

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Medizinische Klinik D, Allg. Innere Medizin sowie Nieren- und  
Hochdruckkrankheiten und Rheumatologie  
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Hermann Pavenstädt -

**Einfluss einer akuten Nierenschädigung des Spenders  
auf den Posttransplantationsverlauf  
bei postmortalen Nierentransplantationen**

INAUGURAL – DISSERTATION

Zur Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät  
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von

Ehlert, Sabrina

aus Aachen

2020

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität  
Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Frank U. Müller

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Stefan Reuter

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Ralf Bahde

Tag der mündlichen Prüfung: 14.08.2020

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Medizinische Klinik D, Allg. Innere Medizin, sowie Nieren- und Hochdruckkrankheiten und  
Rheumatologie  
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Hermann Pavenstädt -  
Referent: Prof. Dr. med. Stefan Reuter  
Koreferent: Priv.-Doz. Dr. med. Ralf Bahde

## ZUSAMMENFASSUNG

### **Einfluss einer akuten Nierenschädigung des Spenders auf den Posttransplantationsverlauf bei postmortalen Nierentransplantationen**

Ehlert, Sabrina

Die Zahl der Patienten, die eine Nierentransplantation benötigen, übertrifft bei Weitem die Zahl der zur Verfügung stehenden Organe. Dies führt dazu, dass zunehmend auch Organe geringerer Qualität transplantiert werden, wie auch beispielsweise Nieren von postmortalen Spendern mit akuter Nierenschädigung (ANS).

In der vorliegenden Studie wurde der Posttransplantationsverlauf von Empfängern von Nieren von Spendern mit ANS (definiert als AKIN Stadium  $\geq 1$ ) und ohne ANS verglichen. Dazu wurden alle 107 Patienten, die eine ANS-Niere zwischen August 2004 und Juli 2014 an unserem Transplantationszentrum erhielten, mit den jeweils nachfolgend transplantierten Patienten mit Nieren ohne ANS verglichen. Primäre Endpunkte waren dabei das Patientenüberleben sowie das Transplantatüberleben nach fünf Jahren. Als sekundäre Endpunkte wurden das Auftreten einer verspäteten Transplantatfunktion (delayed graft function, DGF), biopsiegesicherte Abstoßungen (BPAR) im ersten Jahr nach Transplantation sowie die glomeruläre Filtrationsrate (eGFR nach CKD-EPI) erhoben.

Es zeigte sich in unserer Erhebung kein Unterschied im Patientenüberleben nach 5 Jahren zwischen den beiden Gruppen, das zensierte sowie auch das unzensierte Transplantatüberleben waren jedoch in der Gruppe mit ANS Nieren signifikant geringer. Außerdem traten in der ANS Gruppe häufiger verzögerte Transplantatfunktionen auf und die eGFR nach 7, 90 und 365 Tagen war in dieser Gruppe verringert. Die Prävalenz von Patienten, die eine oder mehrere BPAR erlitten, war in beiden Gruppen gleich.

In unserer Kohorte war sowohl die kurz- als auch die langfristige Nierenfunktion bei Patienten mit einer ANS Niere geringer, das Patientenüberleben jedoch gleich. Unsere Daten widersprechen somit nicht generell der Verwendung von ANS Nieren, legen jedoch eine sorgfältige Auswahl der Empfänger von ANS Nieren nahe. Um eine mögliche weitere Verschlechterung der Nierenfunktion der ANS Nieren zu verhindern, sollten insbesondere bei diesen Patienten zusätzliche Faktoren, die die kurz- und langfristige Nierenfunktion negativ beeinflussen, minimiert werden.

Tag der mündlichen Prüfung: 14.08.2020

## Eidesstattliche Erklärung

Ich gebe hiermit die Erklärung ab, dass ich die Dissertation mit dem Titel:

„Einfluss einer akuten Nierenschädigung des Spenders  
auf den Posttransplantationsverlauf  
bei postmortalen Nierentransplantationen“

in der Medizinischen Klinik D des Universitätsklinikums Münster

unter der Anleitung von Prof. Dr. med. Stefan Reuter:

1. selbständig angefertigt,
2. nur unter Benutzung der im Literaturverzeichnis angegebenen Arbeiten angefertigt und sonst kein anderes gedrucktes oder ungedrucktes Material verwendet,
3. keine unerlaubte fremde Hilfe in Anspruch genommen,
4. sie weder in der gegenwärtigen noch in einer anderen Fassung einer in- oder ausländischen Fakultät als Dissertation, Semesterarbeit, Prüfungsarbeit, oder zur Erlangung eines akademischen Grades, vorgelegt habe.

Hamburg, den

---

(Sabrina Ehlert)

Meinen Eltern

# Inhalt

<b>1. Einleitung</b> .....	<b>1</b>
1.1 Nierenstransplantation .....	4
1.1.1 Indikation und Epidemiologie.....	4
1.1.2 Rahmenbedingungen in Deutschland .....	6
1.1.3 Ablauf der postmortalen Nierenspende .....	8
1.1.4 Komplikationen .....	10
1.2 Akute Nierenschädigung .....	17
1.2.1 Definition und Epidemiologie.....	17
1.2.2 Ätiologie und Pathogenese .....	19
1.2.3 Therapie und Prognose .....	22
<b>2. Fragestellung</b> .....	<b>25</b>
<b>3. Patienten und Methoden</b> .....	<b>26</b>
3.1 Spendercharakterisierung .....	27
3.1.1 Alter und Geschlecht .....	27
3.1.2 Body Mass Index (BMI).....	27
3.1.3 Vorerkrankungen und Risikofaktoren .....	27
3.1.4 Nierenfunktion und AKIN-Stadium.....	27
3.2 Empfängercharakterisierung.....	28
3.2.1 Alter und Geschlecht .....	28
3.2.2 Body Mass Index (BMI).....	28
3.2.3 Renale Grunderkrankung .....	29
3.2.4 Dialysedauer .....	29
3.2.5 Listungsstatus .....	29
3.2.6 Anzahl der Vortransplantationen.....	29
3.2.7 HLA-Mismatch .....	29
3.2.8 Panel-reactive antibodies (PRA) .....	29

3.2.9 Induktionstherapie .....	30
3.2.10 Kalte und warme Ischämiezeit .....	30
3.3 Primäre Outcome Parameter .....	30
3.3.1 Patientenüberleben.....	30
3.3.2 Transplantatüberleben.....	30
3.3.3 Transplantatversagen.....	31
3.4 Sekundäre Outcome Parameter .....	31
3.4.1 Verzögerte Transplantatfunktion (Delayed Graft Function, DGF) .....	31
3.4.2 Nierenfunktion .....	31
3.4.3 Abstoßungsreaktionen .....	31
3.5 Statistische Auswertung.....	32
<b>4. Ergebnisse .....</b>	<b>34</b>
4.1 Spendercharakterisierung .....	35
4.1.1 Alter und Geschlecht .....	35
4.1.2 Body Mass Index (BMI).....	35
4.1.3 Vorerkrankungen und Risikofaktoren .....	35
4.1.4 Nierenfunktion und AKIN-Stadium.....	35
4.2 Empfängercharakterisierung.....	37
4.2.1 Alter und Geschlecht .....	37
4.2.2 Body Mass Index (BMI).....	37
4.2.3 Renale Grunderkrankung .....	37
4.2.4 Dialysedauer .....	38
4.2.5 Listungsstatus .....	38
4.2.6 Anzahl der Vortransplantationen.....	38
4.2.7 HLA-Mismatch .....	38
4.2.8 Panel Reactive Antibodies (PRA) .....	39
4.2.9 Induktionstherapie .....	39
4.2.10 Kalte und warme Ischämiezeit .....	39

4.3 Primäre Outcome Parameter: Überlebenszeiten.....	41
4.4 Sekundäre Outcome Parameter: Nierenfunktion .....	44
4.4.1 Delayed Graft Function .....	44
4.4.2 Nierenfunktion .....	47
4.4.3 Abstoßungsreaktionen .....	50
4.5 Zusammenfassung der Ergebnisse .....	51
<b>5. Diskussion .....</b>	<b>52</b>
5.1 Patienten und Methoden .....	52
5.2 Primäre Outcomeparameter: Überlebenszeiten .....	54
5.3 Sekundäre Outcomeparameter: Nierenfunktion .....	57
<b>6. Fazit .....</b>	<b>60</b>
<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>61</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>70</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>70</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>71</b>
<b>Danksagung .....</b>	<b>73</b>
<b>Lebenslauf .....</b>	<b>74</b>

## **1. Einleitung**

Die terminale Niereninsuffizienz stellt das Endstadium der chronischen Nierenerkrankung dar und bedarf zum Erhalt des Lebens und der Lebensqualität der betroffenen Patienten der Behandlung durch eine Nierenersatztherapie [57]. Dazu stehen heutzutage zwei Optionen zur Verfügung: Die Dialysetherapie, entweder als Peritoneal- oder Hämodialyse, und die Nierentransplantation. Patienten, die eine Spenderniere erhalten, haben im Vergleich zu Patienten an der Dialyse eine bessere Langzeitprognose und eine gesteigerte Lebensqualität [28, 93]. Somit ist die Nierentransplantation die Therapie der ersten Wahl und sollte für jeden Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz in Betracht gezogen werden. Allerdings ist die Verfügbarkeit von Spenderorganen limitiert und nimmt in den letzten Jahren sogar weiter ab, sodass Patienten oft lange Zeit auf ein passendes Spenderorgan warten müssen. So standen in Deutschland am Ende des Jahres 2017 7.924 Patienten auf der Warteliste für eine Spenderniere, 3.054 Patienten wurden im Jahr 2017 neu gelistet. Die Zahl der durchgeführten Nierentransplantationen betrug hingegen nur 1.921, wobei in 71% der Fälle Organe nach postmortalen Spende verwendet wurden [27]. Die Wartezeit lag 2017 zwischen vier und acht Jahren [27].

Um der Diskrepanz zwischen Organangebot und Nachfrage entgegenzuwirken, existieren verschiedene Lösungsansätze sowohl auf politischer Ebene, beispielsweise durch Änderungen des Transplantationsgesetzes, als auch auf medizinischer. Hier zielen die Strategien darauf ab, den Spenderpool zu erweitern, indem mehr potentielle Spenderorgane auch tatsächlich für eine Transplantation genutzt und weniger verworfen werden. Bei der Lebendspende ist die ABO inkompatible Transplantation bereits gängige Praxis, die HLA inkompatible Transplantation könnte eine weitere, erfolgsversprechende Perspektive für die Zukunft sein [63, 75]. Eine gepaarte Nierenspende ist aktuell jedoch, im Gegensatz zu zahlreichen europäischen Ländern, in Deutschland aufgrund von rechtlichen Einschränkungen durch das Transplantationsgesetz nicht bzw. nur sehr eingeschränkt möglich [63]. Auch eine Organspende nach Herzstillstand, wie sie in einigen europäischen Ländern, Nordamerika, einigen südamerikanischen Staaten, Australien und Japan durchgeführt wird, ist hierzulande nicht erlaubt und stellt somit keine Möglichkeit zur Erweiterung des Spenderpools dar [63, 71]. Bei der postmortalen Lebendspende nach Hirntod werden indes die Auswahlkriterien für Organspender zunehmend erweitert und teilweise Organe mit suboptimaler Qualität

## 1. Einleitung

transplantiert. So entstand beispielsweise der Begriff der „Expanded criteria donors“ (ECD), womit Spender im Alter von über 60 Jahren oder im Alter zwischen 50 und 59 mit vaskulären Komorbiditäten gemeint sind. Nieren von ECD werden, trotz schlechterer Prognose für das Transplantat, zunehmend für Transplantationen in Betracht gezogen [5]. Trotzdem wurden im Jahr 2017 nur 1.465 der 1.516 von Eurotransplant angebotenen Nieren an deutschen Transplantationszentren zur Transplantation akzeptiert [31]. Die Gründe für die Ablehnung der Organe sind vielfältig und beruhen auf der Einschätzung durch die verantwortlichen Ärzte, ob das angebotene Organ einen ausreichenden Therapieerfolg verspricht.

Ein Grund für die Ablehnung eines Organangebotes ist das Vorliegen einer akuten Nierenschädigung (ANS) beim Spender vor Organentnahme. Es herrscht Unsicherheit darüber, ob die Ergebnisse hinsichtlich des Kurz- und Langzeitverlaufes nach der Transplantation bei Verwendung von Nieren dieser Spender ausreichend sind. Eine einheitliche Richtlinie für deutsche Transplantationszentren zum Umgang mit diesen Organen existiert nicht und es lassen sich theoretische Argumente für und gegen die Verwendung von ANS Nieren finden. Viele der Ursachen für einen akuten Nierenschaden bei Organspendern sind reversibel, wie beispielsweise Hypovolämie, Sepsis und Einsatz von Medikamenten und Kontrastmitteln [70]. Außerdem verfügt die Niere nach einer ischämischen oder toxischen Schädigung über intrinsische Reparaturmechanismen [14]. Allerdings werden in letzter Zeit die akute Nierenschädigung und die chronische Nierenerkrankung als miteinander in Verbindung stehende Syndrome betrachtet [20], und eine ANS kann sogar als möglicher Risikofaktor für die Entstehung einer chronischen Nierenerkrankung gesehen werden [22]. Die Bedeutung eines ANS für das Transplantat und seine Funktion bleibt somit umstritten.

Aufgrund dessen ist das Patientenoutcome nach Transplantation von Nieren eines Spenders mit ANS Gegenstand zahlreicher Studien. Während bislang zwar von einer erhöhten Rate von verspäteter Transplantatfunktion berichtet wurde, war das Transplantat- und Patientenüberleben sowie die Nierenfunktion nach einem Jahr durch eine ANS des Spenders in der Mehrheit der Studien nicht reduziert [32, 39, 51, 61]. Eine kürzlich veröffentlichte retrospektive Registerstudie mit 11.219 Nieren aus Großbritannien hingegen fand eine leicht verkürzte Transplantatüberlebenszeit der ANS-Organe [13]. Aufgrund von unterschiedlichen Voraussetzungen bezüglich postmortalen Organspenden sind Ergebnisse aus Großbritannien nicht ohne weiteres auf die Situation in Deutschland übertragbar. Studien aus deutschen Transplantationszentren sind bislang jedoch rar und weisen einige Limitationen auf, wie

## 1. Einleitung

beispielsweise fehlende Langzeitergebnisse und kleine Fallzahlen [12, 36, 51]. Weitere Daten und Forschung zu dieser Frage sind also nötig, um deutschen Transplantationsmedizinern valide Anhaltspunkte für die Entscheidung geben zu können, ob ein Organ mit ANS akzeptiert werden sollte.

## **1.1 Nierentransplantation**

### **1.1.1 Indikation und Epidemiologie**

Die chronische Niereninsuffizienz ist definiert als die über einen Zeitraum von mehr als drei Monaten bestehende Reduktion der Nierenfunktion (errechnete glomeruläre Filtrationsrate = eGFR < 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) oder das Vorliegen von weiteren Zeichen einer Nierenschädigung in Form von pathologischen Veränderungen im Serum, Urin, in der Bildgebung oder der Histologie, wodurch der Gesundheitszustand des betroffenen Patienten beeinträchtigt ist [57].

Die Stadieneinteilung der chronischen Nierenerkrankung (nach der Kidney-Disease-Global-Outcome(KDIGO)-Klassifikation) erfolgt zum einen anhand der eGFR, wobei bei einer eGFR von unter 15 ml/min/1,73m<sup>2</sup> das Stadium 5 vorliegt und von einem terminalen Nierenversagen gesprochen werden kann. Zum anderen findet außerdem noch eine eventuell vorliegende Albuminurie Berücksichtigung in der KDIGO-Klassifikation, da sie ein entscheidendes Prognosekriterium für das Fortschreiten einer chronischen Nierenerkrankung darstellt. Liegt eine normale oder leichte Proteinurie (< 3 mg/g) vor, wird das Stadium mit A1 bezeichnet, bei einer mittelgradigen Albuminurie (30-300 mg/g) mit A2 und bei einer schweren Albuminurie (> 300 mg/g) mit A3.

Verschiedene Grunderkrankungen können zu einer Niereninsuffizienz führen, wobei die diabetische und vaskuläre (hypertoniebedingte) Nephropathie den größten Anteil ausmachen. Im Abschlussbericht von 2016 über Nierenersatztherapie bei chronischem Nierenversagen des Instituts für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen GmbH wird folgende Schätzung über die Häufigkeit von renalen Grunderkrankungen angenommen [50]:

- Diabetische Nephropathie (26,1%)
- Vaskuläre Nephropathie (20,6%)
- Andere Nierenerkrankungen (19,3 %)
- Glomeruläre Nephropathie (ohne diabetische) (17,8 %)
- Interstitielle Nephropathie (6,5 %)
- Zystennieren (6,5%)
- Systemerkrankungen (3,2%)

Gelingt es bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung nicht, eine Progression bis zum terminalen Nierenversagen zu verhindern, bedarf es einer Nierenersatzbehandlung, um die Elimination von Wasser und harnpflichtigen Substanzen zu gewährleisten sowie die

## 1. Einleitung

Entgleisung des Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushaltes zu vermeiden. Die Nierentransplantation ist dabei die grundsätzlich favorisierte Therapieform, da die Lebenserwartung unter apparativer Nierenersatztherapie gegenüber der Normalbevölkerung und gegenüber erfolgreich nierentransplantierten Patienten deutlich geringer ist. Schätzungen gehen von einer Lebenserwartung von zirka 6 Jahren unter Dialyse und zirka 17 Jahren nach einer Nierentransplantation aus [60, 73]. Über eine Anmeldung auf der Warteliste für eine Nierentransplantation sollte also bei jedem Patienten frühzeitig nachgedacht werden; dabei müssen allerdings Kontraindikationen beachtet werden. Die Richtlinien der Bundesärztekammer nennt dabei folgende absolute Kontraindikationen: nicht kurativ behandelte bösartige Erkrankungen, soweit sie nicht der Grund für die Transplantation sind; klinisch manifeste oder durch Immunsuppression erfahrungsgemäß sich verschlimmernde Infektionserkrankungen; schwerwiegende Erkrankungen anderer Organe; vorhersehbare schwerwiegende operativ-technische Probleme oder anhaltende fehlende Compliance [15]. Folgende relative Kontraindikationen erfordern eine erweiterte Diagnostik und gegebenenfalls Therapie respektive Einhaltung einer verlängerten Wartezeit vor Transplantationsleistung: Koronare Herzerkrankung; akuter Myokardinfarkt; Cerebro-vaskuläre Erkrankung; chronische Hepatitis B oder C; Ulcus ventriculi; periphere-arterielle Verschlusskrankheit; HIV-Infektion; non-Compliance des Patienten und ein BMI von über 35 kg/m<sup>2</sup> [30]. Zu den immunologischen Kontraindikationen gehört das Vorhandensein von Antikörpern gegen die Spenderniere, da dadurch eine hyperakute Abstoßungsreaktion hervorgerufen werden kann. Vor allem Antikörper gegen die ABO-Blutgruppenantigene und gegen humane Leukozyten-Antigene (HLA-Antigene) sind von wichtiger Bedeutung, weshalb eine HLA-Typisierung und eine Blutgruppenbestimmung im Rahmen der Empfängervorbereitung durchgeführt werden. Außerdem kann eine immunologische Sensibilisierung durch den Nachweis von präformierten Antikörpern, die häufig durch den Erhalt von Bluttransfusionen, vorherige Transplantationen oder Schwangerschaften entstanden sind, nachgewiesen werden. Das Ausmaß der Sensibilisierung wird durch den PRA-Wert (Panel-reaktive Antikörper) angegeben. Vor der Transplantation wird außerdem mittels Kreuztest, in dem das Serum des Empfängers und Lymphozyten des Empfängers direkt in Kontakt gebracht werden, eine Inkompatibilität aufgrund von Spender-spezifischen Antikörpern des Empfängers ausgeschlossen. Aufgrund von fehlenden vollständigen und aktuellen Angaben zur Prävalenz und Inzidenz der chronischen Niereninsuffizienz bzw. zur Häufigkeit der Nierenersatzverfahren in Deutschland können zur Orientierung die Angaben aus dem Jahresbericht 2006/2007 der QuaSi-Niere

## 1. Einleitung

GmbH herangezogen werden [34]. Demnach lag 2006 die Summe aller Patienten mit chronischer Nierenersatztherapie (Dialyse oder Nierentransplantation) bei 91.718, was einer Prävalenz von 1.114 pro Millionen Einwohnern entspricht; 27% der Patienten waren transplantiert. Im Jahr 2006 wurden 17.548 Patienten erstmalig mit einer chronischen Nierenersatztherapie behandelt, wodurch sich eine Neuerkrankungsrate von 213 pro Million Einwohnern ergibt. Hervorzuheben ist dabei, dass zwischen 1997 und 2006 ein jährlicher Zuwachs der Inzidenz und Prävalenz der Patienten in chronischer Nierenersatztherapie von rund 5% beobachtet wurde [34]. Ein Fortbestehen zumindest der Tendenz ist aufgrund des demographischen Wandels und der Zunahme von Patienten mit Adipositas und Diabetes anzunehmen.

