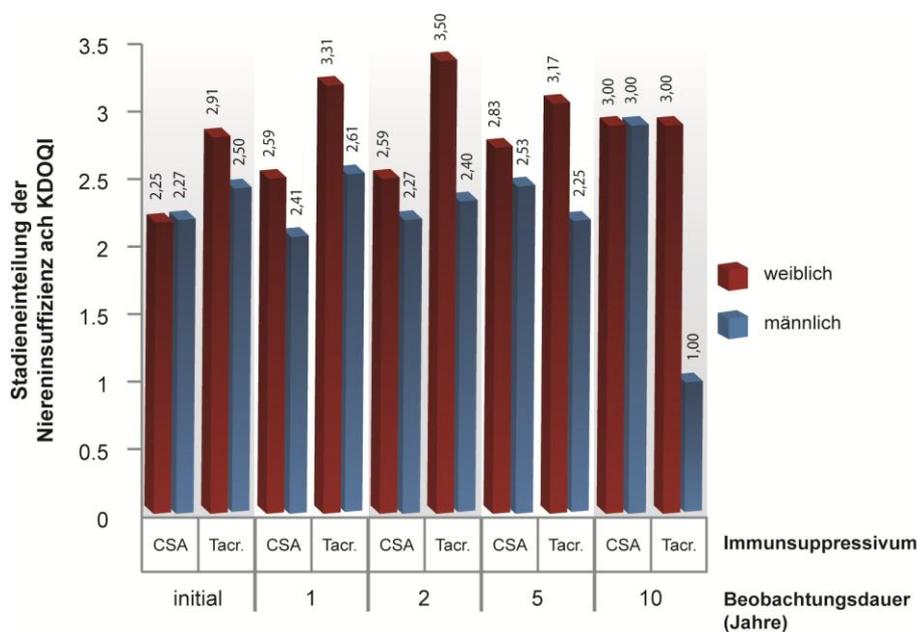


Abb. 56: Häufigkeitsverteilung des jeweiligen Immunsuppressivums bei den Geschlechtern und Einfluss auf die Transplantatfunktion (Univariate Signifikanztests)

Bei beiden Geschlechtern war die Transplantatfunktion nach 1 Jahr unter Tacrolimustherapie schlechter als unter CSA (CSA-w: 2,59, TAC-w 3,31, CSA-m: 2,14 zu 2,61 bei den TAC-m). Dieser Unterschied war statistisch signifikant,  $p = 0,046056$ . Auch zeigte sich ein Trend zur schlechteren Transplantatfunktion bei den weiblichen Patienten,  $p = 0,053863$ .

In Abb. 57 sind die durchschnittlichen Transplantatfunktionswerte in Abhängigkeit vom Spendenorgan unter Einnahme von CSA oder Tacrolimus dargestellt.

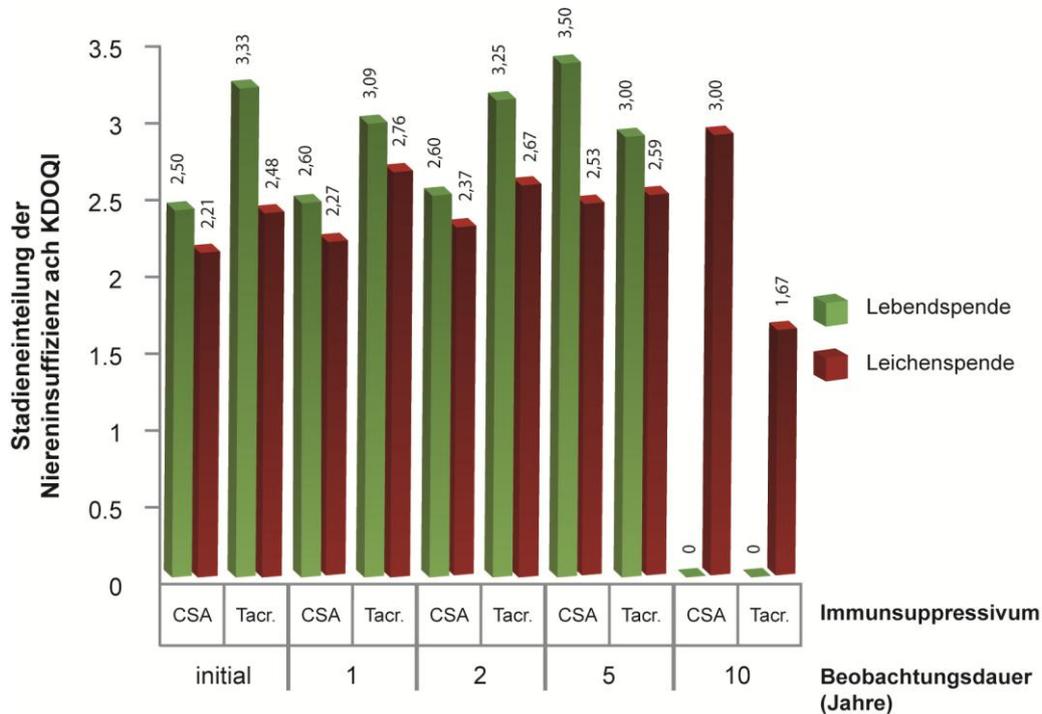


Abb. 57: Häufigkeitsverteilung der Immunsuppressiva bei Lebend-/Leichenspenden und Einfluss auf die Transplantatfunktion (Univariate Signifikanztests)

Eine Abhängigkeit der Transplantatfunktion vom Spendenorgan bei Anwendung verschiedener Immunsuppressiva ließ sich in unserem Patientenkollektiv nicht nachweisen (alle  $p > 0,05$ ).

### 3.9 Hospitalisierungen durch Transplantationskomplikationen/Immunlage

Tab. 27 und Abb. 58 zeigen die durchschnittliche Anzahl stationärer Aufenthalte pro Patient an. Demnach kamen auf einen Patienten zwischen Erstvorstellung und Messzeitpunkt 1 Jahr durchschnittlich 0,59 stationäre Aufenthalte, d. h. etwas mehr als jeder 2. Patient musste stationär behandelt werden. Durchschnittlich entfielen auf die 85 Patienten je 1,4 stationäre Behandlungen (hauptsächlich Infektionen geschuldet).

Deskriptive Statistik						
Anzahl Transplantationsbedingter Hospitalisierungen	Gült. N	Mittelw.	Median	Minimum	Maximum	Stdabw.
<b>Gesamt</b>	85	1,400000	1,000000	0,00	8,000000	1,663330
<b>1 Jahr</b>	85	0,588235	0,000000	0,00	5,000000	1,026948
<b>2 Jahre</b>	78	0,358974	0,000000	0,00	4,000000	0,738098
<b>5 Jahre</b>	49	0,653061	0,000000	0,00	7,000000	1,283729
<b>10 Jahre</b>	14	0,714286	0,000000	0,00	4,000000	1,138729

Tab. 27: durchschnittliche Anzahl stationärer Aufenthalte pro Patient zu den verschiedenen Messzeitpunkten

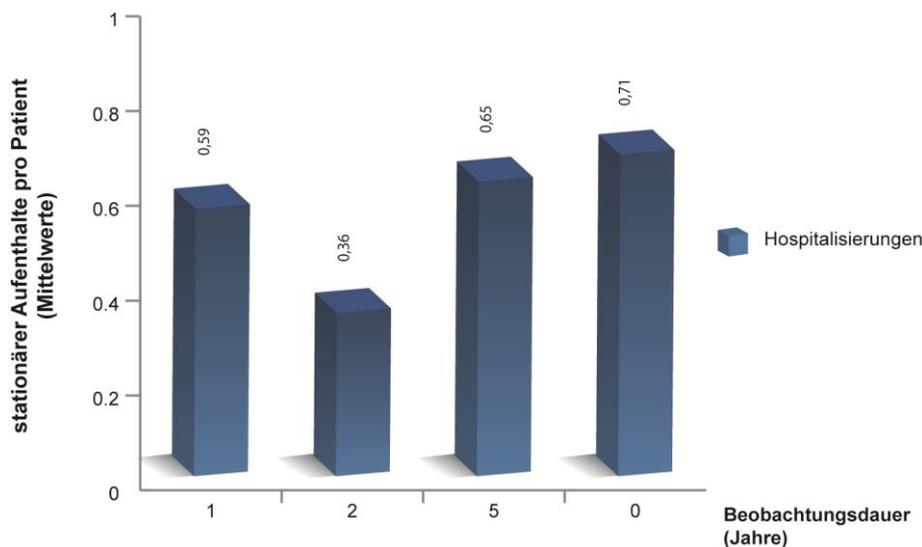


Abb. 58: durchschnittliche Anzahl von stationären Aufenthalten pro Patient und Messzeitpunkt (deskriptive Statistik)

Abb. 59 zeigt die durchschnittliche Anzahl von Hospitalisierungen pro Patient einer Altersgruppe. Demnach entfielen 1,9 stationäre Aufenthalte auf einen Patienten der Altersgruppe der 19–39-Jährigen. Auf einen Patienten der Altersgruppe der 40–64-Jährigen entfielen gemittelt lediglich 1,35 stationäre Aufenthalte und auf Patienten der ältesten Gruppe ( $\geq 65$  Jahre) nur 0,75 stationäre Aufenthalte. Der Unterschied zeigte sich statistisch allerdings nicht signifikant.

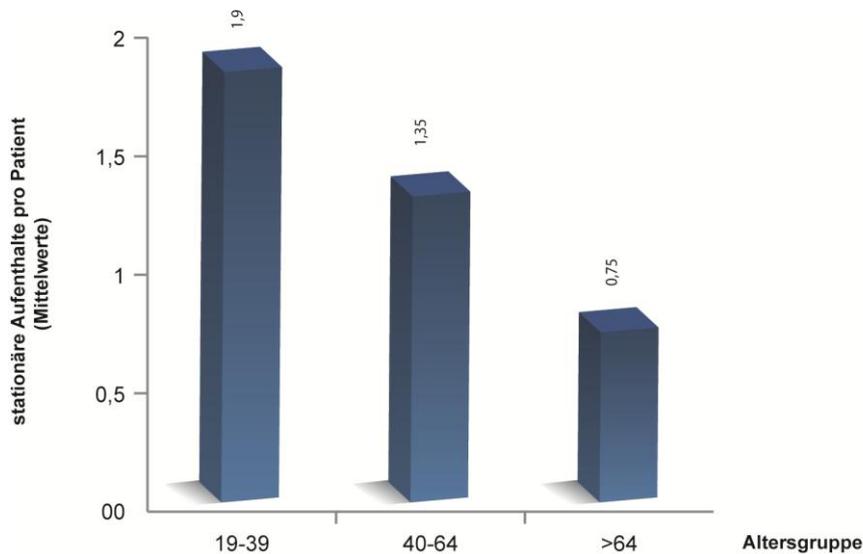


Abb. 59: Mittelwerte stationärer Aufenthalte der verschiedenen Altersgruppen im gesamten Beobachtungszeitraum (Kruskal-Wallis-Test)

Zu den einzelnen Messzeitpunkten zeigte sich das folgende Bild (Abb. 60):

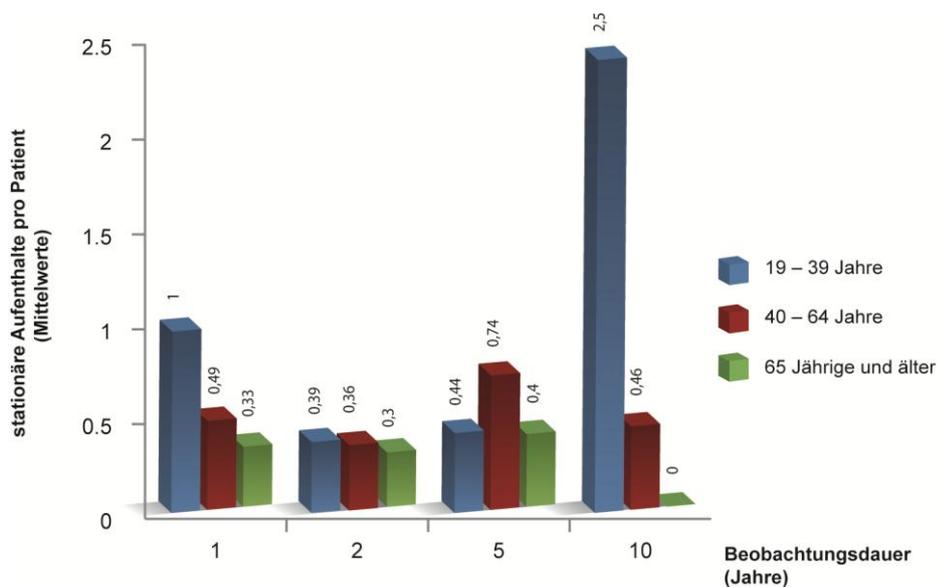


Abb. 60: Mittelwerte stationärer Aufenthalte der unterschiedlichen Altersgruppen zu den einzelnen Messzeitpunkten (Kruskal-Wallis-Test)

Die geringste Anzahl an stationären Aufenthalten entfiel zu allen Messzeitpunkten auf die älteste Patientengruppe ( $\geq 65$  Jahre), allerdings ließ sich ein Zusammenhang statistisch nicht beweisen. Zwar zeigt die Abbildung zum Messzeitpunkt 10 Jahre eine deutlich höhere Rate an Hospitalisierungen bei der jüngsten Altersgruppe, da es sich insgesamt in allen Altersgruppen aber nur um 14 Patienten und in dieser Betrachtung nur um 2 Patienten in dieser Altersgruppe handelt, ließ sich ein Zusammenhang hier nicht beweisen,  $p > 0,05$ .

Bei den weiblichen Patienten war eine stationäre Behandlung häufiger indiziert als bei den männlichen Patienten (s. Abb. 61 und 62) jedoch war dieser Unterschied statistisch nicht signifikant (Mann-Whitney U-Test, alle  $p$ -Werte  $> 0,05$ ).