Trotz des besseren Patientenüberlebens, einer höheren Lebensqualität sowie auch den geringeren Kosten, die für das Gesundheitssystem entstehen, ist die Zahl der durchgeführten Nierentransplantationen seit Anfang des Jahrzehnts rückläufig. Wurden 2012 noch 2.586 Nierentransplantationen durchgeführt, darunter 1.820 nach postmortalen Organspende, waren es im Jahr 2017 nur noch 1.921, wobei sowohl Lebens- als auch postmortale Spenden zurückgingen. Gleichzeitig war auch bei den Anmeldungen für die Warteliste ein Rückgang von 3.520 im Jahr 2012 auf 3.054 im Jahr 2017 zu verzeichnen. Die Zahl der Patienten, die auf ein Organ warten, bleibt hingegen konstant und lag Ende 2017 bei 7.924, verglichen mit 7.919 im Jahr 2012. Die Mortalität der gelisteten Patienten ist in den letzten Jahren von 558 verstorbenen Patienten im Jahr 2012 auf 656 verstorbenen Patienten im Jahr 2017 angestiegen [27, 31].

### **1.1.2 Rahmenbedingungen in Deutschland**

Das seit 1997 geltende Transplantationsgesetz bildet den rechtlichen Rahmen für Organtransplantationen in Deutschland und regelt Spende, Entnahme, Vermittlung und Übertragung von Organen und Geweben, die nach dem Tod oder zu Lebzeiten gespendet werden. Die letzte Änderung wurde am 1. November 2012 vorgenommen, wodurch die bisher geltende Zustimmungsregelung, nach der eine Organentnahme nur erfolgen darf, falls der Patient zu Lebzeiten einer Organspende zugestimmt hat, durch die Entscheidungsregelung, nach der jeder Bürger die eigene Bereitschaft zur Organ- und Gewebespende prüfen und schriftlich festhalten soll, ersetzt wurde. Krankenkassen stellen dazu ihren Versicherten alle zwei Jahre Informationen zum Thema Organspende zur Verfügung und fordern sie zu einer Dokumentation ihrer Entscheidung auf (Gesetz zur Regelung der Entscheidungslösung im Transplantationsgesetz vom 12. Juli 2012, BGBl. I S.1504). Dadurch soll die Bereitschaft der

## 1. Einleitung

Bevölkerung zur Organspende und somit das Angebot an Organen erhöht werden. Laut einer Repräsentativbefragung der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung steigt die positive Haltung gegenüber Organ- und Gewebespende in den letzten Jahren an und beträgt im Jahre 2018 85% (2010: 79 %). Jedoch haben nur 39% der Befragten ihre Entscheidung durch einen Organspenderausweis oder eine Patientenverfügung dokumentiert (72% stimmen dabei der Organspende zu), was vor allem Angehörige vor eine schwierige Herausforderung stellt, da sie bei fehlender Äußerung des Patienten nach dem Tod gemäß dem mutmaßlichen Willen des Verstorbenen einer Organentnahme zustimmen oder widersprechen müssen [17]. Eine Widerspruchsregelung, bei der einer Organentnahme bei jedem potentiellen Spender durchgeführt wird, solange nicht zu Lebzeiten widersprochen wurde, gilt in vielen anderen europäischen Ländern wie Frankreich, Luxemburg, Kroatien, Österreich, Slowenien und Ungarn, wird in Deutschland aber weiter abgelehnt. Das deutsche Transplantationsgesetz besagt außerdem, dass eine Lebendorganspende nur zugunsten eines Verwandten ersten oder zweiten Grades, Ehepartners, Verlobten oder einer dem Spender nahestehenden Person zulässig ist.

Die durch das Transplantationsgesetz mit der Koordinierung von postmortalen Organspenden beauftragte Deutsche Stiftung Organtransplantation ist für die Vorbereitung und Durchführung einer Organspende verantwortlich. Dazu gehörten neben der Betreuung der Angehörigen von Organspendern auch die Feststellung der Eignung eines Spenders, die Organisation der Organentnahme, der Konservierung und des Transportes sowie die Unterstützung des Krankenhauspersonals während des gesamten Transplantationsprozesses.

Die Zuteilung der postmortal gespendeten Organe erfolgt anhand der von der Stiftung Eurotransplant geführten Warteliste. Dieser Organisation gehören neben Deutschland die Benelux-Staaten, Kroatien, Österreich, Ungarn und Slowenien an, sodass gespendete Organe nicht nur innerhalb Deutschland vermittelt werden, sondern im gesamten Eurotransplant-Gebiet. Durch den dadurch erweiterten Spender- und Empfängerpool wird die Wahrscheinlichkeit erhöht, ein optimales Spender-Empfänger-HLA-Matching zu erreichen. Über die Rangfolge der Patienten auf der Warteliste entscheiden folgende Kriterien: der erwartete Erfolg nach der Transplantation, die durch Experten festgelegte Dringlichkeit, die Wartezeit und die nationale Organaustauschbilanz. Außerdem muss bei der Suche nach einem geeigneten Empfänger auf die Übereinstimmung von individualspezifischen Merkmalen, wie ABO-Blutgruppentyp und Gewebetyp (HLA-Typisierung), Rücksicht genommen werden. Bei der Vermittlung von Nieren besteht seit 1999 mit dem Eurotransplant Senior Programm eine

## 1. Einleitung

Besonderheit, die dem Umstand, dass sich immer mehr Spender und Empfänger von Nieren in höherem Alter befinden, Rechnung trägt. In diesem Programm werden Nieren, die von Spendern im Alter von 65 Jahren oder älter stammen, vorrangig an Empfänger vermittelt, die ebenfalls mindestens 65 Jahre alt sind und in derselben Region wohnen. Durch die vorrangig regionale Vermittlung wird eine kurze Transportzeit erreicht und somit die kalte Ischämiezeit minimiert [85].

### **1.1.3 Ablauf der postmortalen Nierenspende**

Grundvoraussetzung zur Entnahme von Organen zur Organspende ist die sichere Feststellung des Todes des Patienten. Um mit Sicherheit von einem Zustand des Todes im naturwissenschaftlich-medizinischen Sinne sprechen zu können, bedarf es der Feststellung des endgültigen, nicht behebbaren Ausfalls der Gesamtfunktion des Großhirns, des Kleinhirns und des Hirnstamms des potentiellen Organspenders (§ 3 Abs. 2 Nr. 2 TPG), umgangssprachlich auch als „Hirntod“ bezeichnet. Dies muss gemäß § 5 TPG durch zwei Ärzte, die weder an der Entnahme noch an der Übertragung der Organe beteiligt sind, noch der Weisung eines beteiligten Arztes unterstehen, unabhängig voneinander erfolgen. In den Richtlinien der Bundesärztekammer von 2015 wird präzisiert, dass die Hirntod feststellenden Ärzte mehrjährige Erfahrung in der Intensivbehandlung von Patienten mit akuten schweren Hirnschädigungen besitzen und über eine Facharztanerkennung verfügen müssen. Außerdem muss einer der Ärzte Facharzt für Neurologie oder Neurochirurgie sein. Bei Kindern bis zum vollendeten 14. Lebensjahr muss die Diagnostik durch mindestens einen Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin erfolgen. Die Diagnostik des irreversiblen Hirnfunktionsausfalls (auch „Hirntoddiagnostik“) ab Beginn des dritten Lebensjahres erfolgt laut der Richtlinie in drei Schritten: Zunächst muss die Erfüllung der Voraussetzungen geprüft werden. Zu diesen zählt zum einen das Vorliegen einer akuten schweren primären oder sekundären Hirnschädigung, wobei sowohl die Ursache als auch die Schwere dieser Hirnschädigung belegt sein müssen. Zum anderen muss ausgeschlossen werden, dass andere, reversible Ursachen den klinischen Symptomen eines Hirnfunktionsausfalles zugrunde liegen. Im zweiten Schritt erfolgt die Prüfung der klinischen Symptome eines Ausfalls der Hirnfunktion. Dazu gehören die Bewusstlosigkeit (Koma), die Hirnstamm-Areflexie sowie der Ausfall der Spontanatmung. Im nächsten Schritt muss anschließend die Irreversibilität dieser Ausfallsymptomatik nachgewiesen werden. Je nach Lokalisation der Hirnschädigung müssen dazu zusätzliche

## 1. Einleitung

apparative Untersuchungen oder die erneute Überprüfung der klinischen Symptome nach einem definierten Zeitraum erfolgen [16].

Ist der sichere Tod des Patienten festgestellt worden und handelt es sich aufgrund von fehlenden medizinischen Kontraindikationen um einen potentiellen Organspender, so muss überprüft werden, ob der Patient zu Lebzeiten der Organentnahme, beispielsweise in Form eines Organspenderausweises, zugestimmt hat. Liegt keine Äußerung vor, müssen die Angehörigen im Sinne des Patienten darüber entscheiden, ob eine Organentnahme erfolgen darf oder nicht. Dabei kann entschieden werden, ob alle zur Transplantation in Frage kommenden Organe explantiert werden dürfen, oder ob bestimmte Organe im Körper des Spenders verbleiben sollen. Bei einer Zustimmung zur Organspende werden organprotektive Maßnahmen eingeleitet, zusätzliche Diagnostik wie beispielsweise die HLA-Bestimmung und Infektionsdiagnostik durchgeführt und der Spender bei Eurotransplant gemeldet. Mit Hilfe eines Computerverfahrens wird seitens Eurotransplant eine Matchliste für die zu vergebenden Organe ermittelt und das jeweilige Organ dem Transplantationszentrum, dessen Patient an erster Position der Liste steht, zur Transplantation angeboten. Auch das Transplantationszentrum des zweitgelisteten Patienten wird über das potentielle Angebot informiert, um im Falle einer Ablehnung seitens des ersten Zentrums ein schnelleres Prozedere zu gewährleisten. Das behandelnde Ärzteteam des jeweiligen Transplantationszentrums muss nun entscheiden, ob das Organangebot für den entsprechenden Patienten angenommen oder abgelehnt wird, wozu ihm seitens Eurotransplant alle zur Verfügung stehenden Informationen über den Spender zur Verfügung gestellt werden. Anschließend muss auch das Einverständnis des Patienten eingeholt werden.

Die Explantation und der Transport des Organs werden durch die DSO koordiniert. In der Explantations-Operation erfolgen zunächst die Unterbindung der Blutzirkulation und anschließend die Einbringung einer speziellen, gekühlten Nährlösung. Nach Absetzung des Ureters, der renalen Gefäße sowie einem Teil der Aorta und der V. cava inferior wird die Niere entnommen und anschließend präpariert. Dabei erfolgt die Untersuchung durch Palpation und Inspektion auf makroskopische Auffälligkeiten, wie beispielsweise Tumoren. Danach wird das Organ in eine kalte Nährlösung gegeben und während des Transportes durchgängig gekühlt. Ein möglichst schneller Transport zur Zielklinik und eine rasche Transplantation des Organs sind von großer Bedeutung, um die Zeit, in der das Organ nicht perfundiert wird, gering zu halten. Dabei wird zwischen der warmen und der kalten Ischämiezeit unterschieden. Die warme Ischämiezeit beschreibt die Zeit, in der das Organ, beispielsweise die Niere, noch

## 1. Einleitung

Normaltemperatur hat, aber vom Blutkreislauf abgeschnitten ist. Die kalte Ischämiezeit ist der Zeitraum, in dem die Niere gekühlt und ohne Blutzirkulation ist, zum Beispiel während des Transportes. Beide Zeiten haben einen entscheidenden Einfluss auf die Transplantatfunktion und das Überleben des Empfängers [25, 89].

Bevor die Transplantation durchgeführt werden kann, erfolgt ein sogenanntes cross-match. Dabei wird das Serum des Empfängers mit Lymphozyten des Spenders zusammen gegeben. Nur bei negativem Test kann die Operation durchgeführt werden, da sonst ein hohes Risiko für eine perakute Abstoßung besteht. Die Implantation der Spenderniere erfolgt in einem heterotopen Verfahren, was bedeutet, dass die Niere nicht am Ort der eigenen Nieren sondern extraperitoneal in die rechte oder linke Fossa iliaca implantiert wird. Dort ist sie von der Beckenschaufel geschützt und für Untersuchungen, wie beispielsweise Biopsieentnahmen, gut zugänglich. Durch End-zu-Seit-Anastomosen der V. renalis mit der V. iliaca externa sowie der A. renalis mit der A. iliaca externa wird die Revaskularisierung des Transplantates gewährleistet. Die Ableitung des Urins wird durch die Implantation des Harnleiters in die Blase sichergestellt.

### 1.1.4 Komplikationen

Trotz einer stetigen Weiterentwicklung in allen Bereichen der Nierentransplantation seit der ersten Nierentransplantation im Jahre 1959 kommt es auch heute noch zu zahlreichen Komplikationen durch eine Nierentransplantation. Diese können das Überleben und die Lebensqualität von Nierentransplantierten beschränken oder zum Transplantatverlust führen. Dazu zählen sowohl die in der frühen Phase nach der Transplantation auftretenden Komplikationen als auch solche, die in den folgenden Jahren nach der Transplantation drohen und die für das Langzeit-Outcome relevant sind. Ein Überlebensvorteil für Patienten, die eine Nierentransplantation erhalten im Vergleich zu Patienten auf der Warteliste, besteht darum erst nach einer postoperativen Erhöhung des Todesrisikos [79, 93]. In einer Kohortenstudie, die die Todesursachen für das Versterben im ersten Jahr nach Transplantation aller zwischen 2001 und 2012 nierentransplantierte Patienten in England analysiert, waren Infektionen, kardiovaskuläre Ereignisse und maligne Tumoren die führenden Ursachen [33]. Durch den Einsatz von Immunsuppressiva konnte zwar die Inzidenz von akuten Abstoßungsreaktionen gesenkt und somit das Transplantatüberleben in der frühen Phase verbessert werden, das Langzeit Transplantatüberleben verbesserte sich in den letzten Jahren jedoch nicht in gleichem Maße [68]. Häufige Probleme, die das Langzeit-Outcome verschlechtern, sind das vermehrte

## 1. Einleitung

Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen sowie die Entwicklung einer chronischen Transplantatnephropathie [76].

### Chirurgische Komplikationen

Im Vergleich zu anderen Organtransplantationen, wie beispielsweise Leber- oder Pankreastransplantationen, sind chirurgische Komplikationen nach einer Nierentransplantation selten. Die Inzidenz wird mit 5-10% angegeben [49]. Trotzdem ist eine schnelle Diagnose und Therapie wichtig, da diese Komplikationen zu einer hohen Morbidität des Patienten führen können und so das Risiko für einen Transplantatverlust oder eine erhöhte Mortalität steigt. Neben den allgemeinen Operationsrisiken wie Lungenembolie, Lungenentzündung, Blutung, Wundheilungsstörung, Wundinfektionen oder Verletzung von Nerven und weiteren Umgebungsstrukturen, muss auf einige spezifische Komplikationen geachtet werden. Dazu zählen vor allem vaskuläre Komplikationen im Bereich der Anastomosen. Es kann zur Thrombose oder Stenose der Arteria renalis, zur Thrombose der Vena renalis, zur Ausbildung von Aneurysmen oder Fisteln oder zu anderen Komplikationen an Arterien des Empfängers kommen [49]. Auch Lymphozelen, die durch durchtrennte und nicht ligierte Lymphbahnen hervorgerufen werden, können auftreten. Weiterhin muss in 2-10 % der Fälle mit urologischen Komplikationen gerechnet werden. Dazu zählen die Hämaturie sowie Urinlecks und Harnleiterobstruktionen, die häufig Folge einer Ischämie des transplantierten Ureters sind [49].

### Verzögerte oder fehlende Transplantatfunktion

Eine verzögerte Transplantatfunktion (Delayed graft function, DGF) lässt sich anhand zahlreicher unterschiedlicher Definitionen diagnostizieren, wodurch die Angaben über ihre Häufigkeit stark variieren. Die am häufigsten angewandte Definition des „United Network for Organ Sharing“, die auch in unserer Studie Anwendung fand, bezeichnet den Bedarf von mindestens einer einmaligen Dialysetherapie innerhalb der ersten Woche nach der Transplantation als DGF. Diese Definition ist allerdings insofern problematisch, als dass sie durch klinische Vorgehensweisen, die von Zentrum zu Zentrum unterschiedlich sein können, beeinflusst wird. Außerdem werden auch Dialysen eingeschlossen, die nicht primär auf eine fehlende Nierenfunktion, sondern beispielsweise auf eine anderweitig bedingte Hyperkaliämie oder Hypervolämie zurückzuführen sind [64]. Die DGF ist eine sehr häufige Komplikation in der Frühphase nach Transplantation und wird nach aktuellem Forschungsstand als Folge einer tubulären Nekrose verstanden, die wiederum die Folge von Ischämie/Reperfusionsschäden ist

## 1. Einleitung

[82]. Verschiedene Risikofaktoren, sowohl des Spenders als auch des Empfängers, werden mit dem vermehrten Auftreten einer DGF in Zusammenhang gebracht. Auf Seiten des Spenders sind dies das Alter und der BMI, Organspenden nach Herzstillstand und eine cerebrovaskuläre Todesursache. Auf Seiten des Empfängers werden das männliche Geschlecht, das Vorliegen eines Diabetes mellitus, afro-amerikanische Ethnizität, eine lange Dialysegeschichte, ein BMI >30 kg/m<sup>2</sup> und eine hohe HLA-Inkompatibilität genannt. Auch eine lange kalte und warme Ischämiezeit erhöhen das Risiko einer DGF [82]. Der Bedarf einer Dialyse erhöht nicht nur die Morbidität und Liegedauer des Patienten und damit die Kosten für das Gesundheitssystem, sondern wirkt sich außerdem auch negativ auf die Funktion des Transplantates und somit auf die Prognose nach Transplantation aus [88, 95].

### Abstoßung

Nach der erfolgreichen Transplantation eines passenden Spenderorgans gilt es, eine Abstoßung des Organs durch das Immunsystem des Empfängers zu verhindern. Die einzige Möglichkeit, das Risiko für das Auftreten von Abstoßungsreaktionen zu senken, besteht in einer lebenslangen Immunsuppression des Empfängers.

Es kann zwischen verschiedenen Abstoßungsformen unterschieden werden, wobei vor allem der Zeitpunkt des Auftretens der Abstoßung charakteristisch ist.

Die perakute Abstoßungsreaktion ereignet sich bereits wenige Minuten oder Stunden nach der Transplantation oder beginnt sogar schon während der Operation. Sie ist auf präformierte Antikörper des Empfängers gegen Antigene des Spenders zurückzuführen. Die Antikörper binden an das vaskuläre Endothel des Transplantats, aktivieren das Komplementsystem und führen zu einer massiven Entzündungsreaktion, Granulozyteninfiltration sowie zu mikro- und makrovaskulären Thrombosen, was schließlich zu Transplantatschämie, Infarkt und schneller Gewebeerstörung führt [10]. Dies kann beispielsweise bei einer ABO-Inkompatibilität oder bei präformierten Antikörpern gegen HLA-Antigene des Spenders vorkommen, ist jedoch in der heutigen Zeit eine sehr seltene Komplikation, da durch das Screening auf präformierte Antikörper sowie das cross-match unmittelbar vor der Transplantation Risikokonstellationen erkannt werden können [10]. Bei Auftreten einer perakuten Abstoßungsreaktion ist die umgehende Entfernung des Transplantats die einzige Behandlungsmöglichkeit.

Akzelerierte Abstoßungsreaktionen ereignen sich in den ersten Tagen nach Transplantation und machen sich durch eine rapide abnehmende Nierenfunktion, welche in den ersten 24-48 Stunden zunächst normal ist, bemerkbar. Auch hier sind Antikörper des Transplantatempfängers beteiligt. Besonders gefährdet für diese Abstoßungsreaktion sind

## 1. Einleitung

Empfänger mit vorausgegangenen Transplantationen, Schwangerschaften oder Bluttransfusionen, deren Immunsystem also bereits mit fremden Antigenen in Berührung gekommen ist [10]. Durch eine Plasmapherese kann versucht werden, Antikörper zu entfernen und so die Abstoßung zu stoppen.

Akute Abstoßungsreaktionen ereignen sich in der Zeitspanne von einigen Tagen bis Wochen nach der Transplantation. Hierbei steht die Erkennung von fremden Antigenen durch T-Zellen am Anfang der immunologischen Reaktion, die schließlich zur Zerstörung des Gewebes führt. Die Erkennung von fremden Antigenen kann zum einen, im sogenannten direkten Weg, durch das Interagieren von Empfänger T-Zellen mit „antigen presenting cells“ (APC-Zellen) des Spenders erfolgen. Dies ist meist in der frühen Phase nach Transplantation der Fall und führt somit zu einer frühen akuten Abstoßung. Zum anderen können T-Zellen im indirekten Weg die fremden Antigene durch eine Präsentation durch körpereigene APC-Zellen erkennen, was zu einer späten akuten Abstoßungsreaktion führt [10]. Eine akute Abstoßungsreaktion kann sich durch Symptome wie Fieber, Schüttelfrost, Unwohlsein, Rückgang der Diurese, sowie Transplantatschwellung und Kreatininanstieg bemerkbar machen, kann aber auch für den Patienten symptomlos verlaufen. Auch eine verzögerte Funktionsaufnahme der transplantierten Niere kann in den ersten Tagen ein Hinweis auf eine Abstoßung sein. Bei Symptomen, die auf eine mögliche Abstoßung hinweisen, sollte laut den KDIGO-Leitlinien eine diagnostische Nierenpunktion erfolgen, in vielen Transplantationszentren erfolgt dann zunächst eine Glukokortikoidbolustherapie und bei Nichtansprechen der Einsatz weiterer immunsuppressiver Medikamente. Der Zeitpunkt sowie der Grad der funktionellen Wiederherstellung des Transplantats nach der Therapie einer Abstoßungsreaktion beeinflussen dabei die Auswirkungen einer akuten Rejektion auf den langfristigen Verlauf [74]. Eine wichtige Differentialdiagnose zu einer Rejektion ist die Nephrotoxizität der Immunsuppressiva, wobei vor allem Calcineurininhibitoren durch ihren vasokonstriktorischen Effekt von Bedeutung sind. Auch dadurch kann die Nierenleistung nach Transplantation eingeschränkt sein, was aber nur durch eine Biopsie von der Rejektion unterschieden werden kann und therapeutisch, entgegengesetzt der Behandlung der Abstoßung, zu einer Dosisreduktion der Immunsuppressiva führt [43].

Bei der chronischen Abstoßung kommt es erst nach Monaten oder Jahren zu einer immunologischen Reaktion gegen das Transplantat. Während durch den konsequenten Einsatz von Immunsuppressiva die Inzidenz von akuten Abstoßungen in den letzten Jahren weiter abgenommen hat, sind chronische Rejektionen ein zunehmender und wichtiger Grund für

## 1. Einleitung

einen langsamen Funktionsverlust oder kompletten Transplantatverlust auch nach mehreren Jahren nach der Transplantation [41]. Dabei sind zwei Mechanismen bekannt, die zu einer Schädigung des Transplantates führen können. Zum einen kann eine chronisch aktive T-Zell vermittelte Rejektion vorliegen, die zu einer chronischen Arteriopathie des Transplantates führt. Zum anderen kann es durch eine Neubildung von Donor-spezifischen Antikörpern, die sich gegen Endothelzellen der Mikrovaskularisation richten, zu einer chronischen Antikörper-vermittelten Rejektion kommen [41]. Dies stellt eine besondere Herausforderung in der Langzeitbetreuung von nierentransplantierten Patienten dar, da eine suffiziente Therapie dieser chronischen Rejektion bisher nicht zur Verfügung steht.

### Infektionen

Durch die dauerhafte Schwächung des Immunsystems der nierentransplantierten Patienten sind opportunistische Infektionen insbesondere im ersten Jahr nach Transplantation ein häufiges therapeutisches Problem. Die Inzidenz von Abstoßungsreaktionen und Infektionen ist im ersten Jahr nach Transplantation vergleichbar, wobei Infektionen die Hauptursache für Todesfälle im ersten Jahr sind [21]. Neben Neuinfektionen kann es durch die Immunsuppression auch zur Reaktivierung von ruhenden Erregern kommen, was vor allem bei DNA-Viren wie dem Cytomegalievirus und dem BK(Polyoma)-Virus der Fall ist. Bakterielle Infekte spielen insbesondere im ersten Monat eine wichtige Rolle und sollten bei gesicherter Diagnose, beispielsweise durch Blutkulturen, zu einer Unterbrechung der Immunsuppression bis auf die Prednisolon-Erhaltungsdosis führen [43]. In der perioperativen Phase sind sowohl Wundinfektionen, Herpesvirusinfektionen, orale Candidosen als auch Harnwegsinfektionen häufig. In der frühen Phase, also 1-6 Monate nach Transplantation, treten vermehrt Infektionen mit *Pneumocystis jiroveci*, Cytomegalievirus, Legionellen, Listerien und Hepatitis B und C auf. Häufige Erreger von opportunistischen Infektionen in der späten Phase, also nach 6 Monaten, sind *Aspergillus*, *Nocardia*, BK-Virus, Herpes zoster sowie weiterhin Hepatitis B und C [43]. Das Auftreten einer oralen Candidose kann durch eine Prophylaxe mit Nystatin oder oralem Amphotericin B vermieden werden. Außerdem wird in den ersten 6-12 Monaten eine Prophylaxe gegen das Cytomegalievirus und gegen den Schlauchpilz *Pneumocystis jirovecii* verabreicht [43].

### Malignomentwicklung

Das Auftreten von Tumoren bei immunsupprimierten Patienten ist im Vergleich zur Gesamtbevölkerung um etwa das 100-fache erhöht, wobei das Risiko mit der Gesamtmenge

## 1. Einleitung

der verabreichten Immunsuppression und mit der Zeit nach einer Transplantation steigt [43]. Dies kann zum einen auf den direkten onkogenen Effekt einiger Immunsuppressiva zurückgeführt werden. Zum anderen werden andere onkogene Stimuli, wie die Infektion mit onkogenen Viren, Chemikalien und UV-Licht durch die reduzierte T-Zell Aktivität potenziert. Am häufigsten kommen dabei Hauttumore und das Carcinoma in situ der Zervix vor, weshalb regelmäßige Kontrollen in der Nachsorge von Nierentransplantierten von wichtiger Bedeutung sind. Auch Lymphome, wie z.B. das Non-Hodgkin-Lymphom, werden häufiger beobachtet als in der Normalbevölkerung.

### Kardiovaskuläre Mortalität

Unter den Ursachen für das Versterben nierentransplantierter Patienten mit noch funktionierendem Transplantat stehen kardiovaskuläre Komplikationen an erster Stelle [86]. Einer der offensichtlichen Gründe dafür ist, dass Nierentransplantierte bereits vor der Transplantation zahlreiche Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Dyslipidämie und Linksherzhypertrophie aufweisen, die entweder selber Grund für die chronische Niereninsuffizienz waren oder sich durch eine langjährige Dialysegeschichte manifestiert haben. Hinzu kommen Risikofaktoren aus der Vorgeschichte des Nierenspenders. Entscheidend nach der Transplantation sind dabei die Nebenwirkungen der immunsuppressiven Therapie. Viele Patienten entwickeln beispielsweise, begünstigt durch den Einsatz von Glukokortikoiden und Calcineurininhibitoren, einen Posttransplantationsdiabetes. Die m-TOR Inhibitoren Sirolimus und Everolimus, Glukokortikoide und Ciclosporin erhöhen das Risiko, eine Fettstoffwechselstörung zu entwickeln. Vermehrte Episoden von akuten Abstoßungen, Proteinurie und die nephrotoxische Wirkung von Calcineurininhibitoren führen zu einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion. Eine arterielle Hypertonie kann durch eine Transplantatdysfunktion, eine Nierenarterienstenose und durch die Immunsuppressionstherapie hervorgerufen oder verschlechtert werden [86].

Darüber hinaus scheint neben den traditionellen Risikofaktoren auch das Immunsystem eine Rolle bei der Entstehung von arterieller Hypertonie, Arteriosklerose und koronarer Herzerkrankung zu spielen. So steht auch die Infektion mit dem Cytomegalievirus mit erhöhter kardiovaskulärer Mortalität in Verbindung, und erhöhte panel-reaktive und Donor-spezifische Antikörper sind mit einem schlechten kardiovaskulären Outcome assoziiert [92].

Die Reduzierung der kardiovaskulären Risikofaktoren nach der Transplantation ist also ein entscheidender Punkt, um das Langzeitüberleben von nierentransplantierten Patienten zu

## 1. Einleitung

verbessern. Dazu gehört in entscheidendem Maße die Reduktion der Dosis der Immunsuppressiva auf das notwendige Mindestmaß.

### Chronische Transplantatnephropathie

Die Hauptursache für den späten Verlust eines Nierentransplantats ist neben dem Tod mit funktionierendem Transplantat die chronische Transplantatnephropathie („Chronic Allograft Nephropathy“, CAN) [76]. Dieser Begriff schließt neben chronischem Rejektionsgeschehen auch weitere, nicht-immunologische Ursachen für eine späte Abnahme der Nierenfunktion ein. Klinisch manifestiert sich die chronische Transplantatnephropathie in Form von einer graduellen Abnahme der Nierenfunktion, einer arteriellen Hypertonie und einer Proteinurie [40]. Histologisch zeigt sich in der Biopsie eine obliterative Intimafibrose der Arterien des Transplantates, Verdickungen der glomerulären Basalmembran, tubuläre Atrophie und interstitielle Fibrose, welche den natürlichen Alterungsprozessen der Niere ähneln [23]. Immunologische Gründe für eine chronische Transplantatnephropathie werden auch als chronische Rejektion bezeichnet, wobei sowohl Antigen-spezifische zelluläre Mechanismen als auch humorale Mechanismen eine Rolle spielen (siehe dazu auch Absatz *Abstoßung*). Zu den immunologischen Risikofaktoren für ein vermindertes Transplantatüberleben gehören somit eine erhöhte Anzahl von akuten Abstoßungsepisoden, das Vorhandensein hochreaktiver lymphozytotoxischer Antikörper („panel reaktive antibodies“ PRA), ein hohes HLA-Mismatch und eine suboptimale Immunsuppression. Zu den nichtimmunologischen Risikofaktoren gehören Ischämie-Reperfusionsschäden des Transplantates, Infektionen mit Cytomegalie- oder BK-Virus und Calcineurininhibitor-Toxizität. Spenderfaktoren, die eine CAN begünstigen, sind hohes Alter, Hypertension, Rauchen, Diabetes und reduzierte Nierenmasse. Auf Seiten des Empfängers sind dies Hyperlipidämie, Rauchen, Hypertension und Diabetes [83].

Auch das Wiederauftreten der renalen Grunderkrankung ist ein wichtiger Grund für das Auftreten einer Transplantatdysfunktion. Für die Fokal segmentale Glomerulosklerose (FSGS), der IgA-Nephropathie, die Membranproliferative Glomerulonephritis und das Hämolytisch-urämische Syndrom (HUS) sind die Rezidivraten mit um die 50 % besonders hoch [42].

## **1.2 Akute Nierenschädigung**

### **1.2.1 Definition und Epidemiologie**

Der Begriff „Akute Nierenschädigung“ (ANS) löst die frühere Bezeichnung „Akutes Nierenversagen“ ab und bezeichnet ein klinisches Syndrom, welches durch einen schnellen Verlust der exkretorischen Funktion der Niere charakterisiert ist [11]. Durch die Umbenennung soll zum Ausdruck gebracht werden, dass ein Nierenschaden ein kontinuierlicher Prozess ist, dessen Beginn meist weit vor dem Zeitpunkt liegt, an dem ein Verlust der exkretorischen Funktion tatsächlich mit den üblichen Labortests gemessen werden kann. Die ANS ist keine einheitliche Krankheit, sondern umfasst viele verschiedene und heterogene Ätiologien, die sich in einer gemeinsamen diagnostisch erfassbaren Endstrecke zeigen, nämlich dem Anstieg von stickstoffhaltigen Endprodukten des Proteinstoffwechsels und anderen Substanzen, die normalerweise über die Niere ausgeschieden werden, sowie meist einem Rückgang der Urinproduktion.

Die „Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Working Group“ hat in ihren Leitlinien für die akute Nierenschädigung eine einheitliche Definition etabliert, die die von der „Acute Dialysis Quality Initiative“ definierten RIFLE-Kriterien („risk, injury, failure, loss, end stage“) [11] und die Definition des „Acute Kidney Injury Networks“ (AKIN) [66] zusammenfasst.

Eine akute Nierenschädigung liegt demnach bei Erfüllung eines oder mehrerer der folgenden Kriterien vor [56]:

- Anstieg des Serum-Kreatinins um  $\geq 0.3$  mg/dl innerhalb 48 Stunden
- Anstieg des Serum-Kreatinins um das 1,5 – fache des Ausgangswertes innerhalb von 7 Tagen
- Urinvolumen von  $< 0.5$  ml/kg/h über 6 Stunden

## 1. Einleitung

Die Einteilung des AKIs in drei Stadien erfolgt anhand von zwei Kriterien: Kreatininanstieg und Urinmenge (siehe Tabelle 1).

<b>Tabelle 1: Stadieneinteilung der akuten Nierenschädigung nach der KDIGO-Definition</b>		
<b>Stadium</b>	<b>Serum-Kreatinin</b>	<b>Urinproduktion</b>
<b>1</b>	Kreatininanstieg $\geq 0,3$ mg/dl oder 1,5- bis 1,9-facher Kreatininanstieg	$< 0.5$ ml/kg/h über 6–12 Stunden
<b>2</b>	2- bis 2,9-facher Kreatininanstieg	$< 0.5$ ml/kg/h über $\geq 12$ Stunden
<b>3</b>	3-facher Kreatininanstieg oder Serum-Kreatinin $\geq 4$ mg/dl Oder Beginn einer Nierenersatztherapie oder bei Patienten $< 18$ Jahren Verminderung der eGFR auf $< 35$ ml/min pro $1.73$ m <sup>2</sup>	$< 0.3$ ml/kg/h über $\geq 24$ Stunden oder Anurie über $\geq 12$ Stunden

Die akute Nierenschädigung ist ein häufig auftretendes und weit verbreitetes Problem, was den Verlauf vieler Krankenhausaufenthalte verkompliziert. In der entwickelten Welt spielt das ANS vor allem als nosokomiale, also während des Krankenhausaufenthalts erworbene, Krankheit eine zunehmende Rolle. Aufgrund der uneinheitlichen Anwendung von Definitionen ist die zuverlässige Schätzung der Inzidenz des ANS schwierig. Eine Metaanalyse von 312 Kohortenstudien, die insgesamt 49 Millionen Patienten einschloss, ergab, dass einer von fünf aufgrund einer akuten Krankheit hospitalisierten Patienten und eins von drei Kindern von einer akuten Nierenschädigung betroffen waren [87]. In einer großen US-Population ( $n=3.787.410$ ) betrug die Inzidenz einer nicht dialysepflichtigen ANS 522 pro 100.000 Einwohner und die einer dialysepflichtigen ANS 30 pro 100.00 [48]. Außerdem wurde, wie auch in weiteren Studien, ein deutlicher Anstieg der Inzidenz der ANS beobachtet. Dies kann unter anderem auch auf eine erhöhte Sensibilisierung und Aufmerksamkeit für das Auftreten einer akuten Nierenschädigung sowie eine genauere Definition zurückgeführt werden. Besonders häufig tritt eine akute Nierenschädigung bei Patienten der Intensivstation auf. Zwei große Kohortenstudien schätzen die Inzidenzraten der ANS bei Patienten der Intensivstation auf 65-67 % [47, 78]. Auch in dieser Patientengruppe steigt die Inzidenz in den letzten Jahren an [8].