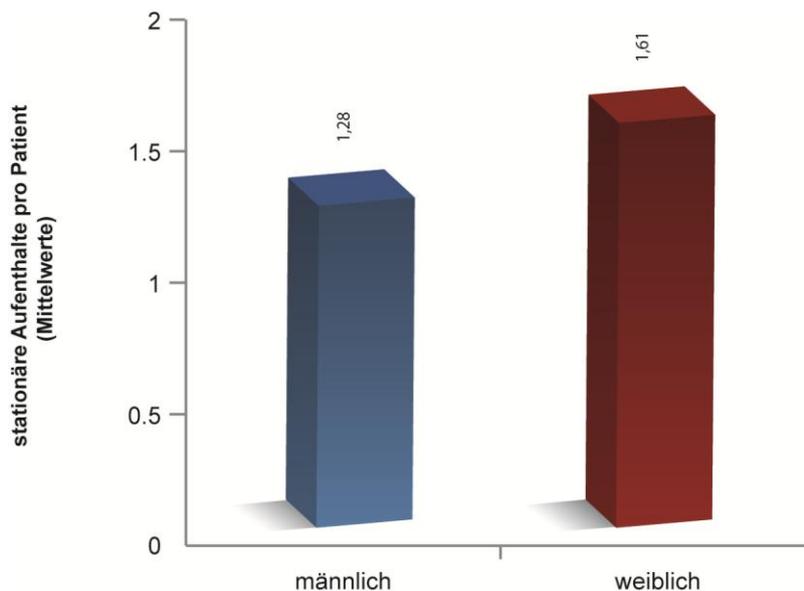


Abb. 61: durchschnittliche Anzahl stationärer Aufenthalte pro männlichem oder weiblichem Patient (Mann-Whitney U-Test)

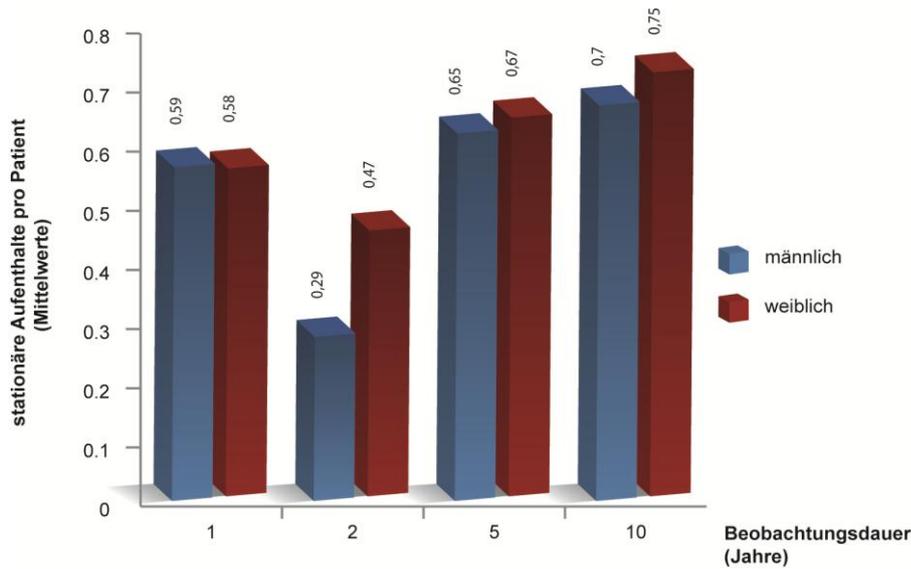


Abb. 62: durchschnittliche Anzahl stationärer Aufenthalte pro männlichem oder weiblichem Patient zu den verschiedenen Messzeitpunkten (Mann-Whitney U-Test)

Die Patienten, welche ein Leichentransplantat erhalten hatten, mussten im Mittel häufiger stationär behandelt werden als jene, welche eine Lebendspende erhalten hatten (s. Abb. 63 u. 64). Jedoch war auch hier ein Zusammenhang zur Art des Transplantates nicht nachweisbar (Mann-Whitney U-Test, alle  $p > 0,05$ ).

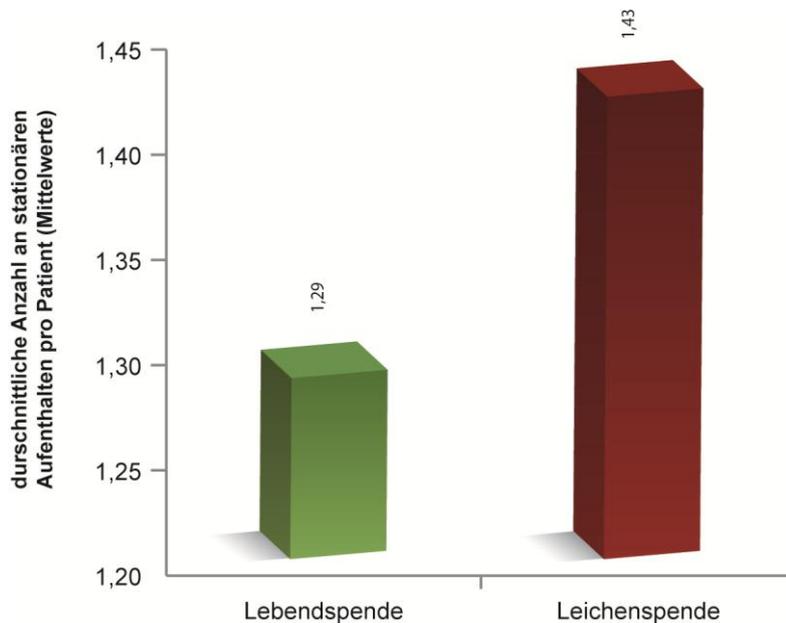


Abb. 63: durchschnittliche Anzahl stationärer Aufenthalte pro Patient mit Lebend- vs. Leichenspende (Mann-Whitney U-Test)

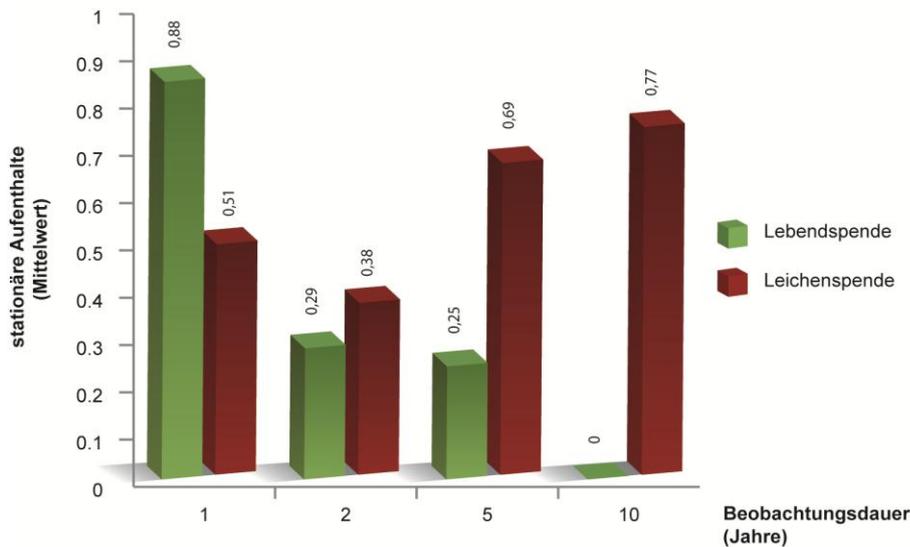


Abb. 64: durchschnittliche Anzahl stationärer Aufenthalte pro Patient mit Lebend- vs. Leichenspende zu den einzelnen Messzeitpunkten (Mann-Whitney U-Test)

Die Rate an notwendigen stationären Aufenthalten war nach 1 sowie nach 2 Jahren unter CSA-Therapie niedriger als unter TAC-Therapie. Nach 5 und 10 Jahren hingegen waren die Patienten unter CSA-Therapie häufiger stationär aufnahmepflichtig geworden (s. Abb. 62). Diese Unterschiede waren jedoch statistisch nicht signifikant. Lediglich nach 10 Jahren zeigte sich ein deutlicherer Unterschied zwischen CSA und TAC-therapierten Patienten ( $n = 12$ ), s. Abb. 65,  $p = 0,022145$ . Unter CSA-Therapie waren signifikant weniger stationäre Aufenthalte zu verzeichnen (Mann-Whitney U-Test).

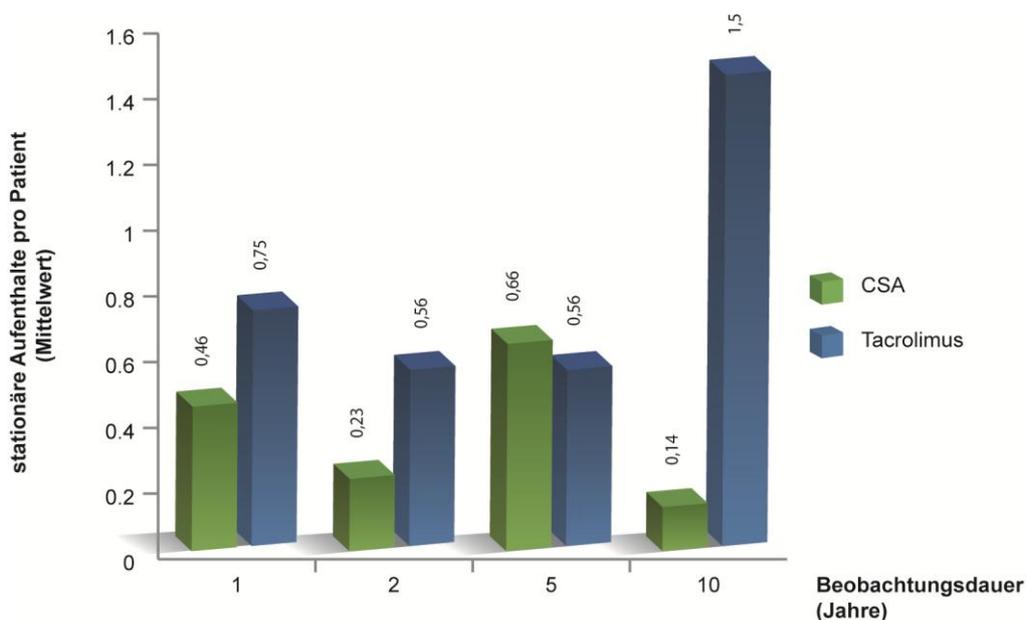


Abb. 65: Mittelwerte stationärer Aufenthalte unter den verschiedenen Immunsuppressiva (Mann-Whitney U-Test)

### 3.10 Immunsuppressive Therapie und Rate der Hospitalisierungen

Wir versuchten herauszufinden, ob durch eine Reduktion der Immunsuppression ein Rückgang der notwendigen Hospitalisierungen zu erreichen sei. Tab. 28 und Abb. 66 zeigen die deskriptive Darstellung der Anzahl der Hospitalisierungen vor und nach der Therapieumstellung von Triple auf duale Therapie. In die Berechnung wurden nur die Patienten einbezogen, bei denen eine solche Reduktion stattgefunden hatte ( $n = 21$ ). Vor der Umstellung waren im Mittel  $0,95 \pm 1,0$ , nach der Umstellung  $1,19 \pm 1,40$  Hospitalisierungen dokumentiert. Ein statistisch signifikanter Unterschied war nicht gegeben ( $p = 0,776389$ ), s. folgende Tab. 28 u. Abb. 66:

Deskriptive Statistik						
	Gült. N	Mittelw.	Median	Minimum	Maximum	Stdabw.
Hospitalisierungen vor Umstellung	21	0,952381	1,000000	0,00	3,000000	1,023533
Hospitalisierungen nach Umstellung	21	1,190476	1,000000	0,00	5,000000	1,400680

Wilcoxon-Test				
	Gültige N	T	Z	p-Wert
Hospitalisierungen vor Umstellung & Hospitalisierungen nach Umstellung	17	70,50000	0,284029	0,776389

Tab. 28: durchschnittliche Anzahl an stationären Aufenthalten vor und nach Umstellung der Immunsuppression von triple auf duale Therapie

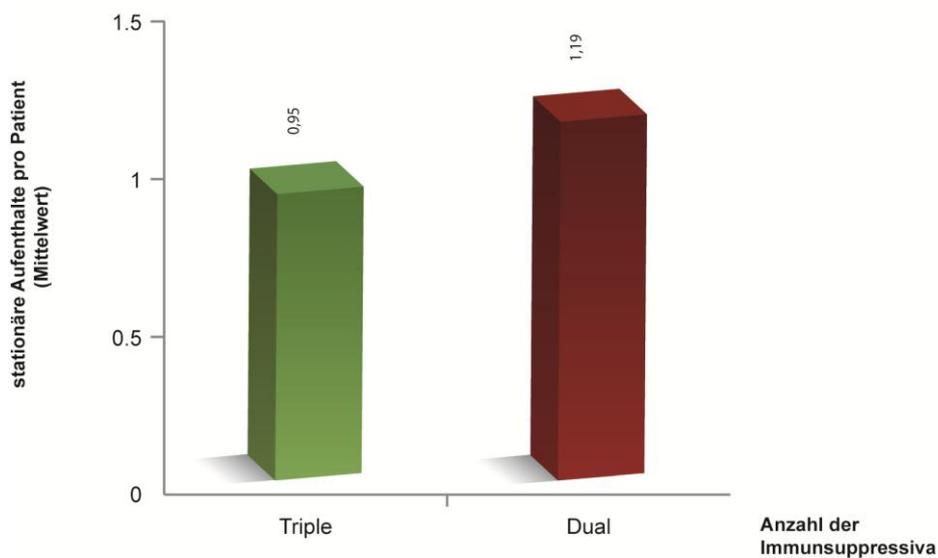


Abb. 66: Anzahl der Hospitalisierungen vor und nach der Umstellung von triple- auf duale Immunsuppression (Wilcoxon-Test)

### 3.11 Mortalität

Im gesamten Beobachtungszeitraum von 10 Jahren sind 9 Patienten verstorben. Zwei verstarben im Messzeitraum >2–5 Jahre, 7 im Messzeitraum >5–10 Jahre. Die Todesursachen waren Endokarditiden (n = 2), Überwässerung mit Lungenödem durch Herz- u./o. TP-Insuffizienz (n = 3), Multiorganversagen bei hepatischer Enzephalopathie durch Leberinsuffizienz bei Leberfibrose unklarer Genese (n = 1), intracerebrale Massenblutung (n = 1) und einem ischämischen Hirninfarkt (n = 1). Bei 1 Patientin ließ sich die Ursache nicht klären, sie ist auswärts verstorben.