## 1. Einleitung

### 1.2.2 Ätiologie und Pathogenese

Die Ursachen der akuten Nierenschädigung lassen sich klinisch in drei große Gruppen einteilen (siehe Abbildung 1) : Prärenale, intrarenale und postrenale Nierenschädigung [90]. Je nach Studie sind 25-60% der akuten Nierenschädigungen auf prärenale und 35-70% auf intrarenale Ätiologien zurückzuführen. Eine postrenale Ursache liegt bei hospitalisierten Patienten nur in weniger als 5% der Fälle vor („hospital aquired“). Betrachtet man hingegen die ANS Fälle, die nicht während einer Hospitalisation erworben wurden („community aquired“), liegt die Häufigkeit bei fast 20% [9].

Die prärenale Azotämie (von griech. „azoton“ [Stickstoff] und „haima“ [Blut]) ist durch einen Rückgang der glomerulären Filtrationsrate (GFR) charakterisiert, der auf einen geminderten renalen Plasmafluss und dadurch unzureichenden intraglomerulären Perfusionsdruck zurückzuführen ist. Dabei liegt neben der geminderten GFR jedoch kein Parenchymschaden vor und die geminderte Nierenfunktion ist durch eine Therapie der zugrundeliegenden Ursachen schnell reversibel [6]. Allerdings können lang anhaltende oder schwere prärenale Azotämien aufgrund der andauernden Minderperfusion zu einem ischämischen Schaden in der Niere führen. Dies äußert sich in einer akuten Tubulusnekrose, welche dann zu den intrarenalen Nierenschäden zählt. Die Niere erhält bis zu 25% des Herzzeitvolumens und ist daher für jegliche Veränderung der hämodynamischen Situation sensibel. Ursachen für eine prärenale Nierenschädigung sind somit vielfältig und lassen sich zu den folgenden pathologischen Zuständen zuordnen: Hypovolämie, vermindertes Herzminutenvolumen, periphere Vasodilatation und eingeschränkte renale Autoregulation.

Zu den Gründen für eine Hypovolämie zählen starke Blutungen, Erbrechen und Diarrhoe, geringe orale Flüssigkeitsaufnahme, starkes Schwitzen, Verbrennungen, akute Pankreatitiden und renale Verluste, beispielsweise durch stark erhöhte Diurese. Ein vermindertes Herzminutenvolumen kann durch eine Herzinsuffizienz oder eine verminderte Auswurfleistung des Herzens, beispielsweise im Rahmen einer Herzbeuteltamponade oder einer schweren Pulmonalhypertension, bedingt sein. Zustände, die zu einer peripheren Vasodilatation führen, sind Sepsis, vasodilatierende Medikamente, autonome Neuropathie oder Anaphylaxie. Eine besondere Rolle kommt dabei der septischen ANS zu, denn sie ist der häufigste Grund für eine renale Dysfunktion bei intensivpflichtigen Patienten und verschlechtert deren Prognose in hohem Maße. Neueren Erkenntnissen zufolge ist die septische akute Nierenschädigung jedoch nicht, wie bisher angenommen, vorrangig Folge der durch die Sepsis verursachte Hypotension, sondern entwickelt sich meist in einem Zustand des normalen oder sogar erhöhten renalen

## 1. Einleitung

Blutflusses [26]. Die pathogenetischen Mechanismen, die eine septische ANS hervorrufen, sind vielmehr mit einer schädlichen Aktivität von zirkulierenden pro-inflammatorischen und proapoptotischen Mediatoren assoziiert, die direkt auf Zellen der verschiedenen Nierenstrukturen einwirken und so einen tubulären und endothelialen Schaden verursachen [26].

Ein verminderter renaler Plasmafluss und eine dadurch resultierende absinkende glomeruläre Perfusion können im gesunden Zustand der Niere zunächst durch intrarenale Autoregulationsmechanismen ausgeglichen werden, sodass eine ausreichende GFR sichergestellt werden kann. Diese Autoregulationsmechanismen wirken hauptsächlich vasodilatatorisch auf die afferenten und vasokonstriktorisch auf die efferenten Arteriolen des Glomerulums, um den erforderlichen hydrostatischen Druck im Glomerulum aufrecht zu erhalten. Sie sind durch Mediatoren wie NO, Angiotensin II und Prostaglandine vermittelt. Diese autoregulatorischen Mechanismen können die Aufrechterhaltung der GFR jedoch nur bis zu einer bestimmten Grenze bewirken. Bei einer systolischen Hypotonie unter 80 mmHg versagen die Mechanismen selbst bei gesunden Erwachsenen. Durch den Einsatz von Medikamenten, die die renalen Autoregulationsmechanismen stören, wird diese Grenze deutlich schneller erreicht und das Risiko für ein prärenales Nierenversagen steigt. Wichtige Medikamente sind hierbei nichtsteroidale Antirheumatika (NSAID), die durch die Hemmung der renalen Prostaglandinsynthese die Vasodilatation der afferenten Arteriolen begrenzen. Auch die Immunsuppressiva Ciclosporin und Tacrolimus können vasokonstriktorisch auf das Vas afferens wirken. ACE-Hemmer und Angiotensin-Rezeptor-Blocker hingegen verhindern die Vasokonstriktion der efferenten Arteriolen, wodurch der glomeruläre Perfusionsdruck und damit die GFR sinken. Des Weiteren reagiert die Niere auf eine verminderte Perfusion mit der Konzentrierung des Endharns durch eine verstärkte Absorption von Natrium und Wasser, wodurch ein Urin mit hoher Osmolalität und geringem Natriumgehalt ausgeschieden wird. Dies kann zur diagnostischen Abgrenzung gegen die intrarenale Nierenschädigung genutzt werden, bei der durch den Funktionsverlust der Nierentubuli ein wenig konzentrierter Urin mit niedriger Osmolalität und hohem Natriumgehalt ausgeschieden wird [69].

Die Ätiologien für einen intrinsischen renalen Nierenschaden sind vielfältig und werden nach den anatomisch wichtigsten Orten der renalen Parenchymschädigung eingeteilt: Tubuli, Glomerula, Tubulointerstitium und Gefäße. Die häufigsten Ursachen einer intrinsischen ANS sind dabei Ischämie und Toxizität, welche beide Schäden an der Nierentubuli verursachen. Diese Schäden werden zusammenfassend als „Akute Tubulusnekrose“ (ATN) bezeichnet [90]. Der Begriff „Akute Tubulusnekrose“ hat sich zwar klinisch in der Beschreibung der häufigsten

## 1. Einleitung

intrinsischen akuten Nierenschädigungen etabliert, bezeichnet aber aus pathologischer Sicht nur diejenige Situation, in der tatsächlich nekrotische Tubuluszellen gefunden werden, was nur bei einem kleinen Teil der Patienten der Fall ist. Häufiger werden in Nierenbiopsien Ablösungen der epithelialen Tubuluszellen von der Basalmembran, Abschilferungen der Zellen in das tubuläre Lumen, Verlust des Bürstensaums im proximalen Tubulus sowie die Verstopfung des tubulären Lumens durch Zelldetritus, abgeschilferten Zellen und Proteinen gefunden. Gleichzeitig liegen häufig bereits in der akuten Phase des ATN Strukturen vor, die auf eine Zellregeneration hindeuten, wie beispielsweise hyperchromatische Zellkerne und Mitosefiguren [9]. Wie bereits oben erwähnt, können die prärenale und die ischämische akute Nierenschädigung als Kontinuum von Manifestationsformen der renalen Minderdurchblutung verstanden werden. Ischämische akute Nierenschädigungen sind häufige postoperative Komplikationen bei Operationen mit hohem Blutverlust oder intraoperativer Hypotonie. Meist liegt bei Auftreten eines schweren ischämischen Schadens jedoch eine prädisponierende Situation mit einer reduzierten renalen Reserve, wie beispielsweise bei einer chronischen Niereninsuffizienz oder höherem Alter, vor.

Ein toxischer tubulärer Nierenschaden kann entweder durch exogene oder endogene nephrotoxische Substanzen verursacht werden. Auch für das Ausmaß des Schadens durch Nephrotoxine sind hohes Alter, chronische Niereninsuffizienz und prärenale Nierenschädigung relevante Risikofaktoren. Zu den häufigen exogenen, tubulusschädigenden Substanzen gehören iodhaltige Kontrastmittel, Antibiotika (Aminoglykoside, Amphotericin B), Chemotherapeutika (Cisplatin und Carboplatin), Ethylenglycol, Diethylenglykol und weitere Umweltgifte. Endogene Toxine können entweder einen direkten Tubulusschaden bewirken oder aber durch eine intrarenale Vasokonstriktion oder eine mechanische Obstruktion des Tubuluslumens zu Nierenschäden führen. Wichtige Toxine sind durch verletzte Muskelzellen freigesetztes Myoglobin, durch Hämolyse gebildetes Hämoglobin, im Rahmen eines Tumorlysesyndroms anfallende Harnsäure und aufgrund eines multiplen Myeloms gebildete Leichtketten [43].

Glomeruläre Schäden, die zu einem ANS führen, werden durch akute Glomerulonephritiden hervorgerufen. Diese können entweder aufgrund einer primär renalen Erkrankung entstehen, wie beispielsweise der rapid progressive Glomerulonephritis (RPGN), oder aber Teil einer systemischen Erkrankung sein, wie beispielsweise der Lupus erythematodes oder die Granulomatose mit Polyangiitis (Morbus Wegener) [90].

## 1. Einleitung

Eine weitere renale Struktur, die bei einem intrinsischen ANS geschädigt sein kann, ist das Interstitium. Hier manifestiert sich am häufigsten eine allergische Nephritis, die bei Allergien beispielsweise gegen Penicillin oder Rifampicin auftreten kann. Auch bakterielle Infektionen (Legionellen, Leptospiren, schwere Pyelonephritis), virale Infektionen (Hantavirus), Infiltrationen des Interstitiums durch Lymphome oder Leukämieherde, schwere systemische Entzündungen oder Sepsis können das Interstitium schädigen [90].

Schädigungen der großen oder kleinen renalen Gefäßstrukturen führen zu einer Abnahme der renalen Perfusion und führen so zu einer verringerten GFR. Gründe für einen Gefäßschaden sind die maligne Hypertonie, Vaskulitiden, Atheroembolien oder Thromboembolien, ein hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS) oder eine thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP) [90].

Postrenale akute Nierenschäden sind hingegen Folge einer Obstruktion des Urinabflusses, welche auf jeder Höhe des ableitenden Harntraktes auftreten kann. Durch den retrograden Aufstau des Urins entsteht ein erhöhter intratubulärer hydrostatischer Druck mit Störung der glomerulären Filtration. Außerdem kann eine akute Obstruktion des Harntraktes auch mit einem verminderten renalen Blutfluss sowie einer Entzündungsreaktion verbunden sein, die ebenfalls zum Absinken der GFR führen. Gründe für eine Verlegung der Harnleiter sind Steine, Blutgerinnsel, Ansammlungen von nekrotischen Nierenpapillen, externe Kompression durch Tumore oder retroperitoneale Fibrose. Die häufigste Ursache einer postrenalen ANS sind Obstruktionen des Blasenhalses durch benigne Prostatahyperplasie oder Prostatakarzinom, neurogene Blasenstörung oder anticholinerge Medikamente. Auf Höhe der Harnröhre können Strikturen und Verstopfungen durch Blutgerinnsel oder Steine vorliegen. Auch ein verstopfter Blasenkatheter kann eine postrenale ANS auslösen.

### **1.2.3 Therapie und Prognose**

Die Therapie einer akuten Nierenschädigung richtet sich nach der jeweiligen zugrundeliegenden Ursache. Bei prärenal ANS steht dementsprechend die Optimierung der Durchblutung der Nieren durch Volumenersatztherapie, Absetzen von schädigenden Medikamenten, Optimierung der Herzfunktion und bestmögliches Volumenmanagement beim hepatorenenalen Syndrom im Vordergrund. Postrenale ANS können durch die Beseitigung der Obstruktion der ableitenden Harnwege behandelt werden, wodurch bei raschem Handeln eine Entstehung eines dauerhaften Strukturschadens verhindert werden kann. Spezifische Therapieversuche mit Medikamenten, die das Entstehen eines akuten Tubulusschadens bei

## 1. Einleitung

ischämischer ANS verhindern, zeigten bisher keinen Vorteil, sind aber Gegenstand der aktuellen Forschung. Akute Nierenschäden durch Glomerulonephritiden oder Vaskulitiden können auf eine immunsuppressive Therapie oder eine Plasmapherese ansprechen. Auch bei einer TTP muss die Plasmapherese zum Einsatz kommen. Ein HUS wird im Falle eines atypischen HUS mit Eculizumab oder im Falle eines typischen, Diarrhö-assoziierten HUS konservativ behandelt. Bei Vorliegen einer interstitiellen Nephritis muss das allergieauslösende Medikament abgesetzt oder die zugrundeliegende Infektion adäquat behandelt werden. Für die Behandlung aller Patienten mit akuter Nierenschädigung ist jedoch vor allem, unabhängig der Ätiologie, eine supportive Therapie wichtig, um die Folgen der verminderten Nierenfunktion abzumildern. Dazu gehört die Korrektur des Flüssigkeitshaushaltes (meist Hypervolämie bei Oligurie oder Anurie), Behandlung von Störungen des Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushaltes, Vorbeugen einer Malnutrition, Therapie einer Anämie und bei Versagen der Maßnahmen das Einleiten eines Nierenersatzverfahrens (Hämodialyse, Peritonealdialyse, Hämofiltration) [43].

Trotz sinkenden Zahlen ist die Sterblichkeitsrate für Patienten, die eine akute Nierenschädigung erleiden, nach wie vor hoch. Auch die verursachten zusätzlichen Kosten für das Gesundheitssystem durch längere Krankenhausaufenthalte und komplizierte Verläufe nach ANS sind erheblich. Die geschätzte Sterblichkeitsrate für Patienten mit einer ANS Episode liegt bei 23,9 %, wobei allerdings das Mortalitätsrisiko durch den jeweiligen klinischen Kontext, wie beispielsweise die Schwere der Grunderkrankung oder vorangegangene Operationen, bestimmt wird. Eine ANS ist also selten die primäre Todesursache, sondern vielmehr ein den Verlauf von akuten Erkrankungen verschlechternder Faktor. Dabei steigt die Mortalität mit dem Schweregrad des ANS und ist bei Patienten, die eine Nierenersatztherapie benötigen, am höchsten. Eine schwere ANS mit Einsatz einer Nierenersatztherapie ist vor allem bei kritisch kranken Patienten bedrohlich, hier beträgt die Mortalität bis zu 60% [81].

Die Nieren sind jedoch in vielen Fällen in der Lage, sich von einer ANS zu erholen. Zellen, die beispielsweise während einer Episode einer akuten Tubulusschädigung durch Ischämie oder Toxine Schäden genommen haben, haben das Potential, sich vollständig zu regenerieren [14]. Patienten, die sich von einer ANS im Rahmen einer akuten Erkrankung erholen, behalten trotzdem ein erhöhtes Risiko für eine erhöhte Sterblichkeit im Vergleich zu Patienten ohne ANS. Risikofaktoren, die zu der erhöhten ANS-assoziierten Mortalität beitragen, sind in der frühen Phase die Art der Diagnose (beispielsweise Sepsis), der Schweregrad der Grunderkrankung und eine nicht-renale Organdysfunktion. Für das späte Mortalitätsrisiko

## 1. Einleitung

spielen Faktoren wie höheres Alter, Vorerkrankungen (CKD, kardiovaskuläre Erkrankungen oder Tumore) und inkomplette Organerholung eine Rolle [81]. Eine vollständige Regeneration der Zellen wird jedoch nicht bei jedem Patient erreicht, was als Grund für ein schnelleres Fortschreiten einer zuvor bestehenden chronischen Nierenerkrankung mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines terminalen Nierenversagens gesehen wird [14]. Risikofaktoren für eine ausbleibende Erholung von einem ANS sind dabei hohes Alter und der Schweregrad der zugrundeliegenden chronischen Nierenerkrankung. Auch die Entwicklung einer zuvor nicht bestehenden chronischen Nierenerkrankung tritt nach einer ANS häufiger auf [22]. Dabei sind sowohl die Häufigkeit der ANS Episoden als auch deren Schweregrad linear mit der Entwicklung oder dem Fortschreiten einer chronischen Nierenerkrankung assoziiert [81]. Zusätzlich zu den renalen Folgen wurde eine ANS auch als Risikofaktor für das spätere Auftreten von kardiovaskulären Erkrankungen und Herzinsuffizienz beschrieben [22].

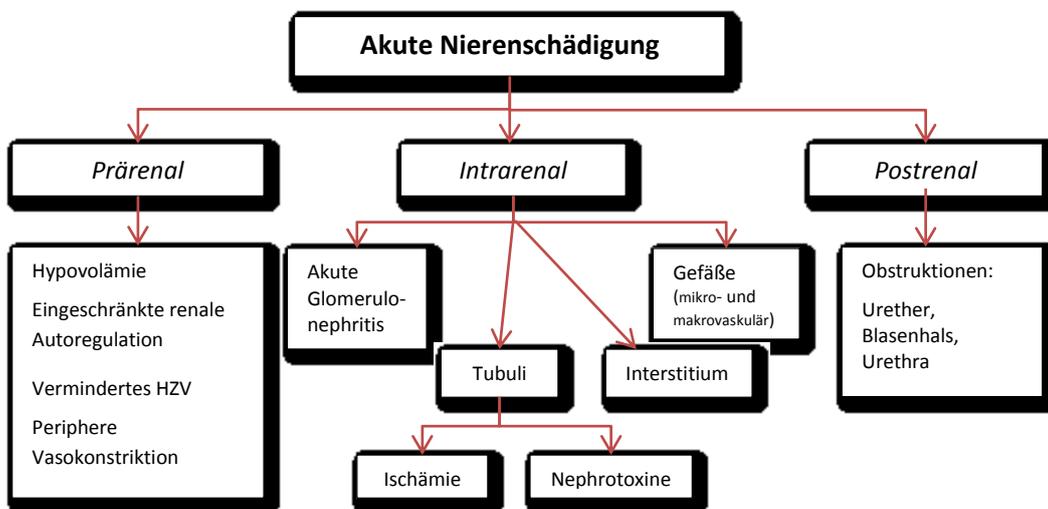


Abbildung 1: Ätiologie der akuten Nierenschädigung

## **2. Fragestellung**

Der andauernde Mangel an Organen, die für eine Transplantation zur Verfügung stehen, führt zu der Frage, inwieweit auch Organe mit nicht optimalen Voraussetzungen transplantiert werden sollten. Diese Studie konzentriert sich auf Organe von Spendern, die vor der Organspende eine akute Nierenschädigung nach den AKIN-Kriterien hatten.

Das Ziel der Studie ist es, eine Entscheidungshilfe für deutsche Transplantationszentren zu geben, ob und unter welchen Umständen Nieren von Spendern mit ANS akzeptiert werden sollten.

Hierzu sollen die folgenden Fragen beantwortet werden:

- 1. Sind das Patienten- sowie das Transplantatüberleben nach fünf Jahren bei Empfängern von ANS-Organen verkürzt im Vergleich zu Empfängern von gesunden Organen?**
- 2. Wirkt sich ein ANS beim Spender negativ auf die Nierenfunktion nach der Transplantation aus?**

### **3. Patienten und Methoden**

Am Transplantationszentrum Münster wurden zwischen August 2004 und Juli 2014 insgesamt 796 postmortale Nierentransplantationen durchgeführt. Mit Hilfe der Spenderdaten aus dem Eurotransplant Network Information System (ENIS) wurden aus diesen 796 Fällen anschließend diejenigen identifiziert, bei denen die Organe von Spendern kamen, die unmittelbar vor der Spende eine akute Nierenschädigung (ANS) hatten. Dabei wurden die Kriterien des Acute Kidney Injury Networks angewendet (AKIN-Klassifikation). Die Empfänger der Nieren dieser Spender bildeten die Testgruppe. Als Kontrollgruppe dienten Patienten, die jeweils unmittelbar nachfolgend auf die Fälle mit ANS-Nieren ein Nierentransplantat eines Spenders ohne ANS erhalten hatten. Da in dieser Studie nur postmortale Spenden betrachtet werden, handelt es sich ausschließlich um ABO-kompatible Spenden.

Um mögliche Einflussfaktoren neben dem ANS des Spenders auf das Outcome des Empfängers zu identifizieren (Confounder) und in der Auswertung zu berücksichtigen, wurden neben dem AKIN-Stadium weitere Merkmale der Spender erhoben. Diese Daten stammen aus dem ENIS. Zur Beurteilung des Outcomes der Empfänger wurden retrospektiv primäre und sekundäre Verlaufsparemeter aus den elektronischen Krankenakten der Patienten (ORBIS Nice) erhoben. Außerdem wurden weitere wichtige Empfängermerkmale erhoben, um mögliche Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich potentieller Einflussgrößen auf das Outcome zu identifizieren.

Die Ethik Kommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe und der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität stimmte der Durchführung der Studie zu (No. 2014-381-f-N).

### **3.1 Spendercharakterisierung**

#### **3.1.1 Alter und Geschlecht**

Sowohl das Alter als auch das Geschlecht des Spenders können Einfluss auf die Nierenfunktion nach Transplantation haben. Zur Beurteilung der Vergleichbarkeit der Gruppen wurden diese Daten zu allen Spendern erfasst. Dabei wurde das Alter aus dem Geburtsdatum des Spenders und dem Datum der Organentnahme errechnet.

#### **3.1.2 Body Mass Index (BMI)**

Der Body Mass Index wurde aus dem Körpergewicht und der Körpergröße des Spenders errechnet. Die Formel lautet:

$$BMI = \text{Körpergewicht [kg]} / (\text{Körpergröße [m]})^2$$

Der Wert hat somit die Einheit kg/m<sup>2</sup> und dient zur Einteilung von Patienten in verschiedene Gewichtsklassen (siehe Tabelle 2):

<b>Tabelle 2: WHO-Einteilung des BMI</b>	
<b>Gewichtsklassifikation</b>	<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>
Normalgewicht	18,5 – 24,9
Übergewicht (Präadipositas)	25,0 – 29,9
Adipositas Grad I	30,0 – 34,9
Adipositas Grad II	35,0 – 39,9
Adipositas Grad III (extreme Adipositas)	40 oder mehr

#### **3.1.3 Vorerkrankungen und Risikofaktoren**

Vorerkrankungen des Organspenders sind weitere potentielle Einflussgrößen, die die Nierenfunktion oder das Transplantatüberleben verschlechtern können. Es wurden ein bestehender Diabetes, eine arterielle Hypertonie und eine arterielle Verschlusskrankheit erfasst. Als weitere Risikofaktoren, die sich negativ auf das Outcome auswirken können, müssen ein vorausgegangener Nikotin- und Alkoholabusus sowie der Zustand nach kardiopulmonaler Reanimation (CPR) des Spenders betrachtet werden und wurden deshalb ebenso erfasst.

#### **3.1.4 Nierenfunktion und AKIN-Stadium**

Es wurden Kreatininwerte bei Aufnahme des Spenders, der peak-Kreatininwert (höchster gemessener Kreatininwert) und der baseline-Kreatininwert (durchschnittlicher Kreatininwert) vor Organspende erfasst.

### 3. Patienten und Methoden

Auf Grundlage der Serum-Kreatininwerte vor der Organspende wurde ermittelt, ob eine akute Nierenschädigung des Organs vorlag. Dazu wurde die Definition des Acute Kidney Injury Network (AKIN-Definition) verwendet (siehe Tabelle 3). Diese bezeichnet eine innerhalb von 48 Stunden auftretende Abnahme der Nierenfunktion, definiert durch einen absoluten Anstieg des Serum-Kreatinins um  $\geq 0,3$  mg/dl ( $\geq 26,4$   $\mu$ mol/l) oder einen prozentualen Anstieg des Serum-Kreatinins um  $\geq 50$  % (auf das 1,5-fache des Ausgangswertes), als akute Nierenschädigung. Da der Verlauf der Urinausscheidung nicht erfasst wurde, wurde das mögliche Kriterium der Verminderung der Urin-Ausscheidung auf  $< 0,5$  ml/kg/h über mehr als 6 Stunden nicht zusätzlich überprüft. Lag beim Spender eine akute Nierenschädigung vor, erfolgte eine Stadieneinteilung nach den AKIN-Stadien (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Stadieneinteilung der akuten Nierenschädigung nach der AKIN-Definition nach Serumkreatinin	
AKIN-Stadium	Serum-Kreatinin
1	Kreatininanstieg $\geq 0,3$ mg/dl oder 1,5- bis 2-facher Kreatininanstieg
2	2- bis 3-facher Kreatininanstieg
3	$> 3$ -facher Kreatininanstieg oder Serum-Kreatinin $> 4$ mg/dl mit einem akuten Anstieg $\geq 0,5$ mg/dl

## 3.2 Empfängercharakterisierung

### 3.2.1 Alter und Geschlecht

Sowohl das Alter am Transplantationstag als auch das Geschlecht des Empfängers können Einfluss auf das Outcome nach Transplantation haben. Zur Beurteilung der Vergleichbarkeit der Gruppen wurden diese Daten zu allen Spendern erfasst. Dabei wurde das Alter aus dem Geburtsdatum und dem Datum der Transplantation errechnet.

### 3.2.2 Body Mass Index (BMI)

Der Body Mass Index wurde aus dem Körpergewicht und der Körpergröße der Patienten ermittelt. Die Formel lautet:

$$BMI = \text{Körpergewicht [kg]} / (\text{Körpergröße [m]})^2$$

### 3. Patienten und Methoden

Der Wert hat somit die Einheit  $\text{kg}/\text{m}^2$  und dient zur Einteilung von Patienten in verschiedene Gewichtsklassen (s.o.).

#### **3.2.3 Renale Grunderkrankung**

Die der Dialysepflichtigkeit zugrunde liegende renale Erkrankung wurde erfasst und klassifiziert. Die Klassifizierung erfolgte anhand der Kategorien „Hypertensive Nephropathie“, „Diabetische Nephropathie“, „polyzystische Nierenerkrankung“, „obstruktive Nephropathie“, „Glomerulonephritis (GN, inklusive IgA und postinfektiöse GN)“, „fokal segmentale Glomerulosklerose (FSGS)“, „interstitielle Nephritis“, „Vaskulitis“ und „andere“.

#### **3.2.4 Dialysedauer**

Zur Ermittlung der Dialysedauer vor Transplantation wurde die Differenz zwischen dem Datum der ersten Dialyse und dem Datum der Transplantation gebildet.

#### **3.2.5 Listungsstatus**

Für beide Patientengruppen wurde der Status auf der Warteliste für Spenderorgane von Eurotransplant erfasst. Dieser gibt an, wie hoch die Dringlichkeit des Falles des jeweiligen Patienten auf der Warteliste eingeschätzt wird.

#### **3.2.6 Anzahl der Vortransplantationen**

Durch eine vorangegangene Nierentransplantation kann es durch Bildung präformierter Antikörper zu einer Immunisierung des Empfängers kommen, die eine Abstoßungsreaktion des neuen Organs begünstigen kann. Die Anzahl der in der Vergangenheit erfolgten Transplantationen wurde erfasst, um die Vergleichbarkeit der Gruppen in diesem Punkt feststellen zu können.

#### **3.2.7 HLA-Mismatch**

Eine Nichtübereinstimmung (Mismatch) der HLA-Antigene von Spender und Empfänger wirkt sich potentiell negativ auf das Transplantatüberleben aus, da Abstoßungsreaktionen begünstigt werden können. Mismatches in den drei relevantesten HLA-Loci A, B und DR wurden erfasst, um die Vergleichbarkeit der Gruppen in diesem Einflussfaktor zu überprüfen.

#### **3.2.8 Panel-reactive antibodies (PRA)**

Gemessen werden Antikörper im Serum des Empfängers gegen fremde Oberflächenantigene und stellt einen Wert zur Abschätzung der Präimmunisierung eines Patienten dar. Es werden Prozentwerte angegeben, die dem Anteil der Bevölkerung entsprechen, gegen den der

### 3. Patienten und Methoden

getestete Patient durch vorgebildete Antikörper immunologisch reagieren würde. Hohe PRA-Werte erhöhen somit das Risiko einer Abstoßung bzw. einer Verkürzung der Transplantatüberlebenszeit.

#### **3.2.9 Induktionstherapie**

Das Ziel der Induktionstherapie ist die Verhinderung einer frühen Rejektion nach Transplantation und kann mit unterschiedlichen immunsuppressiven Substanzen durchgeführt werden. Im Zeitraum der Studie wurde am Transplantationszentrum Münster der IL-2 Antikörper Basiliximab und das anti-Thymozyten Immunglobulin Thymoglobulin verwendet. Um einen signifikanten Unterschied in der Art der Induktionstherapie, die sich womöglich auf die Anzahl der Abstoßungsreaktionen auswirken könnte, auszuschließen, wurde auch dieser Parameter für alle Patienten erfasst.

#### **3.2.10 Kalte und warme Ischämiezeit**

Die Ischämiezeit ist ein wichtiger Einflussfaktor auf die Organfunktion nach der Transplantation. Umso länger die Ischämiezeit bis zur Transplantation ist, desto höher ist das Risiko einer Verschlechterung der Transplantatfunktion. Um die Vergleichbarkeit der Gruppen in diesem Punkt sicherzustellen wurden die kalte Ischämiezeit in Stunden und die warme Ischämiezeit in Minuten erfasst.

### **3.3 Primäre Outcome Parameter**

#### **3.3.1 Patientenüberleben**

Das Patientenüberleben wurde definiert als der Zeitraum zwischen der Transplantation und dem Tod des Patienten, ungeachtet welcher Todesursache, oder dem letzten Kontakt bei noch lebenden Patienten.

#### **3.3.2 Transplantatüberleben**

Das Gesamttransplantatüberleben wurde definiert als der Zeitraum zwischen der Transplantation und dem Tod des Patienten, dem Transplantatversagen oder dem letzten Kontakt. Dabei wurde das jeweils als erstes auftretende Ereignis gezählt.

Des Weiteren wurde das zensierte Transplantatüberleben bestimmt, wobei Fälle zensiert wurden, in denen ein Patient mit noch funktionierendem Transplantat verstarb.

### 3. Patienten und Methoden

#### 3.3.3 Transplantatversagen

Das Transplantatversagen wurde als eine erneute Dialysepflichtigkeit nach einer durch Transplantation erwirkten dialyseunabhängigen Zeit definiert.

### 3.4 Sekundäre Outcome Parameter

#### 3.4.1 Verzögerte Transplantatfunktion (Delayed Graft Function, DGF)

Die DGF wurde definiert als eine mindestens einmalige, vorübergehende Dialysebedürftigkeit innerhalb der ersten Woche nach der Transplantation.

#### 3.4.2 Nierenfunktion

Als Indikator für die Nierenfunktion diente die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR). Diese wurde mit Hilfe der CKD-EPI-Formel berechnet, die neben dem Kreatinin im Serum auch Alter, Geschlecht und Hautfarbe des Patienten berücksichtigt. Erhoben wurden die eGFR Werte am 7., 90. und 365. Tag nach Transplantation.

Die CKD-EPI-Formel lautet:

$$eGFR_{(ml/min)} = 141 \times \min\left(\frac{scr}{k}, 1\right)^\alpha \times \max\left(\frac{scr}{k}, 1\right)^{-1,290} \times (0,993)^{Alter} \times 1,1018[\text{falls weiblich}] \\ \times 1,159[\text{falls schwarz}]$$

eGFR = errechnete glomeruläre Filtrationsrate

scr = Serumkreatinin (mg/dL)

k = 0,7 für Frauen und 0,9 für Männer

$\alpha$  = -0,329 für Frauen und -0,411 für Männer

Die Ermittlung des Kreatininwertes erfolgte mittels enzymatischer Analyse im Serum des Patienten (Creatinine-Pap, Roche Diagnostics, Mannheim, Germany).

#### 3.4.3 Abstoßungsreaktionen

Erfasst wurden bioptisch gesicherte, akute Transplantatabstoßungen innerhalb des ersten Jahres nach Transplantation.

#### **3.5 Statistische Auswertung**

Die Datenerhebung sowie einfache Berechnungen erfolgten zunächst mit Microsoft Excel® 2010. Anschließend wurde die statistische Auswertung mit IBM SPSS® Statistics 22 für Windows (IBM Corporation, Somers, NY, USA), SAS Software, Version 9.4 des SAS Systems für Windows (SAS Institute, Cary, NC, USA) und R 3.2.5 durchgeführt.

Bei der deskriptiven Analyse wurden für normalverteilte kontinuierliche Variablen der Mittelwert sowie die Standardabweichung (SD), für nicht normalverteilte kontinuierliche Daten der Median sowie der Interquartilsabstand (QA) angegeben. Bei kategorischen Variablen wurden absolute und relative Häufigkeiten angegeben. Der Vergleich der Daten der Test- und Kontrollgruppen erfolgte für normalverteilte Daten durch den t-Test für unabhängige Stichproben und für nicht normalverteilte Daten durch den unverbundenen Mann-Whitney-U-Test. Für kategorische Daten wurde der exakte Test nach Fischer verwendet.

Überlebensraten für das Patienten- sowie das zensierte und das gesamte Transplantatüberleben wurden mit der Kaplan-Meier Methode berechnet [53]. Die Überlebenszeiten wurden anschließend mithilfe der Überlebenskurve nach Kaplan-Meier dargestellt und mit dem log-rank Test auf Gruppenunterschiede analysiert. Der analysierte Zeitraum beträgt dabei 5 Jahre nach Transplantation. Außerdem wurde eine univariate Cox Regressionsanalyse durchgeführt, um den Einfluss eines akuten Nierenschadens beim Spender auf die Patienten- bzw. Transplantatüberlebenszeit zu ermitteln [24]. Auch die Assoziation weiterer potentieller Einflussfaktoren mit der Überlebenszeit wurde so überprüft. Die Ergebnisse sind als hazard ratios (HR) mit 95%igem Konfidenzintervall angegeben.

Zur Ermittlung der Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer DGF in Abhängigkeit einer oder mehrerer unabhängiger Prädiktorvariablen wurde eine binär-logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Mithilfe eines schrittweisen Variablenauswahlverfahrens (stepwise variable selection procedure) wurden mögliche Prädiktorvariablen auf ihre Signifikanz überprüft (Einschluss bei einem P-Wert des score test  $\leq 0,05$ , Ausschluss bei einem p-Wert des likelihood ratio test  $> 0,1$ ). Zu diesen Variablen zählten: AKIN-Stadium, Alter und Geschlecht des Empfängers, BMI, Dialysedauer, Vortransplantationen  $\geq 1$ , Anzahl der HLA-Mismatches, aktueller PRA  $\geq 20$  %, Induktionstherapie, kalte Ischämiezeit, Alter des Spenders und Erkrankung des Spenders an arterieller Hypertonie. Alle signifikanten Prädiktoren wurden anschließend in einem multivariablen Modell eingeschlossen. Die Ergebnisse sind als Odds Ratios (OR) mit 95%igem Konfidenzintervall angegeben.

### 3. Patienten und Methoden

Um unabhängige Faktoren zu identifizieren, die die Transplantatfunktion zu einem bestimmten Zeitpunkt beeinflussen, erfolgten univariable und multivariable lineare Regressionsanalysen. Zu den untersuchten Variablen gehören AKIN-Stadium, Alter und Geschlecht des Empfängers, BMI, Dialysedauer, Vortransplantationen  $\geq 1$ , Anzahl der HLA-Mismatches, aktueller PRA  $\geq 20\%$ , Induktionstherapie, kalte Ischämiezeit, Alter des Spenders und Erkrankung des Spenders an arterieller Hypertonie. Die Ergebnisse sind als Odds Ratios (OR) mit 95%igem Konfidenzintervall angegeben.

Das Signifikanzniveau wurde auf  $p < 0,05$  festgelegt.

## 4. Ergebnisse

Während der Studienzeit wurden am Transplantationszentrum Münster 796 postmortale Nierentransplantationen durchgeführt. Dabei zeigten 111 Organe von insgesamt 86 Spendern eine akute Nierenschädigung (ANS). Von den entsprechenden 111 Empfängern dieser Organe wurden vier aufgrund von fehlenden follow-up Daten oder kombinierten Transplantationen ausgeschlossen. Somit ergab sich eine Testgruppengröße von  $n = 107$  und entsprechend eine Kontrollgruppengröße von ebenfalls  $n = 107$  (siehe Abbildung 2).

Zunächst erfolgt unter 4.1 und 4.2 die Erläuterung der deskriptiven Statistik, anhand welcher die Gruppengleichheit der Merkmale der Spender und der Empfänger überprüft wird. Die Darstellung der Ergebnisse zur Fragestellung der Studie erfolgt unter 4.3.