## 4 Kasuistik

Exemplarisch soll hier der Fall eines 64-jährigen Patienten mit durchgeführter Nierentransplantation aufgrund einer terminalen Niereninsuffizienz bei IgA-Nephropathie vorgestellt werden. Er erhielt die Spenderniere durch Zuteilung über das ESP-Programm. Initial wurde der Patient durch das Transplantationszentrum auf eine triple-basierte Immunsuppression (CSA, MMF, Prednisolon) eingestellt. Weiterhin erhielt der Patient zwei Antihypertensiva ( $\beta$ -Blocker und Calciumantagonist) bei bekannter Hypertonie. Der Patient stellte sich 6 Wochen nach Nierentransplantation erstmalig zur Kontrolle in unserer Ambulanz vor. Der Krankheitsverlauf über 10 Jahre ist in folgender Tab. 29 in Kürze beschrieben:

Kontrollzeitpunkte	Krankheitsverlauf
Vorerkrankungen	Terminale Niereninsuffizienz bei IgA-Nephropathie, renale Anämie Hypertonie
Nierentransplantation	Allogene Leichennierentransplantation im ESP-Programm WIZ 25 min, KIZ 12,5 h, Spender u. Empfänger CMV positiv, HLA-Kompatibilität: 1 match, 5 mismatches
	Kreatinin 2,1 mg/dl, Harnstoff 32 mg/dl, Hb 12,1 g/dl
	CSA, MMF, Prednisolon, $\beta$ -Blocker, Calciumantagonist
Initial	Kreatinin 1,55 mg/dl, Harnstoff 19 mg/dl, Hb 12,5 g/dl
	medikamentöse Therapie idem

1 Jahr	+ sekundäre Polyglobulie, + Hyperurikämie, + Hypercholesterinämie
	Kreatinin 1,46 mg/dl, Harnstoff 28 mg/dl, Hb 16,3 g/dl
	- MMF, - H2-Blocker + ACE-Hemmer, + CSE-Hemmer
2 Jahre	+ Z. n. TIA im Mediastromgebiet links bei ACI-Stenose Hyperurikämie ↑, Hypertonie ↑
	Kreatinin 1,92 mg/dl, Hb normwertig
	+ α1-Rezeptorantagonist, + Allopurinol, + Clopidogrel
5 Jahre	+ Z. n. Oberschenkelhalsfraktur rechts mit TEP + Z. n. Ulcus duodeni mit Ulkusübernähung + Z. n. Divertikelblutung bei Sigmadivertikulose + Clopidogrelunverträglichkeit - Hypercholesterinämie, - Hyperurikämie
	Kreatinin 1,82 mg/dl, Hb 12,9 g/dl
	+ Diuretikum, + ASS - α1-Rezeptorantagonist, - Clopidogrel, - CSE-Hemmer, - Allopurinol,
10 Jahre	+ beidseitige Amaurosis fugax aufgrund beidseiter ACI-Stenosen, Eversionsendarterektomie d. A. carotis interna + multiple spinozelluläre und Plattenepithelcarcinome im Gesichts-, Ohr- und Rückenbereich + global dekompensierte Herzinsuffizienz mit Stauungsbronchitis i. R. e. hypertensiven Herzerkrankung + supraventrikuläre Tachykardie, 1 Gefäß-KHK, linksanteriorer Hemiblock Mitralklappeninsuffizienz I°, Trikuspidalklappeninsuffizienz I° + Hypercholesterinämie, + Hyperurikämie, + renale Anämie
	Kreatinin 2,4 mg/dl, Harnstoff 70 mg/dl, Hb 10,2 g/dl
	+ CSE-Hemmer + 2. Diuretikum, + Allopurinol, + Eisen II-Glukonat, + Natriumhydrogencarbonat
+ = hinzugekommen                      - = abgesetzt	

Tab. 29: Fallbeispiel: Krankheitsverlauf eines Patienten über 10 Jahre

Bei unserem Patienten traten insbesondere kardiovaskuläre und Tumorerkrankungen als Probleme in der Nachsorge auf. Auch die Nierenfunktion verschlechterte sich über die Jahre. Wie bereits bei den Ergebnissen unserer Untersuchungen aller Patienten dargelegt, sind dies typische Probleme nach Nierentransplantation.

## 5 Diskussion

Vorbemerkt werden muss, dass sich aufgrund der unterschiedlichen Vorsituation (hier Beobachtungsstart nicht Transplantationszeitpunkt sondern Erstkontakt in unserer Ambulanz) die von uns ermittelten Daten nur eingeschränkt vergleichen lassen. Ferner sind aufgrund der Fallzahl unserer Patienten von  $n = 85$  statistische Auswertungen in einigen Fällen deskriptiv erfolgt. Eventuelle Diskrepanzen mit vergleichbaren Studien sind hierbei nur eingeschränkt beurteilbar.

### 5.1 Transplantatfunktion

Die Transplantatfunktion verschlechtert sich bei vielen Transplantatempfängern über die Zeit<sup>19,24,26</sup>. Die Gründe hierfür sind vielfältig und umfassen u. a. sowohl rekurrierende Grunderkrankungen, als auch Rejektionsschäden, Medikamentenschäden, infektionsbedingte Schäden und Folgeschäden, Schädigung durch Komorbiditäten und deren Auslöser sowohl auf Seiten des Transplantatempfängers wie auch des -spenders. In verschiedenen Studien wurde nachgewiesen, dass die Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) nach 1 Jahr als relativ guter Ausgangspunkt für die Vorhersage der Langzeitfunktion dienen kann (Pascual et al. 2004<sup>19</sup>, Lenihan et al., 2008<sup>20</sup>, Magott-Procelewska et al., 2009<sup>21</sup>, Schnitzler et al., 2012<sup>22</sup>).

In unserem Patientenkollektiv zeigte sich eine statistisch signifikante, allmählich zunehmende Verschlechterung der Transplantatnierenfunktion (KDOQI-Mittelwerte 2,14 initial auf 2,59 nach 5 Jahren,  $p = 0,01027$ ). Bei isolierter Betrachtung des über 10 Jahre behandelten Patientenkollektiv ( $n = 14$ ) war eine bessere Transplantatfunktion nach 10 Jahren (KDOQI-Mittelwert 2,21) zu beobachten, jedoch zeigte sich auch hier eine Verschlechterung über die Zeit (Mittelwert KDOQI-Stadium initial 1,07),  $p = 0,01908$ .

Die Transplantatnierenfunktion wurde in der Altersgruppe der  $\geq 65$ -Jährigen über die Zeit schlechter als in den beiden Gruppen der jüngeren Patienten. Ein Zusammenhang ließ sich statistisch jedoch nicht beweisen ( $p > 0,05$ ). Die meisten der Patienten über 65 hatten ein Transplantat im Eurotransplant Senior Programm (ESP) erhalten. Studien zeigen, dass dies zwar eine gute Alternative für diese Patienten darstellt, da viele sonst aufgrund von langen

Wartezeiten bei bestehenden Grunderkrankungen auf der Warteliste versterben (Gill et al., 2008<sup>23</sup>, Heldal et al., 2010<sup>30</sup>), die Ergebnisse hinsichtlich des Transplantatverlustes jedoch schlechter sind<sup>23,24,25</sup>. Ältere Transplantatempfänger wie auch -spender aus dem Eurotransplant Senior Program (ESP) haben zusätzlich eine bereits vorbestehende erhöhte Komorbiditätsrate. Nach Goplani et al.<sup>28</sup> liegen cerebrovaskulär bedingte plötzliche Todesfälle bei 60% der ECD-Spender vor (Expanded Criteria Donor: erweiterte Spenderkriterien wie z.B. höheres Alter, oben erwähnte cerebro-vaskulär bedingte Todesfälle, Hypertonie, Diabetes mellitus). Auch sinkt die Anzahl der Glomeruli im Transplantat mit zunehmendem Alter der Spender ab, s. folgende Abbildung 68<sup>29</sup>:

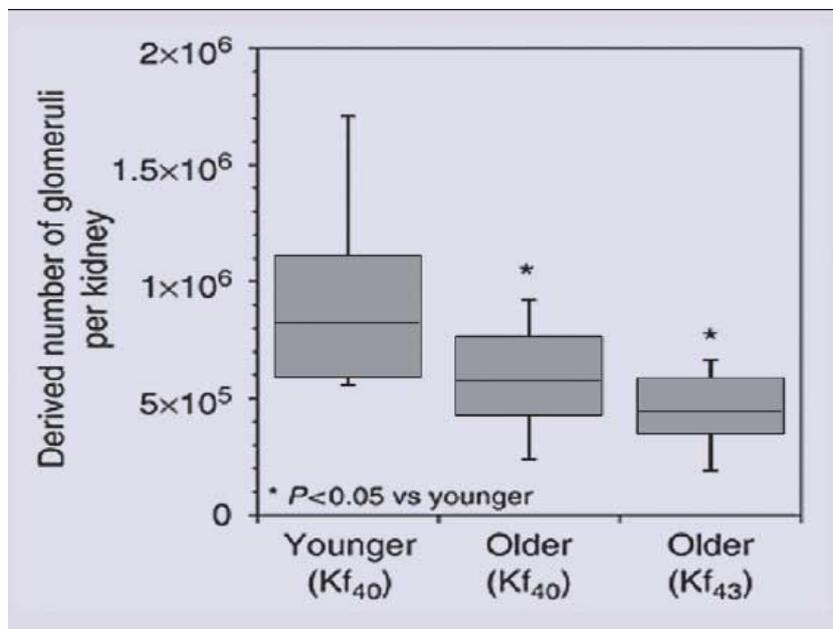


Abb. 68 Zahl und Funktion der Glomeruli in Spendernieren in Abhängigkeit vom Alter des Spenders (Tan JC et al, *Kidney Int* 78:686-689,2010)

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen Frauen und Männern waren nicht nachweisbar. Allerdings zeigten sich zu allen Zeitpunkten bei den Frauen höhere Mittelwerte des KDOQI selbst und auch höhere mittlere Differenzen zum Ausgangszeitpunkt, so dass weibliche Patienten offenbar eher zu einer deutlicheren Verschlechterung der Nierenfunktion tendieren als männliche. Dieser Trend ließ sich jedoch statistisch nicht nachweisen (alle  $p > 0,05$ ).

Ein statistisch signifikanter Einfluss des Spenderorgans (Lebend- vs. Leichenorgan) auf die Nierentransplantatfunktion war in unserem Patientenkollektiv nicht nachweisbar.

Bei Auswertungen aus dem OPTN/UNOS Renal Transplant Registry der USA (Cecka JM, 2005<sup>24</sup>) zeigte sich, dass die 5-Jahresüberlebensraten des Transplantates und des Patienten selbst zwischen 2000 und 2004 80% und 90% bei Lebendtransplantationen, 69% und 90% bei Leichen-  
transplantaten von Spendern bis 60 Jahre und 55% und 80% bei verstorbenen Spendern über 60 Jahre lag. Gerade jüngere Empfänger erhalten öfter Lebendtransplantate aus der Verwandtschaft oder der Ehegatten und haben in der Regel weniger Komorbiditäten aufzuweisen als ältere Empfänger, welche oftmals aus dem ESP ein Transplantat erhalten.

## 5.2 Komorbiditäten

### 5.2.1 Renale Anämie

Die renale Posttransplantationsanämie ist auch nach erfolgreicher Nierentransplantation weit verbreitet (Vanrenthergem et al., TRESAM, 2003<sup>31</sup>, 2004<sup>32</sup>; Molnar et al., 2011<sup>33</sup>). Verschiedene Risikofaktoren wie Serumkreatininlevel von >2g/dl, Immunsuppressiva (Azathioprin, MMF) sowie die Hypertoniemedikation (ACE-Hemmer, AT-II-Rezeptorantagonisten), Spendenorgan durch älteren Spender, Infektionen (Vanrenthergem et al., 2004<sup>32</sup>), Serumferritinerhöhung, Alter, weibliches Geschlecht, Zeit seit TP (Molnar et al., 2011<sup>33</sup>), verzögerte TP-Funktion, akute Rejektionen und perioperativer Blutverlust (Elsayed et al., 2012<sup>34</sup>) gelten allgemein als akzeptiert.

In unserem Patientengut hatten initial 26,53% der Patienten eine Anämie. Nach 5 Jahren Beobachtungszeit zeigte sich eine deutlich erhöhte Rate von 42,86% und geht somit mit den obigen Studien konform. Das Alter zeigte sich auch in unserer Beobachtung als ein deutlicher Risikofaktor über die Zeit. Während initial in der jüngsten Gruppe (19–39 Jahre) noch 60% anämisch waren, sank dieser Anteil bis zum Messzeitpunkt 5 Jahre deutlich auf 22,2%. Bei den Patienten mittleren Alters (40–46 Jahre) stieg er von initial 32,08% auf 42,86%. In der ältesten Patientengruppe stieg er von 58,33% auf 80% der Patienten nach 5 Jahren an.

Eine Geschlechtsabhängigkeit, wie in den obigen Studien gezeigt wurde, ließ sich in unserem Patientenkollektiv nicht nachweisen. Eine Abhängigkeit von der Transplantatfunktion ließ sich auch bei unseren Patienten finden. Bei den Patienten mit schlechterer Transplantatfunktion fand

sich ein höherer Anteil an Patienten mit renaler Anämie. Dieser Unterschied war signifikant zu den Messzeitpunkten 1 Jahr und 5 Jahre.

### 5.2.2 Kardiovaskuläre Erkrankungen unter besonderer Berücksichtigung der KHK

Kardiovaskuläre Erkrankungen (CVD) sind der häufigste Grund für Todesfälle bei nieren-transplantierten Patienten (FAVORIT-Trial: Weiner et al., 2012<sup>35</sup>; Banas, 2011<sup>36</sup>, Krämer et al., 2005<sup>37</sup>). Als Risikofaktoren wurden in vielen Studien ein erhöhtes Serumkreatinin festgestellt. Im FAVORIT Trial kam es bei Steigerung der GFR um 5 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> ab 45 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> zu einem 15% geringeren niedrigeren Risiko für CVD und Mortalität. Daraus wurde der Schluss gezogen, dass die verminderte Nierenfunktion selbst eher zu einer CVD führt als existierende Vorerkrankungen. Hypertonie, Alter, Hyperlipidämie, Rauchen und Diabetes mellitus sowohl bei Männern als auch bei Frauen, sowie ein kurzer Abstand zum Transplantationszeitpunkt (<1 Jahr) gelten ebenfalls als Risikofaktoren (Banas MC 2011 <sup>36</sup>, Krämer BK et al. 2005 <sup>37</sup>). Das KHK-Risiko sank 1 Jahr nach Nierentransplantation, so dass gefolgert wurde, dass unter Umständen eine Reduktion der immunsuppressiven Therapie über die Zeit dafür verantwortlich sein könne. Auch in unserem Kollektiv stieg der Anteil der Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen signifikant von initial 49% auf 63,23% nach 5 Jahren, p = 0,00182. Die älteste Patientengruppe (≥65) war davon am häufigsten betroffen. Hier stieg der Anteil von initial 33,33% auf 80% nach 5 Jahren. Bei den jüngsten Patienten (19–39 J.) änderte sich der Anteil kaum (initial 20%, nach 5 Jahren 22,22%). Bei den Patienten mittleren Alters (40–64 J.) zeigte sich ein signifikanter Anstieg von initial 54,72% auf 71,43% nach 5 Jahren. Eine Geschlechtsabhängigkeit oder eine Abhängigkeit vom Spenderorgan ließ sich nicht belegen. Über 90% unserer Patienten sind Hypertoniker. Der Anteil der Patienten mit Hypercholesterinämie stieg sukzessive von 50,0 % bei Beobachtungsbeginn auf 68,5% nach 5 Jahren an. Die höchsten Anstiege an Hypercholesterinämie wurden in den beiden älteren Gruppen gefunden. Die Raten nahmen über die Zeit zu. Somit bestätigten sich auch in unserem Patientenkollektiv die Risikofaktoren Hyperlipidämie und Alter. Eine statistisch signifikant schlechtere oder bessere Transplantatfunktion bei Vorhandensein von kardiovaskulären Erkrankungen ließ sich nicht nachweisen.

Bei separater Betrachtung der KHK zeigte sich ein signifikanter Anstieg von initial 14,29% auf 20,41% nach 5 Jahren. Auch hier zeigte sich der größte Zuwachs in der ältesten Gruppe, allerdings ließ sich ein Zusammenhang statistisch nicht belegen. Es zeigte sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Transplantatfunktion zwischen Patienten mit und ohne vorhandener KHK. Bei den Patienten mit 10 Jahren Beobachtungsdauer (n = 14) zeigten sich deutliche Unterschiede. Die Patienten mit KHK (n = 3) hatten eine deutlich schlechtere Transplantatfunktion als Patienten ohne KHK (n = 11), jedoch ließ sich ein Zusammenhang statistisch nicht nachweisen.

### 5.2.3 Hypercholesterinämie

Eine Hypercholesterinämie ist nach Nierentransplantation weit verbreitet. Risikofaktoren sind unter anderem das Alter der Patienten, männliches Geschlecht, Diabetes mellitus, Prednison, Transplantatschädigung, Fettleibigkeit, antihypertensive Therapie und Immunsuppression mit CSA (Pirsch et al., 1992<sup>38</sup>). In anderen Studien wurde das weibliche Geschlecht als Risikofaktor angesehen (Quaschnig et al., 1999<sup>39</sup>, Bittar et al., 1990<sup>40</sup>).

Eine 10 Jahres-Studie von Tse et al., 2004<sup>41</sup>, kam zu dem Ergebnis, dass Patienten nach Nierentransplantation ein charakteristisches Lipidprofil aufweisen, bestehend aus erhöhten Triglyzerid- und LDL-Werten und verminderten HDL-Werten. Die Patienten, bei denen bereits vor der Nierentransplantation eine Hypercholesterinämie bestand, hatten ein höheres Risiko für die Entwicklung einer Posttransplantationshypercholesterinämie. Die höchsten Cholesterinwerte waren im Zeitraum bis zu einem Jahr nach Transplantation zu sehen, aber auch in der Langzeitbeobachtung über 10 Jahre zeigte sich, dass diese ein Langzeitproblem darstellt.

Bei unseren Patienten untersuchten wir neben der Inzidenz auch die Faktoren Alter, Geschlecht, Abhängigkeit vom Spenderorgan sowie den Einfluss der Hypercholesterinämie auf die Transplantatfunktion. Es zeigte sich eine signifikante Zunahme der Hypercholesterinämie von initial 50% auf 68,5% der Patienten nach 5 Jahren,  $p = 0,02239$ , jedoch war zwischen den einzelnen Messzeitpunkten (initial, 1,2,5 Jahre) ungleich der Ergebnisse von Tse et al.<sup>41</sup> kein besonders hervorzuhebender Zeitraum für die Entwicklung einer Hypercholesterinämie statistisch nachweisbar. Deutliche Unterschiede zeigten hinsichtlich der Entwicklung einer Hyper-

cholesterinämie bei Unterteilung der Patienten in die verschiedenen Altersgruppen. Während in der jüngsten Gruppe (19–39-Jährige) der Anteil der Patienten zu Beobachtungsbeginn mit 35% und nach 5 Jahren mit 33,33% annähernd stabil blieb, zeigten sich in der Gruppe der 40–64-Jährigen eine Zunahme von 66% auf 80% nach 5 Jahren und in der ältesten Gruppe der  $\geq 65$ -Jährigen ein Anstieg von 41% auf 60%. Die Unterschiede waren mit  $p = 0,03496$  initial und  $p = 0,02270$  nach 5 Jahren statistisch signifikant. Eine Abhängigkeit von Geschlecht oder Spenderorgan konnte in unserem Patientenkollektiv ungleich der Ergebnisse von Quaschnig et al<sup>39</sup> und Bittar et al<sup>40</sup> nicht nachgewiesen werden. Jene unserer Patienten, welche an einer Hypercholesterinämie litten, zeigten keine signifikant schlechtere oder bessere Transplantatnierenfunktion.

#### 5.2.4 Hypertonie

Die Hypertonie ist häufig nach Nierentransplantation und beeinflusst maßgeblich das Transplantat- und Patientenüberleben (Tutone et al., 2005<sup>42</sup>).

Niedrigerer systolischer und diastolischer Blutdruck führten nach Tutone et al. zu besserem Nierentransplantatüberleben. Auch erhöhtes Serumkreatinin und die Länge der Dialysetherapie waren signifikante Faktoren für das Patienten- und Transplantatüberleben. Höheres Alter, höheres Serumkreatinin und ein vorliegender Diabetes mellitus korrelierten mit einer signifikanten Erhöhung der Morbidität. Das Transplantatüberleben sank mit zunehmender Anzahl von Antihypertensiva.

In unserem Patientenkollektiv wiesen ca. 95% der Patienten eine Hypertonie auf. Diese Zahl änderte sich im Beobachtungszeitraum nicht signifikant. Es konnte ebenfalls statistisch kein signifikanter Zusammenhang zwischen Alter, Geschlecht oder Spenderorgan bezüglich der Entwicklung einer Hypertonie festgestellt werden. Jedoch zeigte sich auch in unserem Patientenkollektiv ein Einfluss auf die Transplantatfunktion. Nach 2 Jahren war die Transplantatfunktion in der Gruppe ohne Hypertonie signifikant besser ( $1,3 \pm 1,6$ ) als in der Gruppe mit Hypertonie ( $2,6 \pm 1,5$ ),  $p = 0,053153$ . Auch nach 5 Jahren bestand weiterhin ein Unterschied (keine Hypertonie:  $1,3 \pm 1,5$ ; Hypertonie:  $2,7 \pm 1,4$ ), welcher jedoch mit  $p = 0,063754$  nicht statistisch signifikant war.

Somit bestätigen auch unsere Ergebnisse die Ergebnisse von Tutone et al.<sup>42</sup>. Eine engmaschige Kontrolle der Blutdruckwerte und eine optimal auf den Patienten zugeschnittene Therapie ist somit unbedingt erforderlich.

Bei unseren Patienten konnte ein Rückgang der benötigten Antihypertensiva über die Zeit beobachtet werden, welcher mit zunehmendem Alter der Patienten abnahm (s. Abb. 45, S.56). Da zusätzlich zu renalen Hypertonien bei älteren Patienten eher arteriosklerotische Veränderungen vorliegen ist dies erklärbar (London et al., 2003<sup>43</sup>). Nach Nierentransplantation hat sich bei einigen unserer jüngeren Patienten mit guter Nierenfunktion die Blutdrucksituation verbessert ohne allerdings statistisch signifikant zu werden.

Ein anderer Grund für einen Rückgang der Antihypertensiva könnte eine Reduktion der Immunsuppression sein. Bei vielen Patienten wurde auf Steroide verzichtet, die bekanntermaßen einen Einfluss auf eine Hypertonie haben (Pascual et al., 2009<sup>44</sup>).

### 5.2.5 Diabetes mellitus und Posttransplantationsdiabetes mellitus

Die Inzidenz des Posttransplantationsdiabetes mellitus (PTDM) wurde in einer Metaanalyse im ersten Jahr nach Nierentransplantation zwischen 2 und 50% angegeben (Montori et al.<sup>45</sup>). Viele Risikofaktoren wurden beschrieben. In unserem Patientenkollektiv wurden das Alter, das Geschlecht und das Spendenorgan untersucht. Mit zunehmendem Alter ist die Inzidenz des PTDM höher (Cosio et al., 2005<sup>46</sup>; Kasiske et al., 2000<sup>47</sup>) In unserem Patientenkollektiv zeigte sich kein signifikanter Anstieg der Diabetes mellitus-Häufigkeit (initial 10,2%, nach 5 Jahren 12,2%). Ein PTDM trat in 3,5% der Fälle auf.

Ein Unterschied zeigte sich bei der Altersverteilung der Patienten mit Diabetes mellitus zu Beobachtungsbeginn. Während in der jüngsten Gruppe (19–39 J.) kein Patient einen D. m. aufwies, hatten 17 % der Patienten der mittleren Altersgruppe (19–64 J.) einen manifesten Diabetes mellitus. In der ältesten Gruppe ( $\geq 65$  J) hatten 33,3% der Patienten einen Diabetes mellitus  $p = 0,03436$ . Nach 5 Jahren war die Rate bei der mittleren Altersgruppe auf 22,2% gestiegen (durch die PTDM-Fälle) während sie in der ältesten Gruppe auf 16,7% sank.

Diese Reduktion lag daran, dass viele der Patienten mit Diabetes mellitus noch keine 5 Jahre in dauerhafter Beobachtung waren und somit aus der Berechnung herausfielen.

Ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Transplantatfunktion bei Vorhandensein eines Diabetes mellitus zu den verschiedenen Messzeitpunkten ließ sich in unserem Patientenkollektiv nicht nachweisen.

Zum Messzeitpunkt 10 Jahre ist die Nierentransplantatfunktion der Patienten mit Diabetes mellitus zwar deutlich schlechter als die der Patienten ohne D. m., jedoch ließ sich ein Zusammenhang statistisch nicht beweisen. Nach Kasiske et al.<sup>46</sup> ist das Vorliegen eines PTDM ein starker Vorhersagewert für das Transplantatüberleben und die Mortalitätsrate.

### 5.3 Tumore und Hauttumore

Die Entwicklung von Tumoren nach Nierentransplantation sind keine Seltenheit. Insbesondere die Entwicklung von Nicht-Melanomen, Melanomen, Kaposi-Sarkom, Non-Hodgkin-Lymphomen, Mund- und Nierenkarzinomen ist im Vergleich zur Normalbevölkerung deutlich erhöht (Kasiske et al., 2004<sup>48</sup>, Engels et al., 2011<sup>49</sup>).

Auch bei unseren Patienten zeigte sich ein signifikanter Anstieg der Tumorrates von durchschnittlich 0,0 zu Beobachtungsbeginn auf  $0,16 \pm 0,37$  (= 16,33%),  $p = 0,00082$ . Zwischen den aufeinanderfolgenden einzelnen Messzeitpunkten (initial, 1, 2, 5 Jahre) war kein signifikanter Anstieg zu verzeichnen. Überwiegend kamen Hauttumore, aber auch ein hochmalignes Non-Hodgkin-Lymphom (Burkitt-Lymphom) i. S. e. Posttransplantations-Lymphoproliferativen Erkrankung, ein Schilddrüsentumor, ein Prostatacarcinom, ein Falxmeningeom sowie ein Bronchialcarcinom vor. Kasiske et al. beschrieben eine 35 fache Erhöhung von Nierencarcinomen, welche in unserem Patientenkollektiv nicht vorkamen. Nach Kasiske et al.<sup>48</sup> kamen Melanome 5x häufiger und nicht melanöse Hauttumore im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung mehr als 20 fach vermehrt vor.

Bei der Untersuchung der unterschiedlichen Altersgruppen hinsichtlich einer Tumorentwicklung zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede, auch eine Geschlechts- oder Spender-

organabhängigkeit ließ sich nicht nachweisen. Eine vermutete Abhängigkeit von der Art des Immunsuppressivums (Ciclosporin A vs. Tacrolimus) ließ sich nicht bestätigen.

Engels et al.<sup>49</sup> zeigten, dass unter transplantierten Patienten die Tumorraten für 32 verschiedene Tumorarten (u.a. Nierencarcinome, Non-Hodgkin-Lymphome, Hauttumore) erhöht war. Unter 175.732 Transplantatempfängern traten 10.656 Tumorerkrankungen auf. Auch nach Collett et al., 2010<sup>50</sup> zeigte sich die Inzidenz von Tumorerkrankungen nach Organtransplantationen deutlich erhöht. Daten aus dem UK Transplant Registry wurden aus den Krebsregistern Englands, Schottlands und Wales zusammengefügt. Die 10-Jahresrate an neu entwickelten Tumoren lag doppelt so hoch wie in der Normalbevölkerung. Die Inzidenz von nicht-melanösen Hauttumoren zeigte sich 13fach erhöht.

In unserem Patientengut konnten wir eine Erhöhung der Hauttumorzahl von 0 Fällen zu Beobachtungsbeginn auf 8,16% der Patienten nach 5 Jahren (Mittelwerte und Standardabweichung  $0,08 \pm 0,28$ ),  $p = 0,02929$  aufzeigen. Es handelte sich in einem Fall um ein Melanom, in den anderen Fällen um nicht-melanöse Hauttumore.

Nach Altersgruppen unterteilt zeigte sich zum Messzeitpunkt 1 Jahr kein Fall in der Gruppe der 19–39-Jährigen. In der Gruppe der 40–64-Jährigen hatten 1,88% der Patienten einen Hauttumor entwickelt. In der Gruppe der  $\geq 65$  waren 25% der Patienten betroffen. Zu diesem Messzeitpunkt zeigte sich mit zunehmendem Alter eine signifikant häufigere Hauttumorentwicklung,  $p = 0,0267$ . Zu den Messzeitpunkten 2, 5 und 10 Jahre zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

Bordea et al. (2004<sup>51</sup>) zeigten, dass 19,1% der 989 untersuchten Patienten Hauttumore entwickelten. Als Risikofaktoren ermittelten sie u.a. höheres Alter bei Transplantation, Geschlecht, Länge der immunsuppressiven Therapie sowie erhöhte Kreatininwerte nach 1 Jahr. Bei unseren Patienten ließ sich im Gegensatz hierzu keinerlei Geschlechts- oder Spenderorganabhängigkeit nachweisen.

Auch ließ sich keine Abhängigkeit von der Art des verwendeten Immunsuppressivums beweisen. Zwar stieg unter CSA-basierter immunsuppressiver Therapie der prozentuale Anteil der Patienten, die eine Tumorerkrankung hatten, von 4,65% auf 28,57% nach 10 Jahren deutlich höher an als unter Tacrolimus-basierter Therapie (0 Fälle zu Beobachtungsbeginn, nach 10 Jahren

16,67%). Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Immunsuppressiva ließ sich jedoch nicht nachweisen ( $p > 0,05$ ).

Die studienkonforme deutliche Zunahme an Tumoren und Hauttumoren und deren auch durch unsere Daten belegte Abhängigkeit vom Alter der Patienten, belegt die Notwendigkeit eines strukturierten Tumorscreenings nach Transplantation.

#### **5.4 Immunsuppressiva**

Ciclosporin (CSA) ist ein zyklisches Peptid welches aus den Pilzen *Tolypocladium inflatum* Gams und *Cylindrocarpum lucidum* booth isoliert wird (Dreyfuss et al.<sup>52</sup>) und immunsuppressive Wirkung durch Unterdrückung der T-Zell-Immunantwort hat. Ciclosporin A steht in Deutschland seit 1983 als Sandimmun® zur Verfügung. Seit dessen Einsatz in der Transplantationsmedizin hat sich die Überlebensrate der Transplantate und der Patienten selbst signifikant verbessert (Thiel et al., 1994<sup>53</sup>). Allerdings sind auch gravierende Nebenwirkungen möglich, wie u.a. Nephro- und Neurotoxizität, Hyperlipidämie, arterielle Hypertonie, erhöhte Rate an Neoplasien, dermatologische Nebenwirkungen, Infektionen und Gingivahyperplasie (Hoyer, 1995<sup>54</sup>). Seit 1994 ist es als Sandimmun Neoral® in mikroemulsifizierter Form mit besserer Bioverfügbarkeit zugelassen. Tacrolimus (TAC/ Tacr.) wurde 1984 in Japan entdeckt. Es wird aus dem Pilz *Streptomyces tsukubensis* gewonnen und ist ein Makrolidantibiotikum. Es zählt wie CSA zu den Calcineurin-Inhibitoren. Seit 1990 lagen erste klinische Erfahrungen mit Tacrolimus (FK506) in den USA bei nierentransplantierten Patienten vor (Starzl et al., 1990<sup>55</sup>), die Zulassung in Deutschland (Prograf®) erfolgte 1995.