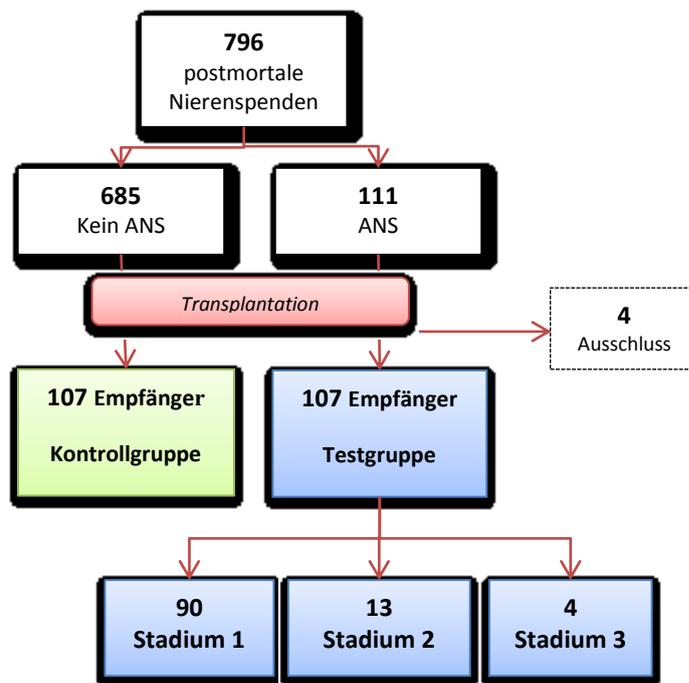


Abbildung 2: Einteilung der Spender in ANS und nicht-ANS Gruppen und Unterteilung der ANS Gruppe anhand der AKIN-Stadien

## **4.1 Spendercharakterisierung**

### **4.1.1 Alter und Geschlecht**

Die Spender der Gruppe der Nieren ohne ANS waren durchschnittlich 51,1 ( $\pm$  16,5) Jahre alt. 60 Nieren kamen von männlichen Spendern (56 %) und 47 von weiblichen. Die Spender der Gruppe der Nieren mit ANS waren durchschnittlich 54,3 ( $\pm$  17,2) Jahre alt. 63 Nieren kamen von männlichen Spendern (58,9 %) und 44 von weiblichen.

Der Vergleich des Alters mittels t-Test sowie des Geschlechtes mittels Mann-Whitney-U-Test zeigte keinen signifikanten Unterschied der Gruppen ( $p = 0,167$  für das Alter,  $p = 0,782$  für das Geschlecht) (siehe Tabelle 4).

### **4.1.2 Body Mass Index (BMI)**

Der BMI der Spender der Nieren ohne ANS betrug durchschnittlich 25,4 ( $\pm$  4) kg/m<sup>2</sup> und liegt damit im Bereich der Präadipositas. Dies gilt ebenso für den BMI der Spender der Nieren mit ANS, welcher durchschnittlich 26,7 ( $\pm$  5,4) kg/m<sup>2</sup> betrug.

Der t-Test zeigte hier keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ( $p = 0,056$ ) (siehe Tabelle 4).

### **4.1.3 Vorerkrankungen und Risikofaktoren**

Bei 33 der Nieren ohne ANS litt der Spender an einer arteriellen Hypertension (67,3 % der gewerteten Fälle), bei Nieren mit ANS waren es 39 (69,6 %). 7 Nieren (21,9 %) ohne ANS und 10 Nieren (31,3 %) mit ANS kamen von Spendern mit Diabetes. 34 Nieren (41,0 %) ohne ANS und 43 Nieren (47,8 %) mit ANS kamen von Spendern mit Nikotinabusus. 11 Nieren (12,5 %) ohne ANS und 20 Nieren (21,1 %) mit ANS kamen von Spendern mit Alkoholabusus. Bei 11 der Nieren ohne ANS litt der Spender an einer arteriellen Verschlusskrankheit (10,6 %), bei Nieren mit ANS waren es 19 (17,8 %). Bei 28 der Nieren ohne ANS fand eine Reanimation der Spender vor Organspende statt (26,1 %), bei Nieren mit ANS waren es 27 (25,2 %).

Bei keinem der Risikofaktoren zeigte sich im exakten Test nach Fisher ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (siehe Tabelle 4).

### **4.1.4 Nierenfunktion und AKIN-Stadium**

Der Median des Kreatininwertes bei Aufnahme betrug bei Spendern der Nieren ohne ANS 0,9 mg/dl (IQR 0,7 mg/dl – 1,09 mg/dl), bei Nieren mit ANS 1,0 mg/dl (IQR 0,8 mg/dl – 1,2 mg/dl). Der Median des baseline Kreatininwertes lag in der Kontrollgruppe bei 0,86 mg/dl

#### 4. Ergebnisse

(IQR 0,69 mg/dl – 1,1 mg/dl) und in der Testgruppe bei 1,33 mg/dl (IQR 1,03 mg/dl - 1,56 mg/dl). Es wurden Spitzenkreatininwerte von 0,94 mg/dl (IQR 0,76 mg/dl – 1,2 mg/dl) in der Kontrollgruppe und 1,66 mg/dl (1,30 mg/dl – 2,01 mg/dl) in der Testgruppe gemessen.

Es zeigte sich hier durch die Anwendung des Mann-Whitney-U-Testes ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen, die Aufnahme-, baseline- und Spitzenkreatininwerte lagen also in der Gruppe mit ANS signifikant höher als in der Gruppe ohne ANS.

Als AKIN-Stadium 1 wurden 90 (84,1 %) Spendernieren mit ANS klassifiziert, 13 (12,1 %) als AKIN 2 und 4 (3,8 %) als AKIN 3 (siehe Tabelle 4).

<b>Tabelle 4: Spendermerkmale</b>			
	<b>Kein ANS (n=107)</b>	<b>ANS (n=107)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Alter (Jahre, Mittelwert ± SD)</b>	51,1 ± 16,5	54,3 ± 17,2	0,167
<b>Männliches Geschlecht, n (%)</b>	60 (56,1)	63 (58,9)	0,782
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>, Mittelwert ± SD)</b>	25,4 ± 4	26,7 ± 5,4	0,056
<b>Arterielle Hypertonie, n (%)</b>	33 (67,3)	39 (69,6)	0,836
<b>Diabetes, n (%)</b>	7 (21,9)	10 (31,3)	0,572
<b>Nikotinabusus, n (%)</b>	34 (41,0)	43 (47,8)	0,444
<b>Alkoholabusus, n (%)</b>	11 (12,5)	20 (21,1)	0,167
<b>Arterielle Verschlusskrankheit, n (%)</b>	11 (10,6)	19 (17,8)	0,168
<b>Z.n. kardiopulmonaler Wiederbelebung, n (%)</b>	28 (26,2)	27 (25,2)	1,000
<b>Serumkreatinin bei Aufnahme, mg/dl (Median (QA))</b>	0,9 (0,7, 1,09)	1,0 (0,8, 1,2)	0,05
<b>Durchschnittlicher Serumkreatininwert, mg/dl (Median (QA))</b>	0,86 (0,69, 1,1)	1,33 (1,03, 1,56)	< 0,001
<b>Kreatininspitzenwert, mg/dl (Median (QA))</b>	0,94 (0,76, 1,2)	1,66 (1,30, 2,01)	< 0,001
<b>AKIN-Stadium, n (%)</b>			
<b>AKIN I</b>	-	90 (84,1)	-
<b>AKIN II</b>	-	13 (12,1)	-
<b>AKIN III</b>	-	4 (3,7)	-

SD = Standardabweichung, QA = Quartilsabstand

## **4.2 Empfängercharakterisierung**

### **4.2.1 Alter und Geschlecht**

Patienten, die eine Niere mit ANS erhielten, waren im Mittel 57,5 ( $\pm$  14,2) Jahre alt. Demgegenüber betrug das durchschnittliche Alter der Patienten, die eine Niere ohne ANS erhielten, 53,5 ( $\pm$  14,6) Jahre.

Der t-Test ergab einen p-Wert von 0,044. Empfänger von Nieren mit ANS waren also signifikant älter als Empfänger von Nieren ohne ANS.

In der Testgruppe waren 68 Patienten männlich und 39 weiblich, in der Kontrollgruppe waren 69 Patienten männlich und 38 weiblich. Hier zeigte sich im exakten Test nach Fisher kein signifikanter Unterschied der Gruppen ( $p = 1,000$ ) (siehe Tabelle 5).

### **4.2.2 Body Mass Index (BMI)**

Der BMI der Empfänger der Nieren ohne ANS lag betrug durchschnittlich 25,5 ( $\pm$  4,4) kg/m<sup>2</sup> und liegt damit im Bereich der Präadipositas. Dies gilt ebenso für den BMI der Empfänger der Nieren mit ANS, welcher durchschnittlich 25,0 ( $\pm$  4,2) kg/m<sup>2</sup> betrug.

Der t-Test zeigte hier keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ( $p = 0,977$ ) (siehe Tabelle 5).

### **4.2.3 Renale Grunderkrankung**

Die häufigste renale Grunderkrankung, die in der Gruppe der Empfänger einer Niere mit ANS zur Dialysepflichtigkeit führte, war eine Glomerulonephritis, und zwar bei 35 Patienten (36,8 %). Es folgte mit jeweils 12 Patienten die hypertensive Nephropathie und andere Erkrankungen (12,6 %), mit 10 Patienten die diabetische Nephropathie (10,5 %), mit 9 Patienten die polyzystische Nierenerkrankung (9,5 %), mit 7 Patienten die interstitielle Nephritis (7,4 %), mit 6 Patienten die fokal segmentale Glomerulosklerose (FSGS)(6,3 %) und mit 3 Patienten die obstruktive Nephropathie. Am seltensten war die Vaskulitis (1 Patient, 1,1 %).

Auch in der Kontrollgruppe war die Glomerulonephritis die häufigste zugrunde liegende Erkrankung (36 Patienten, 35,6 %). Es folgten mit 18 Patienten die polyzystische Nierenerkrankung (17,8 %), mit 16 Patienten andere Erkrankungen (15,8 %), mit 9 Patienten die interstitielle Nephritis (8,9 %), mit 8 Patienten die hypertensive Nephropathie, mit 7 Patienten die diabetische Nephropathie (6,9 %) und mit 5 Patienten die obstruktive Nephropathie. Auch hier war die Vaskulitis am seltensten (1 Patient, 1 %).

## 4. Ergebnisse

Die Gruppen zeigten in diesem Punkt keine signifikanten Unterschiede (exakter Test nach Fisher:  $p = 0,320$ ) (siehe Tabelle 5).

### 4.2.4 Dialysedauer

Der Median der Dialysedauer vor Transplantation lag bei den Empfängern von Nieren ohne ANS bei 76,6 Monaten (QA 50,1 – 95,1), bei den Empfängern von Nieren mit ANS bei 71,1 Monaten (QA 37,8 – 94,8).

Im Vergleich der Gruppen durch den Man-Whitney-U-Test zeigte sich kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,227$ ) (siehe Tabelle 5).

### 4.2.5 Listungsstatus

In der Gruppe der Patienten, die eine Niere ohne ANS erhielten, waren 95 Patienten (88,8 %) als transplantabel und 12 Patienten (11,2 %) als immunisiert gelistet. In der Gruppe, die eine Niere mit ANS erhielten, waren 99 Patienten (92,5 %) als transplantabel und 8 Patienten (7,5 %) als immunisiert gelistet.

Es konnte festgestellt werden, dass sich die Gruppen in ihrem Listungsstatus nicht unterschieden (exakter Test nach Fisher:  $p = 0,482$ ) (siehe Tabelle 5).

### 4.2.6 Anzahl der Vortransplantationen

In der Kontrollgruppe hatten 25 Patienten (23,4 %) zuvor bereits eine ohne mehrere Nierentransplantationen erhalten. In der Testgruppe waren dies 17 Patienten (16 %).

Es ließ sich kein signifikanter Unterschied feststellen (exakter Test nach Fisher:  $p = 0,228$ ) (siehe Tabelle 5).

### 4.2.7 HLA-Mismatch

Bei 19 Empfängern (17,8 %) von Nieren ohne ANS und 10 Empfängern (9,3 %) von Nieren mit ANS bestand kein HLA-Mismatch. Bei 58 Patienten (54,2 %) mit Nieren ohne ANS und 62 Patienten (57,9 %) mit Nieren mit ANS zeigten sich insgesamt ein bis drei Mismatches. 4 - 6 Mismatches zeigten sich bei 30 (28 %) bzw. 35 Patienten (32,7 %).

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in den beiden Gruppen (exakter Test nach Fisher  $p = 0,195$ ) (siehe Tabelle 5).

## 4. Ergebnisse

### 4.2.8 Panel Reactive Antibodies (PRA)

97 Patienten (90,7 %) der Kontrollgruppe und 102 Patienten (95,3 %) der Testgruppe besaßen ein PRA-Testergebnis von 0-20 %. Bei 10 Patienten (9,3 %) der Kontrollgruppe und 5 Patienten (4,7 %) der Testgruppe lag das Ergebnis über 20 %.

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in den Gruppen (exakter Test nach Fisher:  $p = 0,195$ ) (siehe Tabelle 5).

### 4.2.9 Induktionstherapie

In der Gruppe der Empfänger von Nieren ohne ANS erhielten im Rahmen der Induktionstherapie deutlich mehr Patienten Basiliximab als Thymoglobulin (99 versus 8 Patienten bzw. 92,5 % versus 7,5 %). Dies verhielt sich in der Gruppe der Empfänger von Nieren mit ANS ähnlich (98 versus 9 Patienten bzw. 91,7 % versus 8,4 %).

Somit war in diesem Merkmal kein signifikanter Unterschied festzustellen (exakter Test nach Fisher  $p = 1,000$ ) (siehe Tabelle 5).

### 4.2.10 Kalte und warme Ischämiezeit

In der Kontrollgruppe betrug die kalte Ischämiezeit durchschnittlich 11,9 ( $\pm 4,2$ ) Stunden, in der Testgruppe 10,9 ( $\pm 3,9$ ) Stunden. Die warme Ischämiezeit dauerte in der Kontrollgruppe 31,6 ( $\pm 6,8$ ) Minuten, in der Testgruppe 32,5 ( $\pm 6,7$ ) Minuten.

Bei Anwendung des t-Testes zeigte sich weder in der kalten ( $p = 0,076$ ) noch in der warmen Ischämiezeit ( $p = 0,315$ ) ein signifikanter Unterschied der Gruppen (siehe Tabelle 5).

#### 4. Ergebnisse

<b>Tabelle 5: Empfängermerkmale</b>			
	<b>Kein ANS (n=107)</b>	<b>ANS (n=107)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Alter (Jahre, Mittelwert ± SD)</b>	53,5 ± 14,6	57,5 ± 14,2	0,044
<b>Männliches Geschlecht, n (%)</b>	68 (63,6)	69 (64,5)	1,000
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>, Mittelwert ± SD)</b>	25,5 ± 4,4	25 ± 4,2	0,977
<b>Renale Grunderkrankung, n (%)</b>			
Hypertensive Nephropathie	8 (7,9)	12 (12,6)	0,320
Diabetische Nephropathie	7 (6,9)	10 (10,5)	
Polyzystische Nierenerkrankung	18 (17,8)	9 (9,5)	
Obstruktive Nephropathie	5 (5,1)	3 (3,2)	
Glomerulonephritis	36 (35,6)	35 (36,8)	
FSGS	1 (1)	6 (6,3)	
Interstitielle Nephritis	9 (8,9)	7 (7,4)	
Vaskulitis	1 (1)	1 (1,1)	
Andere	16 (15,8)	12 (12,6)	
<b>Dialysezeit (Monate, Median (QA))</b>	76,6 (50,1, 95,1)	71,1 (37,8, 94,8)	
<b>Listungsstatus</b>			
Transplantabel	95 (88,8)	99 (92,5)	0,482
Immunisiert	12 (11,2)	8 (7,5)	
<b>≥ 1 vorangegangene Nierentransplantation, n (%)</b>	25 (23,4)	17 (16)	0,228
<b>Anzahl HLA-Mismatches, n (%)</b>			
0	19 (17,8)	10 (9,3)	0,195
1-3	58 (54,2)	62 (57,9)	
4-6	30 (28)	35 (32,7)	
<b>Current PRA, n (%)</b>			
0 - 20 %	97 (90,7)	102 (95,3)	0,284
>20 %	10 (9,3)	5 (4,7)	
<b>Induktionstherapie, n (%)</b>			
Basiliximab	99 (92,5)	98 (91,67)	1,000
Thymoglobulin	8 (7,5)	9 (8,4)	
<b>Kalte Ischämiezeit (Stunden, Mittelwert ± SD)</b>	11,9 ± 4,2	10,9 ± 3,9	0,076
<b>Warme Ischämiezeit (Minuten, Mittelwert ± SD)</b>	31,6 ± 6,8	32,5 ± 6,7	0,315

SD = Standardabweichung, QA = Quartilsabstand

### **4.3 Primäre Outcome Parameter: Überlebenszeiten**

Die Kaplan-Meier Kurven für die Überlebenszeit, das Gesamttransplantatüberleben und zensiertes Transplantatüberleben sind in Abbildung 3 dargestellt.

Die 5-Jahres Patientenüberlebensrate betrug für die Gruppe mit Transplantaten von Spendern mit ANS 87,9% und für die Gruppe mit Transplantaten von Spendern ohne ANS 93,5%. Der log-rank Test zeigte, dass die Patientenüberlebenszeit in unserer Studie vergleichbar in den beiden Gruppen war ( $p = 0,133$ ).

Die 5-Jahres Gesamttransplantatüberlebenszeit zeigte sich hingegen in der Gruppe mit ANS-Transplantaten als signifikant kürzer als in der Gruppe mit Transplantaten ohne ANS (log-rank  $p = 0,028$ ). Die 5-Jahres Gesamttransplantatüberlebensrate betrug in der Testgruppe 90,7 % und in der Kontrollgruppe 97,2%.

Auch die zensierte 5-Jahres Transplantatüberlebenszeit war in unserer Studie in der Testgruppe signifikant kürzer als in der Kontrollgruppe (log-rank= 0,011). Hier ergaben sich 5-Jahres Transplantatüberlebensraten von 80,4 % für die Testgruppe und 91,6 % für die Kontrollgruppe.

Die univariate Cox-Regressionsanalyse zeigte einen relevanten Einfluss des ANS beim Spender auf das zensierte (HR 3,834 (95% KI 1,055 – 13,938),  $p = 0,041$ ) und das Gesamttransplantatüberleben (HR 2,639 (95% KI 1,208 – 5,765,  $p = 0,015$ ), nicht jedoch auf das Patientenüberleben (Tabelle 6). Neben dem ANS beim Spender war außerdem noch das Alter des Spenders signifikant mit der zensierten (HR 1,070 (95% KI 1,021 – 1,120),  $p = 0,004$ ) und der Gesamttransplantatüberleben (HR 1,032 (95% KI 1,006 – 1,058),  $p = 0,014$ ) assoziiert. Das Alter des Empfängers war ausschließlich mit dem Gesamttransplantatüberleben assoziiert (HR 1,031 (95% KI 1,001 – 1,061)  $p = 0,042$ ) (Tabellen 7 und 8).