In mehreren Studien wurde gezeigt, daß Tacrolimus im Vergleich zu CSA einen günstigeren Effekt auf den Fettstoffwechsel hat (Claesson et al., 1998<sup>57</sup>, Deleuze et al., 2005<sup>58</sup>). Bekannt ist aber auch, dass unter Tacrolimus höhere Blutzuckerspiegel vorliegen können<sup>55,56</sup>. Außerdem hat es nephrotoxische und neurotoxische Nebenwirkungen<sup>55</sup> und verursacht vermehrt Diarrhoen und Übelkeit. Auch unter Tacrolimus basierter Therapie kommt es vermehrt zu Neoplasien.

Adverse effect	Steroids	CsA	Tac	mTORi	MMF	AZA
New-onset diabetes mellitus	↑	↑	↑↑	↑		
Dyslipidemias	↑	↑		↑↑		
Hypertension	↑↑	↑↑	↑			
Osteopenia	↑↑	↑	(↑)			
Anemia and leucopenia				↑	↑	↑
Delayed wound healing				↑		
Diarrhea, nausea/vomiting			↑		↑↑	
Proteinuria				↑↑		
Decreased GFR		↑	↑			

AZA, azathioprine; CsA, cyclosporine A; GFR, glomerular filtration rate; MMF, mycophenolate mofetil; mTORi, mammalian target of rapamycin inhibitor(s); Tac, tacrolimus.

↑ indicates a mild-moderate adverse effect on the complication.

↑↑ indicates a moderate-severe adverse effect on the complication.

(↑) indicates a possible, but less certain adverse effect on the complication.

Tab. 30: Toxizitätsprofil immunsuppressiver Medikamente (Am J Transpl 2009;9(Suppl s3):S.14-15 chap 3)<sup>59)</sup>

Die Anzahl der einzunehmenden Immunsuppressiva wurde bei einem Großteil unserer Patienten mit der Zeit reduziert (i.d.R. von triple auf duale Therapie). Während initial noch 75,3% der Patienten drei verschiedene Immunsuppressiva einnehmen mussten, waren es bei den Patienten, welche über 10 Jahre beobachtet wurden, durchschnittlich nur noch zwei. 62,4% der Patienten hatten initial eine CSA-Therapie, 34,1% eine Tacrolimus-Therapie zusätzlich zur MMF und Prednisolon-Therapie (Rest: andere).

Bei den meisten Patienten wurde entweder auf MMF oder auf Prednison verzichtet.

Bei unseren Patienten zeigte sich nach Steroidverzicht kein Fall von Rejektion oder Transplantatverlust. Auch bei Verzicht auf MMF kam es bei keinem Patienten zu einer akuten Rejektion. Bei einer Patientin kam es drei Jahre nach Absetzen des MMFs zu einer Transplantatniereninsuffizienz mit nachfolgender Dialysepflichtigkeit. Pascual et al., 2009<sup>60</sup>, zeigten eine erhöhte Rejektionsrate nach Absetzen, Reduktion oder totaler Vermeidung von Corticosteroiden, allerdings auch eine mögliche Reduktion der antihypertensiven Therapie, des Serumcholesterols und der Therapie der Hyperlipidämie sowie des PTDM. Auch schon 2004 und 2005 veröffentlichte die Gruppe um Pascual<sup>61</sup> die Ergebnisse einer Meta-Analyse zu diesem Thema, mit dem Ergebnis deutlich niedrigerer Cholesterolspiegel nach Steroidentzug, sowie ein niedrigeres aber signifikantes Risiko von akuten Rejektionen. Das Risiko eines frühen Transplantatverlustes bestand nicht, was sich auch mit den Ergebnissen unserer Patienten deckt.

In verschiedenen Studien zeigte sich eine bessere Langzeittransplantatfunktion unter Therapie mit Tacrolimus i. Vgl. zu Ciclosporin A (Krämer et al.: European Tacrolimus vs. Cyclosporine Microemulsion Renal Transplantation Study Group, 2005<sup>62</sup>; Jurewicz, 2003<sup>63</sup>; Vincenti, 2002<sup>64</sup>). Bei unseren Patienten zeigte sich zunächst initial und nach einem Jahr ein Trend zur besseren Transplantatfunktion unter Ciclosporin A ( $p = 0,059604$  und  $p = 0,056949$ ). Nach 2 Jahren unterschieden sich die Ergebnisse zwischen Ciclosporin A und Tacrolimus nicht mehr signifikant. Nach Altersgruppen unterteilt zeigten sich zu späteren Messzeitpunkten zwar keine statistisch signifikanten Unterschiede, jedoch war das Transplantatfunktionsergebnis sowohl nach einem als auch nach zwei Jahren in allen Altersgruppen schlechter unter Tacrolimus-Therapie. Nach 5 Jahren zeigte sich kein deutlicher Unterschied mehr. Die Altersgruppe der 19–39-Jährigen zeigte unter Tacrolimus nach 5 Jahren mit 1,83 zu 2,67 (durchschnittliches Stadium der Niereninsuffizienz nach KDOQI-Guidelines) eine deutlich bessere Transplantatfunktion als unter Ciclosporin A. In der mittleren Altersgruppe (40–64 J.) zeigte sich bei Tacrolimus mit einem durchschnittlichen Stadium der Niereninsuffizienz nach KDOQI-Guidelines von 2,92 im Vergleich zu 2,43 bei Ciclosporin A ein umgekehrtes Bild. In der Gruppe der  $\geq 65$ -Jährigen erhielt kein Patient eine Tacrolimus-Therapie, so dass sich hier kein Vergleich anstellen lässt.

Nach 10 Jahren zeigte sich die Nierentransplantatfunktion unter Tacrolimus-Therapie mit einem durchschnittlichem Niereninsuffizienzstadium von 1,67 weiterhin deutlich besser als unter Ciclosporin A-Therapie mit 3,0. Allerdings war das Ergebnis aufgrund der kleinen Stichprobengröße ( $n = 13$ ) statistisch nicht signifikant. Ferner hatten hier alle Patienten der jüngsten Altersgruppe (19–39 J.) eine Tacrolimus gestützte Therapie und alle Patienten ab 65 Jahren eine Ciclosporin A-basierte Therapie, die das Ergebnis beeinflusste und einen Altersgruppenvergleich nicht zuließ. Die mittlere Altersgruppe (40–64 J.) hatte ein gemitteltes Niereninsuffizienzstadium unter CSA-Therapie von 2,83 und unter TAC von 2,00. Der Unterschied war aufgrund der kleinen Stichprobengröße nicht signifikant (alle  $p$ -Werte  $> 0,05$ ).

Bei beiden Geschlechtern war die Transplantatfunktion nach einem Jahr unter Tacrolimustherapie schlechter als unter Ciclosporin A (CSA-w: 2,59 zu TAC-w 3,31; CSA-m: 2,14 zu TAC-m 2,61),  $p = 0,046056$ . Auch zeigte sich ein Trend zur schlechteren Transplantatfunktion bei den weiblichen Patienten,  $p = 0,053863$ .

## 5.5 Infektionen

Der Großteil der Infektionen unserer Patienten umfasste Harnwegsinfekte ( $n = 48$ ), Bronchitiden ( $n = 22$ ) und gastrointestinale Infektionen ( $n = 21$ ), CMV-Infektion (auch reaktivierte ( $n = 11$ )) und Pneumonien ( $n = 9$ ). Ein Patient entwickelte eine Pyelonephritis, ein weiterer eine Borreliose. Bei gleichzeitigem Vorliegen von zwei Infektionen wurde nur eine statistisch gewertet. Es zeigten sich signifikant häufiger Infektionen bei den Frauen ( $p = 0,014356$ ), insbesondere die Harnwegsinfekte waren hier deutlich häufiger. Die Häufigkeit und Art der Infektionen lag in unserer Kohorte konform zu anderen Studien (Alangaden et al., 2006<sup>65</sup>; Bedendo et al., 2011<sup>66</sup>; Cervera et al., 2011<sup>67</sup>; Vidal et al., 2012<sup>68</sup>; Hoyo et al., 2010<sup>69</sup>; Tveit et al., 2002<sup>70</sup>). Die Gruppe um Alangaden hatte eine Inzidenz der Infektionen der ableitenden Harnwege von 47 %, 17 % virale Infektionen und 8% Pneumonien festgestellt. Bei Cervera et al.<sup>67</sup> et al. lag die Infektionsrate der ableitenden Harnwege bei 36,9% und die der intraabdominalen Infekte bei 16,7%. Sowohl in dieser Studie als auch bei und Vidal et al.<sup>68</sup> hatten Frauen signifikant häufiger Infektionen.

Die Ergebnisse bestätigten einmal mehr die Dringlichkeit einer regelmäßigen Untersuchung bei nierentransplantierten Patienten mit besonderem Augenmerk auf die Patientinnen um auch inapparente Infekte festzustellen.

## 5.6 Biopsien und Transplantatverlust

Wie bei den Ergebnissen dargelegt, war bis zum Messzeitpunkt 1 Jahr bei 16,47% (n = 14), nach 2 Jahren bei 11,84%; nach 5 Jahren bei ca. 5% und nach 10 Jahren bei 14,29% (von n = 14) aller Patienten eine Biopsie aufgrund einer Verschlechterung der Transplantatfunktion notwendig geworden. Bezüglich der Gesamtzahl der Biopsien lässt sich eine Tendenz zu häufigeren Biopsien in der Gruppe der 19–39-Jährigen annehmen,  $p = 0,0750$ . Die wenigsten Biopsien wurden bei den 40–64-Jährigen notwendig. Zu den Zeitpunkten 1 Jahr ( $p = 0,0331$ ) und 5 Jahre ( $p = 0,0032$ ) waren für die jüngeren Patienten die im Mittel meisten Biopsien, für die im mittleren Alter dagegen die wenigsten Biopsien notwendig geworden. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern, zwischen Art des Spendenorgans oder Art des Immunsuppressivums (CSA vs. TAC) war nicht gegeben (alle  $p > 0,05$ ).

Es handelte sich in allen 7 Rejektionsfällen um ältere, teilweise noch floride Abstoßungen, drei im 1. Beobachtungsjahr, drei im 2. Jahr, eine bis zum Messzeitpunkt 5 Jahre. Es befand sich kein Patient der jüngsten Altersgruppe darunter. 4 Patienten gehörten der Altersgruppe der 40–64-Jährigen an, 3 der Altersgruppe ab 65 Jahre. Nur einer dieser Patienten (der mittleren Altersgruppe zugehörig) entwickelte später ein Transplantatversagen, allerdings erst knapp vier Jahre nach der Rejektion.

Zwei unserer Patienten erlitten im Messzeitraum >2 bis <5 Jahre (3,92%; w = 1, m = 1) ein Transplantatversagen. Beide hatten eine Lebendspende erhalten.

5 Patienten entwickelten eine dialysepflichtige terminale Transplantatniereninsuffizienz im Messzeitraum >5 bis <10 Jahre, dem entspricht ein prozentualer Anteil von 26,32% (w = 1, m = 4). Alle hatten eine Leichenspende erhalten.

Somit liegen unsere Patienten bis zum Messzeitpunkt 5 Jahre noch deutlich unter der durchschnittlichen Quote an Transplantatversagen, s. folg. Abbildung der Collaborative Transplant Study<sup>71</sup>.

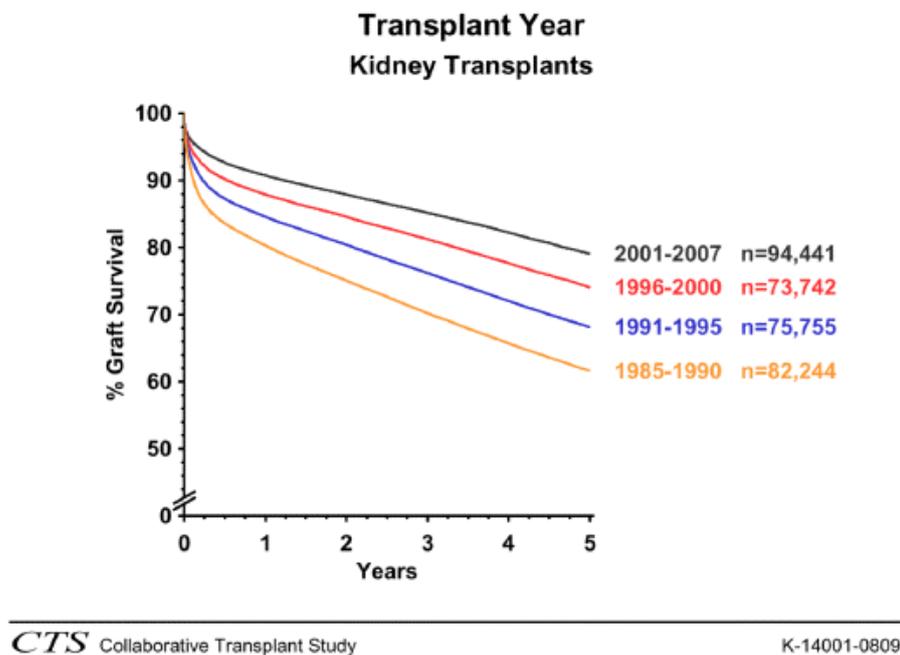


Abb. 69: Transplantatüberleben zu den Messzeitpunkten 1-5 Jahre nach Nierentransplantation nach Zeitraum der Transplantation (Quelle: CTS-Studie<sup>71</sup>)

Nur ein Patient mit Lebendspende war über 10 Jahre lang in Beobachtung. Bei den Patienten mit Leichenspenden waren es 13 Patienten. Aufgrund der kleinen Fallzahl bei den Lebendspenden ist die statistische Auswertung hier über 5 Jahre erfolgt.