#### 4. Ergebnisse

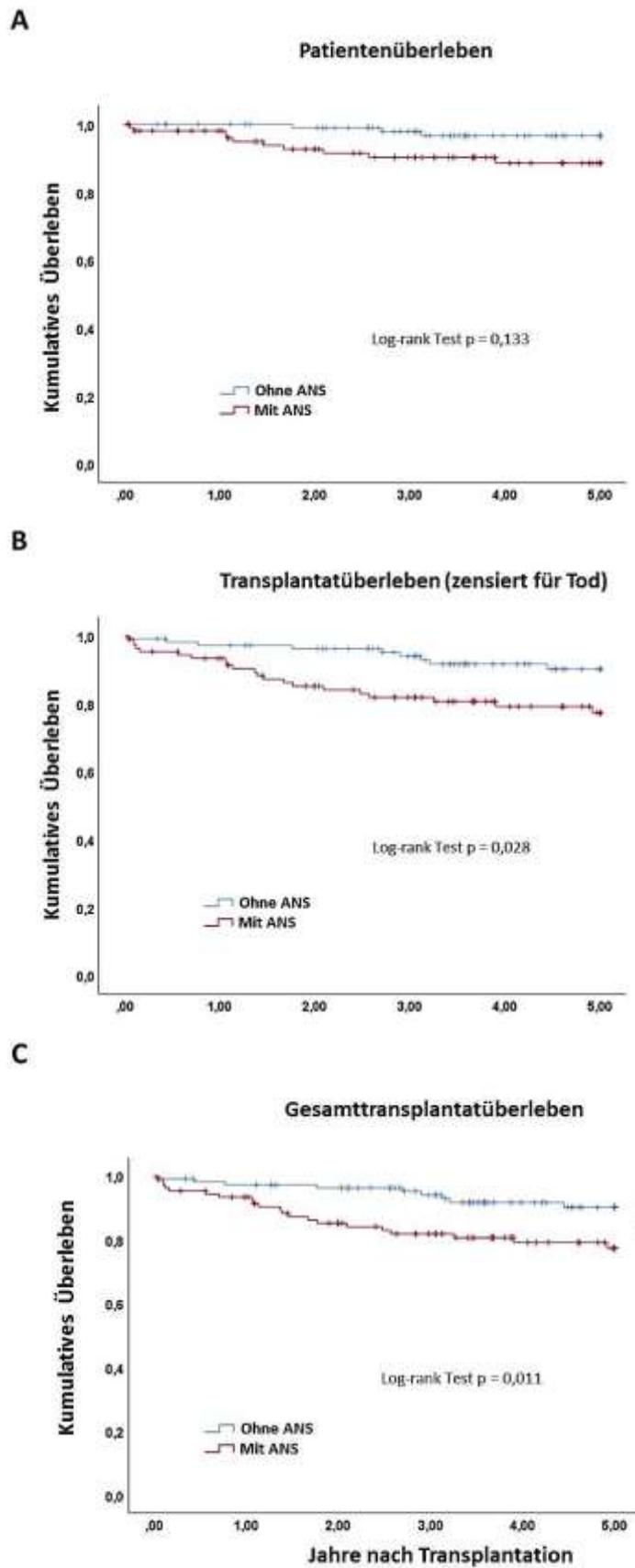


Abbildung 3:  
Kaplan-Meier-Kurven für das  
Patientenüberleben (A), das  
zensierte (B) und das  
Transplantatüberleben (C)

#### 4. Ergebnisse

<b>Tabelle 6: Univariable Cox-Regressionsanalyse für Patientenüberleben, zensiertes und Gesamttransplantatüberleben</b>		
	<b>HR (95% KI)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Patientenüberleben</b> kein ANS ANS	1,0 (-) 1,996 (0,796 – 5,004)	0,141
<b>Zensiertes Transplantatüberleben</b> kein ANS ANS	1,0 (-) 3,834 (1,055 – 13,938)	0,041
<b>Gesamttransplantatüberleben</b> kein ANS ANS	1,0 (-) 2,639 (1,208 – 5,765)	0,015

<b>Tabelle 7: Univariable Cox-Regressionsanalyse für das zensierte Transplantatüberleben</b>		
<b>Parameter</b>	<b>HR (95% - KI)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Spender ANS</b> ja vs. nein (ref.)	3,834 (1,055 – 13,938)	0,041
<b>Alter des Empfängers (Jahre)</b>	-	0,122
<b>Geschlecht des Empfängers</b> männlich vs weiblich (ref.)	-	0,799
<b>BMI des Empfängers (kg/m<sup>2</sup>)</b>	-	0,885
<b>Dialysezeit (Monate)</b>	-	0,064
<b>Vorausgegangene Nierentransplantationen</b> ≥ 1 vs. 0 (ref.)	-	0,732
<b>Anzahl HLA-Mismatches</b>	-	0,627
<b>Current PRA %</b> > 20 % vs. ≤ 20 % (ref.)	-	0,791
<b>Induktionstherapie</b> Thymoglobulin vs. Basiliximab (ref.)	-	0,956
<b>Kalte Ischämiezeit (Stunden)</b>	-	0,262
<b>Alter des Spenders (Jahre)</b>	1,070 (1,021 – 1,120)	0,004
<b>Hypertension des Spenders</b> ja vs. nein (ref.)	-	0,543

HR = Hazard ratio, KI = Konfidenzintervall

## 4. Ergebnisse

<b>Tabelle 8: Univariable Cox-Regressionsanalyse für das Gesamttransplantatüberleben</b>		
<b>Parameter</b>	<b>HR (95% - KI)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Spender ANS</b> ja vs. nein (ref.)	2,639 (1,208 – 5,765)	0,015
<b>Alter des Empfängers (Jahre)</b>	1,031 (1,001 – 1,061)	0,042
<b>Geschlecht des Empfängers</b> männlich vs weiblich (ref.)	-	0,834
<b>BMI des Empfängers (kg/m<sup>2</sup>)</b>	-	0,957
<b>Dialysezeit (Monate)</b>	-	0,618
<b>Vorausgegangene Nierentransplantationen</b> ≥ 1 vs. 0 (ref.)	-	0,572
<b>Anzahl HLA-Mismatches</b>	-	0,099
<b>Current PRA %</b> > 20 % vs. ≤ 20 % (ref.)	-	0,340
<b>Induktionstherapie</b> Thymoglobulin vs. Basiliximab (ref.)	-	0,218
<b>Kalte Ischämiezeit (Stunden)</b>	-	0,214
<b>Alter des Spenders (Jahre)</b>	1,032 (1,006 – 1,058)	0,014
<b>Hypertension des Spenders</b> ja vs. nein (ref.)	-	0,222

HR = Hazard ratio, KI = Konfidenzintervall

### **4.4 Sekundäre Outcome Parameter: Nierenfunktion**

#### **4.4.1 Delayed Graft Function**

Patienten, die eine Niere mit vorausgegangenem ANS erhielten, entwickelten häufiger eine verzögerte Transplantatfunktion als Patienten, die ein Transplantat ohne ANS erhielten (35,5 % vs 18,7 %). Betrachtet man die verschiedenen AKIN-Stadien, so stellt man fest, dass der Anteil der Patienten, die ein DGF entwickelten, in der Gruppe der Empfänger von Nieren im AKIN-Stadium 3 am höchsten war, hier waren 3 von 4 Patienten betroffen (75%). In der AKIN 1-Gruppe waren es 34,4 % und in der AKIN 2-Gruppe 30,8 %. Aufgrund der geringen Fallzahlen in einigen AKIN-Stadien wurden nachfolgend alle Patienten mit Spendernieren im AKIN-Stadium 1-3 gemeinsam mit Patienten mit Spendernieren ohne ANS verglichen (Tabelle 9).

#### 4. Ergebnisse

Mittels logistischer Regressionsanalyse wurden neben dem ANS alle weiteren potentiellen Prädiktoren analysiert (Tabelle 10). Dazu gehörten das Alter und Geschlecht sowie der BMI des Empfängers, die Dialysedauer, Anzahl der Vortransplantationen  $\geq 1$ , Anzahl der HLA-Mismatches, aktueller PRA  $\geq 20\%$ , Induktionstherapie, kälte Ischämiezeit, Alter des Spenders und eine arterielle Hypertonie des Spenders. Eine schrittweise Selektion schloss alle signifikanten Prädiktoren (Einschluss bei p-Wert des score Testes  $\leq 0,005$  und Ausschluss bei p-Wert des likelihood ratio Testes  $> 0,1$ ) in ein multivariablen logistisches Regressionsmodell ein. Sowohl in der univariablen als auch in der multivariablen Analyse zeigte sich eine relevant erhöhte Chance (Odds) für die Entwicklung eines DGF bei Patienten mit Nieren mit vorausgegangenem ANS im Vergleich zu Patienten mit Nieren ohne ANS (OR 2,396 (95% KI 1,280 – 4,484),  $p = 0,006$  und 3,041 (95% KI 1,554 – 5,950),  $p = 0,001$ ) (Tabelle 9). Außerdem zeigte sich in der multivariablen Analyse, dass sowohl das Alter des Empfängers als auch das aktuelle PRA von  $> 20\%$  ebenfalls einen Einfluss auf die Chance eines DGF haben (Tabelle 11).

<b>Tabelle 9: Häufigkeit und Odds Ratio für DGF nach ANS Status des Spenders</b>					
		<b>Univariabel</b>		<b>Multivariabel</b>	
<b>ANS Status</b>	<b>Anzahl der Patienten (%)</b>	<b>OR (95% KI)</b>	<b>p-Wert</b>	<b>OR (95% KI)</b>	<b>p-Wert</b>
kein ANS	20 (18,7)	1,0 (-)	0,006	1,0 (-)	0,001
jedes ANS	38 (35,5)	2,396 (1,280 – 4,484)		3,041 (1,554 – 5,950)	
AKIN1	31 (34,4)				
AKIN2	4 (30,8)				
AKIN3	3 (75)				

OR = Odds ratio, KI = Konfidenzintervall

#### 4. Ergebnisse

<b>Tabelle 10: Logistisches Regressionsmodell für Prädiktoren einer DGF</b>		
<b>Parameter</b>	<b>OR (95% - KI)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Spender ANS</b> ja vs. nein (ref.)	9,921 (2,847 – 34,577)	< 0,001
<b>Alter des Empfängers (Jahre)</b>	0,962 (0,930 – 0,995)	0,020
<b>Geschlecht des Empfängers</b> männlich vs weiblich (ref.)	-	0,556
<b>BMI des Empfängers (kg/m<sup>2</sup>)</b>	-	0,350
<b>Dialysezeit (Monate)</b>	-	0,847
<b>Vorausgegangene Nierentransplantationen</b> ≥ 1 vs. 0 (ref.)	-	0,226
<b>Anzahl HLA-Mismatches</b>	-	0,161
<b>Current PRA %</b> > 20 % vs. ≤ 20 % (ref.)	10,158 (1,710 – 60,345)	0,008
<b>Induktionstherapie</b> Thymoglobulin vs. Basiliximab (ref.)	-	0,452
<b>Kalte Ischämiezeit (Stunden)</b>	-	0,621
<b>Alter des Spenders (Jahre)</b>	-	0,288
<b>Hypertension des Spenders</b> ja vs. nein (ref.)	-	0,472

<b>Tabelle 11: Multivariates logistisches Regressionsmodell für Prädiktoren einer DGF</b>		
<b>Parameter</b>	<b>OR (95% - KI)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Spender ANS</b> ja vs. nein (ref.)	3,041 (1,554 – 5,950)	0,001
<b>Alter des Empfängers (Jahre)</b>	0,972 (0,951 – 0,993)	0,011
<b>Current PRA %</b> > 20 % vs. ≤ 20 % (ref.)	3,441 (1,120 – 10,574)	0,031

OR = Odds ratio, KI = Konfidenzintervall

## 4. Ergebnisse

### 4.4.2 Nierenfunktion

Die Nierenfunktion wurde in unserer Studie durch Bestimmung der eGFR am 7., 90. und 365. Tag nach Transplantation gemessen und verglichen. Dabei zeigte sich, dass die Nierenfunktion der Patienten mit Transplantaten mit vorausgegangenem ANS zu jedem Zeitpunkt schlechter war als die der Patienten mit Transplantaten ohne ANS. Der Mann-Whitney U-Test bestätigte die Signifikanz der Abweichung. Die eGFR am 7. Tag betrug in der Testgruppe  $25,7 \pm 25,0$  ml/min/l und in der Kontrollgruppe  $35,3 \pm 28,8$  ml/min/l ( $p = 0,002$ ), am 90. Tag waren in der Testgruppe  $41,6 \pm 20,6$  ml/min/l und in der Kontrollgruppe  $52,0 \pm 19,2$  ml/min/l und nach einem Jahr in der Testgruppe  $44,3 \pm 18,9$  ml/min/l und in der Kontrollgruppe  $54,9 \pm 24,2$  (Tabelle 12).

Die lineare Regressionsanalyse zeigt sowohl im univariablen als auch im multivariablen Verfahren eine relevante Assoziation des Spender-ANS mit einer niedrigeren eGFR zu allen drei gemessenen Zeitpunkten (Tabelle 13). Die Überprüfung der anderen möglichen Einflussfaktoren durch logistische Regression ergab, dass auch der BMI des Empfängers (zu jedem Zeitpunkt), die arterielle Hypertonie des Spenders und Vortransplantationen (für die eGFR am 90.Tag) sowie das Alter des Spenders (für die eGFR am 365.Tag) signifikant mit einer schlechteren Nierenfunktion assoziiert sind (Tabellen 14 - 16).

<b>Tabelle 12: eGFR (CKD-EPI, ml/min/1.73m<sup>2</sup>, Mittelwert <math>\pm</math> SD) am 7., 90. und 365. Tag nach Transplantation</b>			
	<b>Kein ANS</b>	<b>ANS</b>	<b>p-Wert</b>
<b>7 Tage</b>	$35,3 \pm 28,8$	$25,7 \pm 25,0$	0,002
<b>90 Tage</b>	$52,0 \pm 19,2$	$41,6 \pm 20,6$	< 0,001
<b>365 Tage</b>	$54,9 \pm 24,2$	$44,3 \pm 18,9$	0,003

#### 4. Ergebnisse

Tabelle 13: Lineare Regressionsanalyse für die eGFR am 7., 90. und 365. Tag nach NTx				
	Univariabel		Multivariabel	
AKI Status	OR (95% KI)	p-Wert	OR (95% KI)	p-Wert
<b>7 Tage nach RTx</b> kein ANS ANS	1,0 (-) - 9,6 (- 6,9 bis - 2,2)	0,011	1,0 (-) - 13,2 (- 22,4 bis - 4,0)	0,005
<b>90 Tage nach RTx</b> kein AKI AKI	1,0 (-) - 10,5 (- 16,2 bis - 4,7)	< 0,001	1,0 (-) - 13,7 (- 20,5 bis - 6,8)	< 0,001
<b>365 Tage nach RTx</b> kein ANS ANS	1,0 (-) - 10,5 (- 16,9 bis - 4,2)	0,001	1,0 (-) - 11,8 (- 20,3 bis - 3,4)	0,006

Tabelle 14: Lineare Regressionsanalyse für die eGFR 7 Tage nach NTx		
Parameter	OR (95% KI)	p-Wert
<b>Spender ANS</b> ja vs. nein (ref.)	- 13,180 (- 22,372 bis - 3,988)	0,005
<b>Alter des Empfängers (Jahre)</b>	-	0,973
<b>Geschlecht des Empfängers</b> männlich vs weiblich (ref.)	-	0,721
<b>BMI des Empfängers (kg/m<sup>2</sup>)</b>	- 1,192 (- 2,309 bis - 0,075)	0,037
<b>Dialysezeit (Monate)</b>	-	0,114
<b>Vorausgegangene Nierentransplantationen</b> ≥ 1 vs. 0 (ref.)	-	0,212
<b>Anzahl HLA-Mismatches</b>	-	0,822
<b>Current PRA %</b> > 20 % vs. ≤ 20 % (ref.)	-	0,905
<b>Induktionstherapie</b> Thymoglobulin vs. Basiliximab (ref.)	-	0,759
<b>Kalte Ischämiezeit (Stunden)</b>	-	0,229
<b>Alter des Spenders (Jahre)</b>	-	0,686
<b>Hypertension des Spenders</b> ja vs. nein (ref.)	-	0,445

OR = Odds ratio, KI = Konfidenzintervall

#### 4. Ergebnisse

<b>Tabelle 15: Lineare Regressionsanalyse für die eGFR 90 Tage nach NTx</b>		
<b>Parameter</b>	<b>OR (95% KI)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Spender ANS ja vs. nein (ref.)</b>	- 13,651 (- 20,540 bis - 6,763)	< 0,001
<b>Alter des Empfängers (Jahre)</b>	-	0,100
<b>Geschlecht des Empfängers männlich vs weiblich (ref.)</b>	-	0,218
<b>BMI des Empfängers (kg/m<sup>2</sup>)</b>	- 1,702 (- 2,509 bis - 0,895)	< 0,001
<b>Dialysezeit (Monate)</b>	-	0,625
<b>Vorausgegangene Nierentransplantationen ≥ 1 vs. 0 (ref.)</b>	- 10,139 (- 18,467 bis - 1,811)	0,018
<b>Anzahl HLA-Mismatches</b>	-	0,637
<b>Current PRA % &gt; 20 % vs. ≤ 20 % (ref.)</b>	-	0,328
<b>Induktionstherapie Thymoglobulin vs. Basiliximab (ref.)</b>	-	0,670
<b>Kalte Ischämiezeit (Stunden)</b>	-	0,492
<b>Alter des Spenders (Jahre)</b>	-	0,859
<b>Hypertension des Spenders ja vs. nein (ref.)</b>	- 9,547 (- 18,305 bis - 0,790)	0,033

OR = Odds ratio, KI = Konfidenzintervall

#### 4. Ergebnisse

Tabelle 16: Lineare Regressionsanalyse für die eGFR 365 Tage nach NTx		
Parameter	OR (95% KI)	p-Wert
<b>Spender ANS</b> ja vs. nein (ref.)	- 11,840 (- 20,265 bis - 3,416)	0,006
<b>Alter des Empfängers (Jahre)</b>	-	0,257
<b>Geschlecht des Empfängers</b> männlich vs weiblich (ref.)	-	0,395
<b>BMI des Empfängers (kg/m<sup>2</sup>)</b>	- 1,460 (- 2,478 bis - 0,442)	0,006
<b>Dialysezeit (Monate)</b>	-	0,794
<b>Vorausgegangene Nierentransplantationen</b> ≥ 1 vs. 0 (ref.)	-	0,922
<b>Anzahl HLA-Mismatches</b>	-	0,957
<b>Current PRA %</b> > 20 % vs. ≤ 20 % (ref.)	-	0,907
<b>Induktionstherapie</b> Thymoglobulin vs. Basiliximab (ref.)	-	0,473
<b>Kalte Ischämiezeit (Stunden)</b>	-	0,407
<b>Alter des Spenders (Jahre)</b>	- 0,495 (- 0,972 bis - 0,018)	0,042
<b>Hypertension des Spenders</b> ja vs. nein (ref.)	-	0,784

OR = Odds ratio, KI = Konfidenzintervall

#### 4.4.3 Abstoßungsreaktionen

In der Häufigkeit der akuten, Biopsie gesicherten Abstoßungsreaktionen im ersten Jahr ließ sich in unserer Studie kein Unterschied zwischen der Test- und der Kontrollgruppe feststellen. Patienten mit Nieren mit ANS erlebten zu 20,6 % eine Abstoßungsreaktion, Patienten mit Nieren ohne ANS zu 17,8 % (exakter Test nach Fisher: p = 0,729).