## 5.7 Hospitalisierungen

Der Hauptgrund für Hospitalisierungen waren Infektionen. In unserem Patientenkollektiv sank die Anzahl der stationär notwendig gewordenen Aufenthalte, welche durch Transplantatprobleme verursacht wurden, mit dem Alter ab, jedoch ließ sich ein Zusammenhang statistisch nicht beweisen. Diese Entwicklung wäre auf der Grundlage früherer Studien nachvollziehbar, da angenommen wurde, dass ältere Transplantatempfänger eine weniger starke Immunantwort aufgrund erniedrigter T- und B-Lymphozytenzahl bzw. -aktivität hätten<sup>72,73,74,75</sup>. Die Rate an akuten Rejektionen lag in vielen Studien bei älteren Patienten deutlich unter der der Jüngeren. Kommt es allerdings zu einer akuten Rejektion bei älteren Transplantatempfängern, zeigte sich das Transplantatüberleben bzw. die Transplantatfunktion deutlich verschlechtert<sup>76,77</sup>. Die Rate an

Todesfällen bzw. Transplantatversagen durch Infektionen ist im Vergleich zu jüngeren Empfängern deutlich erhöht<sup>76,77</sup>. Durch andere Studien ließ sich eine eher verstärkte Immunantwort der älteren Transplantatempfänger vermuten. 2003 zeigte das Team um Pascher<sup>78</sup> an der Charite Berlin in einer tierexperimentellen Studie an Ratten nicht nur eine deutlich erhöhte Mortalität und erniedrigtes Transplantatüberleben der älteren Tiere, welche Transplantate älterer Spenderratten erhalten hatten, sondern auch eine altersabhängige Zunahme der Immunantwort durch verstärkte Ausschüttung verschiedener Zytokine sowie eine erhöhte Anzahl an T-Gedächtniszellen und alloreaktiven T-Zellen. Die chronische Transplantatverschlechterung zeigte sich bei älteren Empfängern unabhängig vom Spenderalter, wie durch Doppeltransplantation jüngerer Rattennieren in ältere Ratten nachgewiesen werden konnte. In einer 2009 veröffentlichten prospektiven Studie der Charite Berlin (Pratschke et al.<sup>79</sup>) mit ähnlicher Mitarbeiterbesetzung wurden 100 Patienten, welche zwischen 2004 und 2005 nierentransplantiert wurden, miteinander verglichen. Die Immunlage vor der Transplantation sowie eine Woche und ein halbes Jahr danach wurde erfasst. Verglichen wurden Patienten  $\geq 65$  Jahre, welche im ESP über Eurotransplant ein Organ eines älteren Spenders ( $\geq 65$  Jahre) erhalten hatten, mit jüngeren Transplantatempfängern, die eine Niere über das klassische ETKAS-Programm mit Spendern  $< 65$  Jahren erhalten hatten. Die ältere Patientengruppe wies zu allen drei Messzeitpunkten eine signifikant erhöhte Anzahl an T-Gedächtnis-Zellen auf. Native T-Zellen waren eher erniedrigt. Aktivierte zytotoxische T-Zellen waren vor sowie 7 Tage nach der Transplantation signifikant erhöht. Auch der TNF $\alpha$ -Spiegel war 7 Tage post transplantationem signifikant erhöht, während sowohl er als auch das Interleukin-10 sechs Monate nach der Transplantation signifikant vermindert waren. Aufgrund dieser Ergebnisse wurde eine initial stärkere Immunantwort bei den älteren Transplantatempfängern vermutet.

Die Art des Immunsuppressivums (CSA vs. TAC) beeinflusst die Anzahl der stationären Aufenthalte in unserem Patientenkollektiv nicht. Nach Reduktion der immunsuppressiven Therapie (Triple auf Dual) zeigte sich zwar eine leichte Zunahme der stationären Aufenthalte, jedoch war diese nicht statistisch signifikant. Wie bereits erwähnt wurde in den meisten Fällen auf MMF oder Steroide verzichtet wobei ungleich der Ergebnisse von Pasqual et al.<sup>60,61</sup> kein Fall von Rejektion oder Transplantatverlust eintrat, welcher die leichte Zunahme der Hospitalisierungsrate hätte erklären können.

## 5.8 Mortalität

Im gesamten Beobachtungszeitraum von 10 Jahren sind 9 Patienten verstorben. Die Todesursachen waren Endokarditiden (n = 2), Überwässerung mit Lungenödem durch Herz- und/oder Transplantatniereninsuffizienz (n = 3), Multiorganversagen bei hepatischer Enzephalopathie durch Leberinsuffizienz bei Leberfibrose unklarer Genese (n = 1), intracerebrale Massenblutung (n = 1) unter Marcumareinnahme nach 3-fach-Bypass und ein ischämischer Hirninfarkt (n = 1). Bei einer Patientin ließ sich die Ursache nach Aktenlage nicht klären, sie ist auswärts verstorben. Zwei weitere Patientinnen verstarben nach Ende des Beobachtungszeitraumes. Ursache hier war ein metastasiertes Merkelcellcarcinom, bei der anderen Patientin ließ sich die Ursache nach Aktenlage nicht klären, sie ist ebenfalls auswärts verstorben. Alle Patienten hatten ein Leichentransplantat erhalten. In einer Studie aus 2010 von Sood et al. 2010<sup>80</sup> zeigte sich die Mortalität bei Männern mit 65% im Vergleich zu den Frauen mit 35% erhöht. Untersucht wurden hier zwischen 1969-2005 Patienten, die bei funktionierendem Transplantat verstorben waren.

Auch in unserem Patientenkollektiv (n = 8 mit funktionierendem Transplantat zum Todeszeitpunkt) zeigte sich das Verhältnis von Männern zu Frauen mit 75% zu 25% deutlich erhöht. Bei Einbeziehung der beiden Patientinnen, die nach über 10 Jahren verstorben waren, lag der Anteil von Männern zu Frauen bei 60% zu 40%. In der Studie von Sood et al. 2010<sup>80</sup> konnte eine Verschiebung des durchschnittlichen Todesalters von 73 Jahre auf 80 Jahre in der Bevölkerung des Staates Wisconsin<sup>76</sup> über die Jahre als Zeichen einer sinkenden Mortalitätsrate festgestellt werden. Das durchschnittliche Alter unserer Patienten lag bei Einbeziehung der beiden später verstorbenen Frauen bei 67 Jahren. Ojo et al.<sup>81</sup> untersuchten ebenfalls das Langzeitüberleben bei nierentransplantierten Patienten. Die Überlebensrate lag bei 97% nach 1 Jahr, 91% nach 5 Jahren und 86% nach 10 Jahren. Kardiovaskuläre Erkrankungen waren der Hauptgrund für einen Todesfall bei funktionierendem Transplantat. Dies war auch bei unseren Patienten der Fall. Die Überlebensrate lag bei 100% nach 1 Jahr. 6 Patienten sind zwischen den Messzeitpunkten 5 und 10 Jahren verstorben. Nach 10 Jahren waren nur noch 14 Patienten in Beobachtung. Viele der 49 Patienten, welche zum 5 Jahresmesszeitpunkt noch einbezogen wurden, sind zwischen 5 und 9 Jahren in Beobachtung, daher ist eine Berechnung der Mortalitätsrate hier schwierig. Nach 5 Jahren lag die Überlebensrate bei 96%. Somit decken sich unsere Ergebnisse annähernd mit o.g. Studie<sup>79</sup>.

## 6 Zusammenfassung

Nach über 10-jährigem Bestand der Medizinische Abteilung unter Leitung von Herrn Prof. Dr. med. Bach hielten wir es für wichtig eine Analyse unserer Behandlungsergebnisse bei unseren nierentransplantierten Patienten durchzuführen. Ziel war es eventuelle Auffälligkeiten in der Häufigkeit von Folgeerkrankungen aufzudecken.

Es konnten einige signifikante Ergebnisse festgestellt werden. Diese umfassten insbesondere die Tumorentwicklung und hierbei insbesondere die Entwicklung von Hauttumoren, bei denen die älteste Patientengruppe (65 J. und älter) die höchste Zuwachsrates aufwies. Ein strukturiertes Tumorscreening, unter besonderer Berücksichtigung der Hauttumore, ist zur Verminderung der Mortalität vonnöten und wird in unserer Ambulanz bereits seit Jahren erfolgreich empfohlen und durch entsprechend geschulte Dermatologen und entsprechende Fachabteilungen durchgeführt.

Die Transplantatfunktion verschlechterte sich studienkonform bei einigen Patienten, insbesondere bei denen der ältesten Altersgruppe (65 J. und älter), welche eine Niere aus dem Eurotransplant Senior Programm erhalten hatten, über die Zeit.

Bezüglich der Komorbiditäten lagen insgesamt signifikante Zunahmen bei den kardiovaskulären Erkrankungen, insbesondere auch bei der möglichen Entwicklung einer KHK und der Hypercholesterinämie vor. Altersabhängige Signifikanzen lagen für die renale Anämie, die kardiovaskulären Erkrankungen, die Hypercholesterinämie und den Diabetes mellitus vor. Deren Einfluss auf die Transplantatfunktion war bei der renalen Anämie nach 1 und 5 Jahren signifikant. Auch hierzu liegen unsere Ergebnisse trotz unterschiedlichen Ansatzes (Beobachtungsstart: Erstkontakt in unserer Ambulanz) im Rahmen der Ergebnisse der aufgeführten Studien. Auffällig war ein hoher Anteil an Hypertonikern von fast durchgehend 95% im Vergleich zu niedrigeren Zahlen in den Studien (90% bei Schwenger et al. 2001<sup>82</sup>). Eine mögliche Erklärung hierfür könnte der unterschiedliche Beobachtungsbeginn in unserer Untersuchung sein. Ein Teil der Patienten war zu Beobachtungsstart bereits seit Jahren transplantiert und hat dementsprechend auch schon länger entsprechende hypertensive Begleitumstände (z.B. Immunsuppression und Alter). Ungeachtet dessen zeigte sich bei den medikamentösen Therapien erfreulicherweise ein Rückgang der benötigten Anzahl an antihyper-

tensiven Medikamenten. Eine sorgfältige Behandlung der Komorbiditäten ist vonnöten um das kardiovaskuläre Risikoprofil der transplantierten Patienten zu vermindern, welches den Hauptgrund für Todesfälle bei funktionierendem Transplantat darstellt<sup>35,80</sup>.

Weibliche Patienten hatten studienkonform signifikant häufiger Infektionen, insbesondere Harnwegsinfekte. Auch in der Normalbevölkerung sind diese häufiger im weiblichen Geschlecht vorzufinden. Eine regelmäßige Urinkontrolle, wie sie standardmäßig bei jedem Patienten durchgeführt wird, ist daher insbesondere bei den weiblichen Patienten zur Diagnosestellung auch bei inapparenten Infekten wichtig.

Die Immunsuppressiva wurden über die Zeit häufig bei stabiler Transplantatfunktion von triple auf duale Therapie reduziert, hierbei wurde vorwiegend auf MMF oder Steroide verzichtet. Erfreulicherweise zeigte sich dadurch kein Fall von akuter Rejektion, wie sie in der Literatur beschrieben werden.

Ungleich der Ergebnisse aus vielen Studien war bei uns die Transplantatfunktion unter Tacrolimus nicht besser als unter CSA. Zu den späteren Messzeitpunkten (5 und 10 Jahre) ist es schwierig eine vergleichbare Aussage zu treffen, da die Fallzahl sich in unserem Kollektiv weiter erniedrigte und zudem alle jungen Patienten eher eine Tacrolimus gestützte Therapie und die älteren Patienten eher eine Therapie mit CSA hatten.

Durchschnittlich entfielen auf einen Patienten 1,4 durch Transplantatprobleme und Infektionen verursachte stationäre Aufenthalte. Mit zunehmendem Alter reduzierte sich diese Anzahl. Eine Umstellung von triple auf duale Therapie konnte die Anzahl nicht verringern.

Ungleich anderer Studien verstarb lediglich eine Patientin durch eine Transplantatdysfunktion und deren Folgeerscheinungen. Die übrigen Patienten verstarben, wie auch in einer Vielzahl anderer Studien dargelegt, am ehesten durch kardiovaskuläre Erkrankungen gefolgt von septischen Ereignissen.

Die Ergebnisse der Überprüfung unserer Patienten zeigten keine auffälligen Ergebnisse im Vergleich zur bestehenden Studienlage. Wir fühlen uns daher in unserem Behandlungskonzept bestätigt.

## Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Beobachtungszeitraum .....	10
Abb. 2: Altersgruppenverteilung .....	10
Abb. 3: Geschlechtsverteilung.....	11
Abb. 4: Spendenorganverteilung.....	12
Abb. 5: Stadien der chronischen Nierenerkrankung (American Kidney Foundation <sup>18</sup> ) .....	14
Abb. 6: durchschnittliche Stadien der Niereninsuffizienz nach KDOQI-Guidelines bei den Patienten mit 5 Jahren Beobachtungsdauer .....	15
Abb 7: Transplantatnierenfunktion nach Altersgruppen .....	17
Abb. 8: zeitliche Entwicklung einer renalen Anämie in Prozent über 5 Jahre .....	19
Abb. 9: zeitliche Entwicklung der Anämie je Altersgruppe über 5 Jahre .....	20
Abb. 10: zeitliche Entwicklung von kardiovaskulären Erkrankungen in Prozent über 5 Jahre .....	21
Abb. 11: zeitliche Entwicklung von kardiovaskulären Erkrankungen je Altersgruppe in Prozent über 5 Jahre .....	22
Abb. 12: zeitliche Entwicklung der KHK in Prozent über 5 Jahre .....	23
Abb. 13: zeitliche Entwicklung der koronaren Herzkrankheit je Altergruppe in Prozent über 5 Jahre .....	24
Abb. 14: zeitliche Entwicklung einer Hypercholesterinämie in Prozent über 5 Jahre .....	25
Abb. 15: Anteil der Patienten mit Hypercholesterinämie je Altersgruppe in Prozent über die Zeit .....	26
Abb. 16: Anteil der Patienten mit Hypertonie zu den einzelnen Messzeitpunkten.....	27
Abb. 17: Anteil der Patienten mit Diabetes mellitus zu den einzelnen Messzeitpunkten.....	29
Abb. 18: Anteil der Patienten der verschiedenen Altersgruppen mit Diabetes mellitus zu Beobachtungsbeginn .....	29
Abb. 19: Transplantatfunktion bei Patienten mit/ohne renale Anämie über die Zeit.....	31
Abb. 20: Transplantatfunktion bei Patienten mit/ohne Hypertonie über die Zeit .....	34
Abb. 21: Tumorentwicklung über 5 Jahre .....	35
Abb. 22: zeitliche Entwicklung von Tumoren je Altersgruppe als über 10 Jahre .....	36
Abb. 23: zeitliche Entwicklung von Tumoren bei Männern und Frauen.....	36
Abb. 24: zeitliche Entwicklung von Tumoren je Herkunft des Spendenpräparat .....	37
Abb. 25: zeitliche Entwicklung von Tumoren unter CSA- vs. Tacrolimustherapie .....	38
Abb. 26: zeitliche Entwicklung von Hauttumoren in Prozent über 5 Jahre, .....	39
Abb. 27: Hauttumorentwicklung nach Altersgruppen .....	39
Abb. 28: zeitliche Entwicklung von Hauttumoren bei Männern und Frauen.....	40
Abb. 29: zeitliche Entwicklung von Hauttumoren je Herkunft des Spendenpräparates .....	40

Abb. 30: zeitliche Entwicklung von Hauttumoren unter CSA vs. Tacrolimus basierter Immunsuppression...	41
Abb. 31: Anteil der Infektionen pro Patient zu den einzelnen Messzeitpunkten .....	42
Abb. 32: durchschnittliche Anzahl der Infektionen pro Patient je Altersgruppe über den Messzeitraum von 10 Jahren .....	43
Abb. 33: zeitliche Entwicklung von Infektionen pro Patient und Altersgruppe .....	43
Abb. 34: durchschnittliche Anzahl der Infektionen pro Patient/in über 10 Jahre .....	44
Abb. 35: zeitliche Entwicklung von Infektionen pro Patient/in .....	44
Abb. 36: Anteil an Infektionen pro Patient je nach Spendenorgan gesamt .....	44
Abb. 37: Anteil an Infektionen pro Patient und Spendenorganart zu den einzelnen Messzeitpunkten .....	46
Abb. 38: zeitliche Entwicklung von Infektionen unter CSA vs. Tacrolimus basierter Immunsuppression .....	46
Abb. 39: durchschnittliche Biopsiehäufigkeit pro Patient zu den einzelnen Messzeitpunkten .....	48
Abb. 40: Anteil der Patienten mit 0, 1 oder 2 Biopsien zu den verschiedenen Messzeitpunkten in Prozent .....	48
Abb. 41: Anzahl an Biopsien pro Patient der jeweiligen Altersgruppe nach 1 Jahr .....	49
Abb. 42: Anzahl an Biopsien pro Patient der jeweiligen Altersgruppe nach 5 Jahren .....	49
Abb. 43: Anzahl an Biopsien pro Patient der jeweiligen Altersgruppe insgesamt .....	50
Abb. 44: Biopsien pro Patient unter CSA vs. Tacrolimustherapie im Beobachtungszeitraum .....	50
Abb. 45: Anteil der Patienten mit Rückgang der benötigten Antihypertensiva über die Zeit .....	53
Abb. 46: durchschnittlicher Rückgang der Antihypertensiva pro Altersgruppe .....	54
Abb. 47: Pro-/Regression der benötigten Antihypertensiva bei den männlichen und weiblichen Patienten zu den verschiedenen Messzeitpunkten .....	55
Abb. 48: Pro-/Regression der Antihypertensiva–Spendenorganspezifisch .....	56
Abb. 49: Anzahl der Immunsuppressiva im Beobachtungszeitraum .....	56
Abb. 50: Art des führenden Immunsuppressivums zu den einzelnen Messzeitpunkten in Prozent .....	57
Abb. 51: Anteil der Patienten verschiedener Altersgruppen, die mit einer monoimmunsuppressiven Therapie behandelt werden in Prozent .....	58
Abb. 52: Anteil der Patienten verschiedener Altersgruppen, die mit einer dualen immunsuppressiven Therapie behandelt werden in Prozent .....	58
Abb. 53: Anteil der Patienten verschiedener Altersgruppen, die mit einer triple-immunsuppressiven Therapie behandelt werden in Prozent .....	59
Abb. 54: Einfluss der Immunsuppressiva CSA/Tacrolimus auf die Nierentransplantatfunktion .....	60
Abb. 55: Einfluss der immunsuppressiven Therapie (CSA/Tacrolimus) auf die Nierentransplantatfunktion der verschiedenen Altersgruppen .....	61
Abb. 56: Häufigkeitsverteilung des jeweiligen Immunsuppressivums bei den Geschlechtern und Einfluss auf die Transplantatfunktion .....	62

Abb. 57: Häufigkeitsverteilung der Immunsuppressiva bei Lebend-/Leichenspenden und Einfluss auf die Transplantatfunktion .....	63
Abb. 58: durchschnittliche Anzahl von stationären Aufenthalten pro Patient und Messzeitpunkt .....	64
Abb. 59: Mittelwerte stationärer Aufenthalte der verschiedenen Altersgruppen im gesamten Beobachtungszeitraum .....	65
Abb. 60: Mittelwerte stationärer Aufenthalte der unterschiedlichen Altersgruppen zu den einzelnen Messzeitpunkten .....	65
Abb. 61: durchschnittliche Anzahl stationärer Aufenthalte pro männlichem oder weiblichem Patient .....	66
Abb. 62: durchschnittliche Anzahl stationärer Aufenthalte pro männlichem oder weiblichem Patient zu den verschiedenen Messzeitpunkten .....	67
Abb. 63: durchschnittliche Anzahl stationärer Aufenthalte pro Patient mit Lebend- vs. Leichenspende .....	67
Abb. 64: durchschnittliche Anzahl stationärer Aufenthalte pro Patient mit Lebend- vs. Leichenspende zu den einzelnen Messzeitpunkten .....	68
Abb. 65: Mittelwerte stationärer Aufenthalte unter den verschiedenen Immunsuppressiva .....	68
Abb. 66: Anzahl der Hospitalisierungen vor und nach der Umstellung von triple auf duale Immunsuppression .....	69
Abb. 68 Zahl und Funktion der Glomeruli in Spendernieren in Abhängigkeit vom Alter des Spenders (Tan JC et al.) .....	74
Abb. 69: Transplantatüberleben zu den Messzeitpunkten 1-5 Jahre nach Nierentransplantation nach Zeitraum der Transplantation (CTS-Studie <sup>71</sup> ) .....	87

## Tabellenverzeichnis

Tab. 1:	Altersgruppenverteilung .....	10
Tab. 2:	Geschlechtsverteilung .....	11
Tab. 3:	Geschlechtsverteilung zu den verschiedenen Messzeitpunkten .....	11
Tab. 4:	Spendenorganverteilung .....	12
Tab. 5:	Transplantatfunktion zu den einzelnen Messzeitpunkten bei Patienten mit 5 Jahren Beobachtungsdauer .....	14
Tab. 6:	KDOQI-Mittelwerte zu den einzelnen Messzeitpunkten bis 5 Jahre.....	15
Tab. 7:	Ergebnisse der Transplantatfunktion zu den einzelnen Messzeitpunkten bei Patienten mit 10 Jahren Beobachtungsdauer.....	16
Tab. 8:	Laborgrenzwerte Helios-Klinikum Krefeld.....	18
Tab. 9:	renale Anämie zu den verschiedenen Messzeitpunkten .....	19
Tab. 10:	Kardiovaskuläre Erkrankungen bei den Patienten mit 5 Jahren Beobachtungsdauer.....	21
Tab. 11:	Entwicklung der KHK bei Patienten mit 5 Jahren Beobachtungsdauer .....	23
Tab. 12:	Entwicklung der Hypercholesterinämie bei Patienten mit 5 Jahren Beobachtungsdauer .....	25
Tab. 13:	Anteil der Patienten mit Hypertonie zu den einzelnen Messzeitpunkten .....	27
Tab. 14:	Anteil der Patienten mit Diabetes mellitus zu den verschiedenen Messzeitpunkten .....	28
Tab. 15:	Transplantatfunktion bei Patienten mit/ohne renale Anämie über die Zeit .....	30
Tab. 16:	Transplantatfunktion bei Patienten mit/ohne kardiovaskulären Erkrankungen über die Zeit.....	31
Tab. 17:	Transplantatfunktion bei Patienten mit/ohne KHK über die Zeit .....	32
Tab. 18:	Transplantatfunktion bei Patienten mit/ohne Hypercholesterinämie über die Zeit .....	32
Tab. 19:	Transplantatfunktion bei Patienten mit/ohne Hypertonie über die Zeit.....	33
Tab. 20:	Transplantatfunktion bei Patienten mit/ohne Diabetes mellitus über die Zeit.....	34
Tab. 21:	Entwicklung von Tumoren über die Zeit .....	35
Tab. 22:	Entwicklung von Hauttumoren über die Zeit .....	38
Tab. 23:	Häufigkeit von Infektionen pro Patient zu den einzelnen Messzeitpunkten .....	42
Tab. 24:	durchschnittliche Anzahl an Biopsien pro Patient und Messzeitpunkt.....	47
Tab. 25 a:	Häufigkeiten der verordneten Antihypertensiva in Prozent über die Zeit.....	52
Tab. 25 b:	Mittelwerte der verordneten Antihypertensiva pro Patient über die Zeit.....	52
Tab. 26:	durchschnittliche TP-Funktion bei den drei Altersgruppen unter CSA vs. Tacrolimus-Therapie zu den verschiedenen Messzeitpunkten.....	61
Tab. 27:	durchschnittliche Anzahl stationärer Aufenthalte pro Patient zu den verschiedenen Messzeitpunkten .....	64

Tab. 28:	durchschnittliche Anzahl an stationären Aufenthalten vor und nach Umstellung der Immunsuppression von triple auf duale Therapie .....	69
Tab. 29:	Fallbeispiel: Krankheitsverlauf eines Patienten über 10 Jahre .....	71
Tab. 30:	Toxizitätsprofil immunsuppressiver Medikamente (aus Am J Transpl 2009;9(Suppl 3)).....	83

## Literaturverzeichnis

- 1     **Ullmann E.**  
Experimentelle Nierentransplantation. Vorläufige Mitteilung.  
Wien Klin Wochenschr 1902;15:281-282.
  
- 2     **Ullmann E.**  
Vorläufige Mitteilung über experimentelle Nierentransplantation.  
Münch Med Wochenschr 1902;49, 1:469.
  
- 3     **Carrel A.**  
The transplantation of organs.  
NY Med J and Med Record 1914; 99: 839-940.
  
- 4     **Carrel A.**  
The transplantation of organs. A preliminary Communication  
Yale Journal of Biology and Medicine 2001 Jul-Aug; 74(4):239-241.
  
- 5     **Jaboulay M.**  
Greffe de reins au pli du coude par soudures artérielles et veineuses.  
Lyon Med. Revue lyonnaise de médecine 1906; 107:575-577.
  
- 6     **Unger E.**  
Über Nierentransplantation.  
Berl Klin Wochenschr 1909; 46:1057-1060.
  
- 7     **Unger E.**  
Nierentransplantationen.  
Berl Klin Wochenschr. 1910; 47,1:573-578.
  
- 8     **Land W.**  
Nierentransplantation.  
In: **Dietrich E (Hg)**  
Organspende Organtransplantation, Indikation-Technik-Resultate. Ein Report  
des Machbaren.  
R. S. Schulz, 1985; S 91-153.
  
- 9     **Hamilton DNH, Reid WA.**  
Yu Yu Voronoy and the first human kidney allograft.  
Surg Gynecol Obstet 1984 Sep; 159(3):289-294.
  
- 10    **Michon L, Hamburger J, Oeconomos D, Delinotte P, Richet G, Vaysse J, Antoine B.**  
An attempted kidney transplantation in man: medical and biological aspects.  
Presse Med. 1953 Nov 4;61(70):1419-23.
  
- 11    **Merrill JP, Murray JE, Harrison JH, Guild WR.**  
Successful homotransplantation of the human kidney between identical twins.  
J Am Med Assoc 1956 Jan 28;160: 277-282.

- 12 **Schwartz R, Stack J, Dameshek W.**  
Effect of 6-mercaptopurine on antibody production.  
Proc Soc Exp Biol Med. 1958 Oct; 99(1):164-167.
- 13 **Schwartz R, Dameshek W.**  
Drug-induced immunological tolerance.  
Nature. 1959 Jun 13; 183:1682-1683.
- 14 **Richet G.**  
Hamburger's achievement with early renal transplants.  
Am J Nephrol. 1997;17(3-4):315-317.
- 15 **Kelly WD, Lillehei RC, Merkel FK, Idezuki Y, Goetz FC.**  
Allotransplantation of the pancreas and duodenum along with the kidney in diabetic nephropathy.  
Surgery. 1967 Jun;61(6):827-37.
- 16 **Arie Oosterlee and Axel Rahmel (Hg),**  
Eurotransplant, Annual Report 2011, S.42
- 17 **Deutsche Stiftung Organtransplantation (DSO)**  
(<http://www.dso.de/organspende-und-transplantation/warteliste-und-vermittlung.html>; letztes Zugriffsdatum: 02.12.2012 )
- 18 **KDOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification**  
Table 10: Stages of chronic kidney disease  
American Kidney Foundation, 2002 ([www.kidney.org](http://www.kidney.org))  
([http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines\\_ckd/Gif\\_File/kck\\_t10.gif](http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines_ckd/Gif_File/kck_t10.gif) ; letztes Zugriffsdatum: 12.12.2012)
- 19 **Pascual J, Marcén R, Ortuño, J.**  
Renal function: defining long-term success.  
Nephrol Dial Transplant 2004 Dec;19 Suppl 6:vi3-vi7.
- 20 **Lenihan CR, O'Kelly P, Mohan P, Little D, Walshe JJ, Kieran NE, Conlon PJ.**  
MDRD-estimated GFR at one year post-renal transplant is a predictor of long-term graft function.  
Ren Fail. 2008;30(4):345-352.
- 21 **Magott-Procelewska M, Boratynska M, Janczak D, Chudoba P, Patrzalek D, Biecek P, Klinger M.**  
Estimated glomerular filtration rate evolution between 6 and 24 months predicts long-term kidney transplant survival among patients with inferior graft function.  
Transplant Proc. 2009 Oct;41(8):3028-3032.
- 22 **Schnitzler MA, Lentine KL, Gheorghian A, Axelrod D, Trivedi D, L'Italien G.**  
Renal function following living, standard criteria deceased and expanded criteria deceased donor kidney transplantation: impact on graft failure and death.  
Transpl Int. 2012 Feb;25(2):179-191.
- 23 **Gill J, Bunnapradist S, Danovitch GM, Gjertson D, Gill JS, Cecka M.**  
Outcomes of kidney transplantation from older living donors to older recipients.  
Am J Kidney Dis. 2008 Sep;52(3):541-552.

- 24 **Cecka JM.**  
The OPTN/UNOS Renal Transplant Registry.  
Clin Transpl. 2005:1-16.
- 25 **Chavalitdamrong D, Gill J, Takemoto S, Madhira BR, Cho YW, Shah T, Bunnapradist S.**  
Patient and graft outcomes from deceased kidney donors age 70 years and older: an analysis of the Organ Procurement Transplant Network/ United Network of Organ Sharing database.  
Transplantation 2008 Jun 15;85(11):1573-1579.
- 26 **Cecka JM**  
Kidney transplantation in the United States.  
Clin Transpl. 2008:1-18.
- 27 **Pascual J, Zamora J, Pirsch JD.**  
A systematic review of kidney transplantation from expanded criteria donors.  
Am J Kidney Dis. 2008 Sep;52(3):553-586.
- 28 **Goplani KR, Kute VB, Vanikar AV, Shah PR, Gumber MR, Patel HV, Modi PR, Trivedi HL.**  
Expanded criteria donor kidneys for younger recipients: acceptable outcomes.  
Transplant Proc. 2010 Dec;42(10):3931-3934.
- 29 **Tan JC, Busque S, Workeneh B, Ho B, Derby G, Blouch KL, Sommer FG, Edwards B, Myers BD.**  
Effects of aging on glomerular function and number in living kidney donors.  
Kidney Int. 2010 Oct;78(7):686-692.
- 30 **Heldal K, Hartmann A, Grootendorst DC, de Jager DJ, Leivestad T, Foss A, Midtvedt K.**  
Benefit of kidney transplantation beyond 70 years of age.  
Nephrol Dial Transplant. 2010 May;25(5):1680-1687.
- 31 **Vanrenterghem Y, Ponticelli C, Morales JM, Abramowicz D, Baboolal K, Eklund B, Kliem V, Legendre C, Morais Sarmiento AL, Vincenti F.**  
Prevalence and management of anaemia in renal transplant recipients: a European survey (TRESAM).  
American Journal of Medicine, 2003 Jul;3(7):835-845.
- 32 **Vanrenterghem Y.**  
Anaemia after renal transplantation.  
Nephrol Dial Transplant 2004 Aug; 19 (Suppl 5): v54-58.
- 33 **Molnar MZ, Mucsi I, Macdougall IC, Marsh JE, Yaqoob M, Main J, Courtney AE, Fogarty D, Mikhail A, Choukroun G, Short CD, Covic A, Goldsmith DJ.**  
Prevalence and management of anaemia in renal transplant recipients: data from ten European centres.  
Nephron Clin Pract. 2011;117(2):c127-134.
- 34 **Elsayed H, Sany D, Eldin EN, El-shahawy Y, Shawki S, Aziz A.**  
Prevalence and association of post-renal transplant anemia.  
Saudi J Kidney Dis Transpl. 2012 May; 23(3): 461-466.
- 35 **Weiner DE, Carpenter MA, Levey AS, Ivanova A, Cole EH, Hunsicker L, Kasiske BL, Kim SJ, Kusek JW, Bostom AG.**  
Kidney function and risk of cardiovascular disease and mortality in kidney transplant recipients: The FAVORIT Trial.  
Am J Transplant. 2012 Sep: 12(9): 2437-2445.

- 36 **Banas MC, Banas B, Orth SR, Langer V, Reinhold SW, Weingart C, Jung B, Krüger B, Krämer BK**  
Traditional and nontraditional cardiovascular risk factors and estimated risk for coronary artery disease in renal transplant recipients: a single-center experience.  
*Nephron Clin Pract.* 2011;119(3):c227-235.
- 37 **Krämer BK, Böger C, Krüger B, Marienhagen J, Pietrzyk M, Obed A, Paczek L, Mack M, Banas B.**  
Cardiovascular risk estimates and risk factors in renal transplant recipients.  
*Transplant Proc.* 2005 May;37(4):1868-1870.
- 38 **Pirsch JD, D'Alessandro AM, Sollinger HW, Knechtle SJ, Reed A, Kalayoglu M, Belzer FO.**  
Hyperlipidemia and transplantation: etiologic factors and therapy.  
*J Am Soc Nephrol.* 1992 Jun;2(12 Suppl):S238-242.
- 39 **Quaschnig T, Mainka T, Nauck M, Rump LC, Wanner C, Krämer-Guth A.**  
Immunosuppression enhances atherogenicity of lipid profile after transplantation.  
*Kidney Int Suppl.* 1999 Jul;71:S 235-237.
- 40 **Bittar AE, Ratcliffe PJ, Richardson AJ, Raine AE, Jones L, Yudkin PL, Carter R, Mann JI, Morris PJ.**  
The prevalence of hyperlipidemia in renal transplant recipients. Associations with immunosuppressive and antihypertensive therapy.  
*Transplantation.* 1990 Dec; 50(6):987-992.
- 41 **Tse KC, Lam MF, Yip PS, Li FK, Lai KN, Chan TM**  
A long-term study on hyperlipidemia in stable renal transplant recipients.  
*Clin Transplant.* 2004 Jun; 18(3):274-280.
- 42 **Tutone VK, Mark PB, Stewart GA, Tan CC, Rodger RS, Geddes CC, Jardine AG.**  
Hypertension, antihypertensive agents and outcomes following renal transplantation.  
*Clin Transplant.* 2005 Apr; 19(2):181-192.
- 43 **London GM, Guérin AP, Marchais SJ, Métivier F, Pannier B, Adda H.**  
Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality.  
*Nephrol Dial Transplant.* 2003 Sep;18(9):1731-1740.
- 44 **Pascual J, Zamora J, Galeano C, Royuela A, Quereda C.**  
Steroid avoidance or withdrawal for kidney transplant recipients.  
*Cochrane Database Syst. Rev.* 2009 Jan 21; (1):CD005632
- 45 **Montori VM, Basu A, Erwin PJ, Velosa JA, Gabriel SE, Kudva YC**  
Posttransplantation diabetes: a systematic review of the literature.  
*Diabetes Care.* 2002 Mar; 25(3):583-592.
- 46 **Cosio FG, Pesavento TE, Osei K, Henry ML, Ferguson RM.**  
Post-transplant diabetes mellitus: increasing incidence in renal allograft recipients transplanted in recent years.  
*Kidney Int.* 2001 Feb; 59(2):732-737.

- 47 **Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, Matas AJ.**  
Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States.  
The United States Renal Data System Coordinating Center, Minneapolis, MN, USA.  
Am J Transplant 2003;3(2):178-185.
- 48 **Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, Wang C.**  
Cancer after kidney transplantation in the United States.  
Am J Transplant. 2004 Jun;4(6):905-913.
- 49 **Engels EA, Pfeiffer RM, Fraumeni JF Jr, Kasiske BL, Israni AK, Snyder JJ, Wolfe RA, Goodrich NP, Bayakly AR, Clarke CA, Copeland G, Finch JL, Fleissner ML, Goodman MT, Kahn A, Koch L, Lynch CF, Madeleine MM, Pawlish K, Rao C, Williams MA, Castenson D, Curry M, Parsons R, Fant G, Lin M.**  
Spectrum of cancer risk among US solid organ transplant recipients.  
JAMA. 2011 Nov 2; 306(17):1891-1901.
- 50 **Collett D, Mumford L, Banner NR, Neuberger J, Watson C.**  
Comparison of the incidence of malignancy in recipients of different types of organ: a UK Registry audit.  
Am J Transplant. 2010 Aug; 10(8):1889-1896.
- 51 **Bordea C, Wojnarowska F, Millard PR, Doll H, Welsh K, Morris PJ.**  
Skin cancers in renal-transplant recipients occur more frequently than previously recognized in a temperate climate.  
Transplantation. 2004 Feb 27;77(4):574-579.
- 52 **Dreyfuss M, Haerri E, Hofman H, Kobel H, Pache W, Tschertter, H.**  
Cyclosporin A and C. New metabolites from *Trichoderma polysporum*.  
European Journal of applied Microbiology and Biotechnology 1976; 3: 125-133.
- 53 **Thiel G, Bock A, Spöndlin M, Brunner FP, Mihatsch M, Rufli T, Landmann J.**  
Long-term benefits and risks of cyclosporin A (sandimmun) – an analysis at 10 years.  
Transplant Proc. 1994 Oct;26(5):2493-2498.
- 54 **Hoyer PF.**  
Complications of Cyclosporin therapy.  
Contrib Nephrol. 1995; 114: 111-123
- 55 **Starzl TE, Fung J, Jordan M, Shapiro R, Tzakis A, McCauley J, Johnston J, Iwaki Y, Jain A, Alessiani M et al.**  
Kidney Transplantation under FK506.  
JAMA. 1990 Jul 4; 264(1):63-67.
- 56 **Knoll GA, Bell RC.**  
Tacrolimus versus cyclosporin for immunosuppression in renal transplantation: meta-analysis of randomised trials.  
BMJ. 1999 April 24; 318(7191): 1104-1107.
- 57 **Claesson K, Mayer AD, Squifflet JP, Grabensee B, Eigler FW, Behrend M, Vanrenthergem Y, van Hoof J, Morales JM, Johnson RW, Buchholz B, Land W, Forsythe JL, Neumayer HH, Ericzon BG, Mühlbacher F.**  
Lipoprotein patterns in renal transplant patients: A comparison between FK506 and cyclosporine A patients.  
Transplantation Proc. 1998 Jun; 30(4):1292-1294.

- 58 **Deleuze S, Garrigue V, Delmas S, Chong G, Swarcz I, Cristol JP, Mourad G.**  
New onset dyslipidemia after renal transplantation: is there a difference between tacrolimus and cyclosporine?  
Transplant. Proc. 2006 Sep; 38(7):2311-2313.
- 59 **American Journal of Transplantation**  
Special Issue KDIGO Clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients  
Chapter 3: Long-term Maintenance Immunosuppressive Medications.  
Table 2: Toxicity profiles of immunosuppressive medications.  
American Journal of Transplantation 2009 Nov; 9 (Suppl s3): S14–S15 Chapter 3, Table 2.
- 60 **Pascual J, Zamora J, Galeano C, Royuela A, Quereda C.**  
Steroid avoidance or withdrawal for kidney transplant recipients.  
Cochrane Database Syst Rev. 2009 Jan 21; (1):CD005632.
- 61 **Pascual J, Quereda C, Zamora J, Hernández D, Spanish Group for Evidence-Based Medicine in Renal Transplantation.**  
Updated metaanalysis of steroid withdrawal in renal transplant patients on calcineurin inhibitor and mycophenolate mofetil.  
Transplant Proc. 2005 Nov; 37(9):3746-3748.
- 62 **Krämer BK, Del Castillo D, Margreiter R, Sperschneider H, Olbricht CJ, Ortuño J, Sester U, Kunzendorf U, Dietl KH, Bonomini V, Rigotti P, Ronco C, Tabernero JM, Rivero M, Banas B, Mühlbacher F, Arias M, Montagnino G.**  
European Tacrolimus versus Cyclosporine Microemulsion Renal Transplantation Study Group. Efficacy and safety of tacrolimus compared with cyclosporine A in renal transplantation: three-year observational results.  
Nephrol Dial Transplant. 2008 Jul; 23(7):2386-2392.
- 63 **Jurewicz WA.**  
Tacrolimus versus cyclosporin immunosuppression: long-term outcome in renal transplantation.  
Nephrol Dial Transplant. 2003 May; 18 (Suppl 1):i7-i11.
- 64 **Vincenti F, Jensik SC, Filo RS, Miller J, Pirsch J.**  
A long-term comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine in kidney transplantation: evidence for improved allograft survival at five years.  
Transplantation 2002 Mar 15; 73(5): 775-782.
- 65 **Alangaden GJ, Thyagarajan R, Gruber SA, Morawski K, Garnick J, El-Amm JM, West MS, Sillix DH, Chandrasekar PH, Haririan A.**  
Infectious complications after kidney transplantation: current epidemiology and associated risk factors.  
Clin Transplant. 2006 Jul-Aug; 20(4):401-409.
- 66 **Bedendo J, Giarola LB, Moreira RR, Rossi RM, Borelli SD.**  
Infections in patients with chronic renal failure and kidney transplant recipients in Brazil.  
Prog Transplant. 2011 Sep; 21(3):249-253.

- 67 **Cervera C, Fernández-Ruiz M, Valledor A, Linares L, Antón A, Ángeles Marcos M, Sanclemente G, Hoyo I, Cofán F, Ricart MJ, Pérez-Villa F, Navasa M, Pumarola T, Moreno A.**  
Epidemiology and risk factors for late infection in solid organ transplant recipients.  
Transpl Infect Dis. 2011 Dec;13(6):598-607.
- 68 **Vidal E, Torre-Cisneros J, Blanes M, Montejo M, Cervera C, Aguado JM, Len O, Carratalá J, Cordero E, Bou G, Muñoz P, Ramos A, Gurgui M, Borrell N, Fortún J;**  
On behalf of the Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI).  
Bacterial urinary tract infection after solid organ transplantation in the RESITRA cohort.  
Transpl Infect Dis. 2012 Dec; 14(6):595-603.
- 69 **Hoyo I, Linares L, Cervera C, Almela M, Marcos MA, Sanclemente G, Cofán F, Ricart MJ, Moreno A.**  
Epidemiology of pneumonia in kidney transplantation.  
Transplant Proc. 2010 Oct;42(8):2938-2940.
- 70 **Tveit DJ, Hypolite IO, Poropatich RK, Hshieh P, Cruess D, Hawkes CA, Agodoa LY, Abbott KC.**  
Hospitalizations for bacterial pneumonia after renal transplantation in the United States.  
J Nephrol. 2002 May-Jun;15(3):255-262.
- 71 **The Collaborative Transplant Study**  
Koordination durch Universität Heidelberg, Deutschland  
Abb. Nr. CTS-K-14001-0809 (<http://www.ctstransplant.org/servlet/ArchiveServlet?group=K-14001-0809&archivemode=true&ts=1378654488525>; letztes Zugriffsdatum 01.08.2012)
- 72 **Sandmand M, Bruunsgaard H, Kemp H, Andersen-Ranberg K, Pedersen AN, Skinhøj P, Pedersen BK**  
Is ageing associated with a shift in the balance between Type 1 and Type 2 cytokines in humans?  
Clin Exp Immunol. 2002 Jan; 127(1): 107-114.
- 73 **Bruunsgaard H, Pedersen AN, Schroll M, Skinhøj P, Pedersen BK**  
Proliferative responses of blood mononuclear cells (BMNC) in a cohort of elderly humans: role of lymphocyte phenotype and cytokine production.  
Clin Exp Immunol. 2000 Mar; 119(3): 433-440.
- 74 **Weksler ME.**  
Changes in the B-cell repertoire with age.  
Vaccine, 2000 Feb 25; 18(16):1624-1628.
- 75 **LeMaoult J, Szabo P, Weksler ME.**  
Effect of age on humoral immunity, selection of the B-cell repertoire and B-cell development.  
Immunol Rev. 1997 Dec; 160:115-126.
- 76 **Meier-Kriesche HU, Ojo A, Hanson J, Cibrik D, Lake K, Agodoa LY, Leichtman A, Kaplan B.**  
Increased immunosuppressive vulnerability in elderly renal transplant recipients.  
Transplantation. 2000 Mar 15; 69(5):885-889.
- 77 **de Fijter JW, Mallat MJ, Doxiadis II, Ringers J, Rosendaal FR, Claas FH, Paul LC.**  
Increased immunogenicity and cause of graft loss of older donor kidneys.  
J Am Soc Nephrol. 2001 Jul; 12(7):1538-1546.

- 78 **Pascher A, Reutzel-Selke A, Jurisch A, Bachmann U, Heidenhain C, Nickel P, Reinke P, Brandt C, Pratschke J, Frei U, Neuhaus P, Volk HD, Tullius SG.**  
Alterations of the immune response with increasing recipient age are associated with reduced long-term organ graft function of rat kidney allografts.  
Transplantation. 2003 Dec 15;76(11):1560-8.
- 79 **Pratschke J, Merk V, Reutzel-Selke A, Pascher A, Denecke C, Lun A, Said A, Schönemann C, Ulrich F, Reinke P, Frei U, Neuhaus P, Tullius SG.**  
Potent early immune response after kidney transplantation in patients of the European senior transplant program.  
Transplantation. 2009 Apr 15;87(7):992-1000.
- 80 **Sood P, Zhu YR, Cohen EP.**  
Death with functioning kidney transplant: an obituarial analysis.  
Int Urol Nephrol. 2010 Dec; 42(4): 929-934.
- 81 **Ojo AO, Hanson JA, Wolfe RA, Leichtman AB, Agodoa LY, Port FK.**  
Long-term survival in renal transplant recipients with graft function.  
Kidney Int. 2000 Jan;57(1):307-313.
- 82 **Schwenger V, Zeier M, Ritz E.**  
Hypertension after renal transplantation.  
Ann Transplant. 2001;6(4):25-30.

### Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation selbstständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt worden ist und die hier vorgelegte Dissertation nicht von einer anderen Medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist.

Krefeld, den 12.12.2012

Moschgan Ariane Buschkötter