### **4.5 Zusammenfassung der Ergebnisse**

In den meisten Fällen, in denen eine Niere mit akutem Nierenschaden transplantiert wurde, befand sich dieser in Stadium 1 oder 2 nach AKIN-Kriterien. Im von uns betrachteten Zeitraum wurden nur 4 Transplantate in einem AKIN-Stadium 3 zur Transplantation akzeptiert.

Die deskriptive Statistik sollte zunächst sicherstellen, dass die beiden Gruppen sinnvoll miteinander verglichen werden können. Dabei konnte festgestellt werden, dass sich die Gruppe der Spender mit ANS hinsichtlich ihrer relevantesten Merkmale mit Ausnahme der Kreatininwerte vor Organentnahme nicht von der Gruppe der Spender ohne ANS unterscheiden. Die Aufnahme-, baseline und Spitzenkreatininwerte waren bei der Gruppe der Spender mit ANS höher als die Werte der Spender ohne ANS. Bei den Empfängergruppen zeigte sich lediglich im Alter ein Unterschied. Die Gruppe der Empfänger von Transplantaten mit ANS waren signifikant älter als die Gruppe der Empfänger von Transplantaten ohne ANS. In allen anderen relevanten Merkmalen gab es keinen Unterschied zwischen den Gruppen.

Eine Homogenität der Gruppen ist somit gegeben, das höhere Alter der Patienten der Testgruppe muss in der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden.

Die Analyse der Überlebenszeiten zeigte, dass ein ANS beim Spender in unserer Untersuchung keinen nachweisbaren Einfluss auf das 5-Jahres-Überleben der Empfänger hat. Die Überlebenszeit des Transplantates wird jedoch durch ein ANS beim Spender im Vergleich zu einem Spender ohne ANS signifikant verkürzt. Außerdem ist auch das Alter des Spenders mit der Transplantatüberlebenszeit assoziiert.

Hinsichtlich der Delayed Graft Function lässt sich feststellen, dass ein ANS beim Spender das Risiko für eine DGF beim Empfänger erhöht. Weitere Prädiktoren einer DGF sind das Empfängeralter sowie ein PRA > 20 %.

Bei der Betrachtung der Nierenfunktion nach der Transplantation zeigten sich zu jedem Zeitpunkt signifikant schlechtere eGFR Werte bei der Testgruppe als bei der Kontrollgruppe. Der Zusammenhang zwischen dem ANS beim Spender und der verschlechterten Nierenfunktion konnte durch die Regressionsanalyse bestätigt werden. Andere Einflussfaktoren waren hier außerdem noch der BMI und Vortransplantationen des Empfängers sowie Hypertonie und Alter des Spenders.

Bezüglich der Abstoßungsreaktionen unterschieden sich die Gruppen nicht, ein Einfluss des ANS beim Spender auf die Häufigkeit der Abstoßung konnte also nicht nachweisen werden.

## **5. Diskussion**

### **5.1 Patienten und Methoden**

Bei der hier vorliegenden Studie handelt es sich um eine retrospektive, single-center Fall-Kontroll-Studie. Die Datenerhebung erfolgte retrospektiv anhand von Patientenakten, was zur Folge hatte, dass es aufgrund von nicht dokumentierten Informationen in manchen Fällen zu fehlenden Werten kam. Außerdem ist die Fallzahl begrenzt, erwies sich aber im Vergleich zu bisherigen deutschen Studien [12, 36, 51] als umfangreicher, sodass mit der Studie ein wichtiger Beitrag in der Diskussion um den Einsatz von ANS Spendernieren geleistet werden kann.

Wir konnten in unserer Studie nicht eruieren, wie viele und welche Angebote von ANS Nieren an unserem Transplantationszentrum abgelehnt wurden, sondern nur die Fälle verfolgen, in denen das Angebot akzeptiert wurde. In diesen Fällen war also bereits eine Auswahl durch die involvierten Ärzte erfolgt und die Verwendung des akzeptierten Organs womöglich als risikoärmer als die der abgelehnten Organe eingeschätzt worden. Ob die abgelehnten Fälle tatsächlich ein höheres Risiko im Sinne eines schlechteren Outcomes bedeutet hätten, lässt sich somit nicht feststellen. Ein Selektionsbias kann somit nicht ausgeschlossen werden. Hall et al. stellten in einer großen, amerikanischen Multicenterstudie mit 1.632 postmortalen Nierenspendern fest, dass das Risiko für die Ablehnung einer Niere signifikant mit dem AKIN-Stadium steigt [39]. In Kongruenz dazu zeigte sich auch in einer Registerstudie des UK transplant registry, dass Nieren mit ANS seltener transplantiert werden, wobei Nieren im AKIN-Stadium 3 sogar 20 mal eher abgelehnt wurden [13]. Die geringe Anzahl von Patienten mit einem akuten Nierenschaden in höherem Stadium (AKIN 3) in unserer Studie deckt sich mit dieser Beobachtung.

Von 796 am Transplantationszentrum Münster transplantierten Patienten erhielten 111 Patienten eine Niere von Spendern mit ANS, was immerhin einem Anteil von 13,9 % entspricht. Die Frage nach dem Outcome dieser Patienten ist also von großer Relevanz. Der Anteil der Spender mit ANS an allen potentiellen Spendern muss, wie oben erläutert, aufgrund der häufigen Ablehnung sogar noch höher eingeschätzt werden. In der Registerstudie des UK transplant registry hatten beispielsweise 17 % aller potentiellen Spender ein ANS [13]. Dies verdeutlicht, dass ANS Spender signifikant zum Spenderpool beitragen können und deshalb die Frage, ob ANS Organe akzeptiert werden sollten, auch in Zukunft von Bedeutung sein wird.

## 5. Diskussion

Die Patienten unserer Kontrollgruppe wurden jeweils unmittelbar nach den Patienten der Fallgruppe transplantiert. Durch diese Auswahl wurde sichergestellt, dass die gleichen Bedingungen und Standards, unter denen die Transplantation, die Nachbehandlung sowie die Nachsorge stattfanden, vorlagen.

In Übereinstimmung mit den neuesten veröffentlichten Studien wählten wir die Definition des Acute Kidney Injury Network zur Identifizierung der ANS Fälle. Wichtiges Diagnosekriterium ist hier der rasche Anstieg des Kreatininwertes als Ausdruck einer akuten Schädigung. Die Verminderung der Urinausscheidung konnte dabei allerdings aufgrund von fehlenden Informationen nicht mit einbezogen werden. Im Gegensatz zu dem in einigen anderen Studien [36, 45, 55, 59] verwendeten Kriteriums des Kreatininspiegels  $\geq 2$  mg/dl vor Organentnahme wurde so sichergestellt, dass es sich tatsächlich um eine kurzfristige Nierenfunktionsverschlechterung handelte und der erhöhte Kreatininwert nicht Ausdruck einer chronischen Nierenschädigung war. Außerdem weisen auch die Kreatininwerte der Spender in der vorliegenden Studie vor Organentnahme auf den akuten Charakter der Nierenfunktionsverschlechterung hin. Die Werte bei Aufnahme waren zwar in der ANS Gruppe höher, allerdings betrug der Unterschied lediglich 0,1 mg/dl, die Durchschnitts- und Spitzenwerte unterschieden sich jedoch deutlicher (0,47 mg/dl bzw. 0,72 mg/dl).

Die Anwendung der AKIN-Kriterien ist inzwischen bei der Diagnose des ANS bei postmortalen Nierenspendern weit verbreitet und bewährt. Die etwas aktuellere KDIGO Definition hat sich jedoch außerhalb des Kontextes der Transplantation, beispielsweise auf Intensivstationen, als insofern gegenüber der AKIN-Klassifikation überlegen gezeigt, als dass eine bessere Prognose des Verlaufes der ANS bei hospitalisierten Patienten möglich war [35, 62]. Kim et al. zeigten kürzlich, dass auch bei der Diagnose eines ANS bei Nierenspendern die Anwendung der KDIGO Kriterien von Vorteil sein könnte, da dadurch eine zuverlässigere Vorhersage der Entwicklung einer DGF getroffen werden konnte [58]. Für die Vorhersage des Langzeitoutcomes konnte dieser Vorteil jedoch nicht festgestellt werden. Durch Anwendung der KDIGO-Definition wurden in dieser Studie außerdem 39 Patienten mehr mit einer ANS diagnostiziert als durch Anwendung der AKIN-Kriterien [58]. Diese Ergebnisse zeigen, dass die Wahl der Definitionskriterien der ANS durchaus Auswirkungen auf Studienergebnisse haben kann und eine einheitliche Anwendung von Diagnosekriterien für die Vergleichbarkeit von Ergebnissen wichtig ist.

Durch die überwiegende Nachbehandlung der Patienten an unserem Zentrum waren wir in der Lage, ein großes 5-Jahres follow-up bei Empfängern von ANS Nieren zu generieren. Da in

## 5. Diskussion

Deutschland zurzeit kein einheitliches Protokoll zur Akzeptanz oder Ablehnung von ANS Transplantaten existiert, ist die Zuhilfenahme des von US-amerikanischen Transplantationszentren angewandten KDRI calculators naheliegend [52, 80]. Allerdings unterscheiden sich die Voraussetzungen in den USA in einigen wichtigen Punkten von denen in Deutschland, so werden zum Beispiel Transplantate von Spendern mit Herzstillstand akzeptiert und Zeiten auf der Warteliste sind deutlich kürzer. Unsere Langzeitergebnisse sind somit geeignet, die Situation in Deutschland darzustellen und dadurch eine Entscheidungshilfe in der Frage nach Akzeptanz oder Ablehnung von ANS Nieren zu geben.

### **5.2 Primäre Outcomeparameter: Überlebenszeiten**

Um die Frage zu beantworten, ob Nieren mit ANS vor Organentnahme zu Recht häufiger abgelehnt werden, oder ob sie dazu geeignet sind, den Spenderpool zu erweitern, untersuchten wir, ob ein ANS beim Spender einen negativen Einfluss auf das Patientenüberleben und auf das Transplantatüberleben nach 5 Jahren hat. Bisherige Studien haben dazu bisher in einigen Punkten gegensätzliche Ergebnisse erbracht. Über ein verkürztes Patientenüberleben wird jedoch in keiner Studie berichtet [2, 12, 13, 32, 36, 39, 44, 45, 51, 55, 59, 61]. In Übereinstimmung dazu fanden wir in unserer Studie ebenfalls vergleichbare Patientenüberlebenszeiten (93,5 % ohne ANS und 87,9 % mit ANS) und keinen signifikanten Einfluss eines ANS auf das Patientenüberleben nach Transplantation.

Ergebnisse über den Einfluss eines ANS auf das Transplantatüberleben sind hingegen unterschiedlich, sodass dieser Punkt weiter kontrovers diskutiert wird. Einige Studien, darunter auch diejenigen aus deutschen Transplantationszentren, können, trotz erhöhtem Risiko für eine verzögerte Transplantatfunktion, keinen Einfluss eines ANS auf das Transplantatüberleben feststellen [2, 12, 32, 36, 45, 51, 58, 61]. Allerdings war in den meisten Studien die Anzahl der ANS Patienten nur sehr gering und der follow-up Zeitraum relativ kurz. Im Gegensatz dazu fanden Boffa et al. erst kürzlich in ihrer großen Registerstudie einen kleinen aber signifikanten Unterschied im Transplantatüberleben sowohl nach 3 als auch nach 5 Jahren. Die Fallzahl war in dieser Studie deutlich höher; leider waren die Daten für das Langzeit-follow up hier nur für die Hälfte der Patienten vollständig [13]. Unsere Daten sind in diesem Punkt mit den Ergebnissen von Boffa et al. gut vereinbar, denn auch wir konnten einen signifikanten Einfluss eines ANS auf das Transplantatüberleben feststellen. So waren die Raten nach 5 Jahren sowohl für das zensierte als auch für das Gesamttransplantatüberleben an unserem

## 5. Diskussion

Transplantationszentrum für Empfänger von ANS-Nieren signifikant geringer als das von Empfängern von normalen Nieren (90,7 % vs. 97,2 % und 80,4 % vs. 91,6 %).

In diesem Zusammenhang muss hier ein möglicher Einfluss des Alters des Transplantatempfängers auf das Transplantatüberleben diskutiert werden, denn in unserer Studie waren Empfänger einer ANS-Niere signifikant älter als Empfänger von Nieren ohne ANS (53,5 vs. 57,5 Jahre,  $p = 0,04$ ). In einer Studie aus Essen wurde ein erhöhtes Alter des Empfängers (der cut-off lag bei 56 Jahren) als ein Prädiktor für ein geringeres Patientenüberleben von Patienten mit Nieren mit erhöhten Kreatininwerten identifiziert. Der Einfluss des Empfängeralters auf das Transplantatüberleben wurde allerdings nicht untersucht [36]. Studien über den Einfluss des Alters des Empfängers auf das Transplantatüberleben sind widersprüchlich. Neri et al. fanden in einer italienischen Kohorte, dass das steigende Alter ein unabhängiger Risikofaktor für ein schlechteres Transplantatüberleben nach einem, drei und fünf Jahren war [72], Abou-Jaoude et al. hingegen konnten keinen Einfluss des Alters auf das Transplantatüberleben nach einem Jahr feststellen [1]. In unseren Untersuchungen zeigte sich zumindest für unsere Patienten kein Zusammenhang zwischen Empfängeralter und Transplantatüberleben.

Die Frage nach dem Einfluss eines ANS auf die langfristige Dialysefreiheit eines Nierentransplantats lässt sich ebenso vor dem Hintergrund der Erkenntnisse über den langfristigen Effekt eines ANS auf nichttransplantierte Nieren diskutieren. In nativen Nieren ist eine akute Nierenschädigung, selbst bei Patienten, die sich davon vollständig erholen, inzwischen als Risikofaktor für die Entwicklung einer chronischen Nierenerkrankung (CKD) oder deren Fortschreiten hin zum Endstadium (end stage renal disease, ESRD) identifiziert worden, wobei mit dem Schweregrad der ANS das Risiko für eine CKD oder ESRD steigt [19, 20]. Amdur et al. zeigten, dass insbesondere Patienten mit tubulärer Nekrose gefährdet sind, später ein ESRD zu entwickeln [4]. Die Vermutung, dass dies auch für transplantierte Nieren gilt, liegt zunächst einmal nahe, zumal zusätzlich zu einem ANS des Spenders vor Organentnahme noch zusätzlicher Ischämiestress durch Organentnahme, Transport und Implantation auf das Organ einwirken. Hall et al. konnten jedoch in ihrer Studie keinen Zusammenhang zwischen der histologischen Diagnose einer tubulären Nekrose in der Biopsie vor Implantation und einer DGF oder eines Transplantatversagens feststellen. Allerdings lag das durchschnittliche follow-up bei nur einem Jahr, über das längerfristige Transplantatüberleben können deshalb keine Rückschlüsse gezogen werden [38]. Allerdings wurde in anderen Studien eine verminderte Transplantatfunktion im Sinne einer geminderten GFR oder eines erhöhten Kreatininwertes bei

## 5. Diskussion

Nieren mit ANS oder erhöhtem Kreatininwert vor Explantation mit ausgeprägten pathologischen Veränderungen (tubuläre Atrophie, interstitielle Fibrose, glomeruläre Sklerose und Hypertonieschäden) festgestellt, wenngleich eine Auswirkung auf das Transplantatüberleben auch hier nicht gezeigt werden konnte [51, 91]. Da wir in unserer Studie keine Biopsien der transplantierten Organe analysieren konnten, kann keine Aussage dazu getroffen werden, welche Art von pathologischer Schädigung in den ANS Nieren vorgelegen hat und ob diese zum geringeren Transplantatüberleben bei ANS Nieren beigetragen hat. Wie auch Boffa et al. war jedoch in unserer Studie auffällig, dass besonders Nieren im AKIN-Stadium 3 eine hohe Rate an DGF entwickelten. Dies kann im Zusammenhang mit den Ergebnissen von Ali et al. gesehen werden, welche besagen, dass Patienten in höherem AKIN-Stadium seltener ihre Nierenfunktion wiedererlangen [3]. Ein besonders vorsichtiger Umgang mit ANS-Nieren in hohem AKIN-Stadium liegt daher nahe.

Bei der Frage, ob ANS-Nieren transplantiert werden sollten, muss mit Blick auf den einzelnen Patienten neben dem Vergleich zur Transplantation einer Niere ohne ANS auch der Vergleich zum Verbleiben auf der Warteliste angestellt werden. Dabei ist zu beachten, dass eine verlängerte Dialysedauer vor Transplantation ein unabhängiger Risikofaktor für ein früheres Transplantatversagen nach der Transplantation ist, weshalb ein möglichst früher Transplantationszeitpunkt, bestenfalls noch vor Erreichen eines terminalen Nierenversagens, angestrebt werden sollte [67]. Die Morbidität und Mortalität von Patienten, die länger auf der Warteliste bleiben und weiter dialysiert werden müssen, da ein potentielles Organ abgelehnt wurde, ist also im Vergleich zu den Komplikationen, die durch ein ANS beim Spender entstehen, in den meisten Fällen höher. Außerdem wurde in unserer Studie keine verminderte Patientenüberlebenszeit beobachtet, sodass eine Nierentransplantation trotz eines ANS beim Spender die Prognose und Lebensqualität von Patienten mit chronischer Nierenerkrankung verbessert werden kann.

Diese Annahme wird von der kürzlich veröffentlichten Studie von Bae et al. unterstützt, die auf Grundlage von Daten des amerikanischen Scientific Registry of Transplant Recipients ein Tool zur Abschätzung des Patientenüberlebens nach Transplantation für verschiedene Kombinationen von Spenderqualität und Zustand des Empfängers entwickelten. Die Spenderqualität bezog sich hier nicht ausschließlich auf das Vorliegen eines ANS, sondern wurde durch den Kidney Donor Profile Index (KDPI) berechnet. Es zeigte sich dabei, dass der Einfluss der Spenderqualität auf den Überlebensvorteil durch Transplantation deutlich vom Zustand des Empfängers variiert wird. Eine absolute Risikoreduktion der 5-Jahres Mortalität

durch eine Transplantation konnte jedoch tatsächlich für jede Kombination von Spenderqualität und Empfängerzustand gefunden werden [7]. Auch für die spezifischere Fragestellung nach dem Umgang mit ANS-Nieren ist diese Studie interessant, denn sie unterstützt die Annahme, dass ein Überlebensvorteil selbst bei ANS Nieren besteht und dass die Auswahl der Empfänger dieser Nieren eine wichtige Rolle für das Langzeitoutcome spielt.

### **5.3 Sekundäre Outcomeparameter: Nierenfunktion**

In Übereinstimmung mit der aktuellen Literatur beobachteten wir ein signifikant häufigeres Auftreten einer verzögerten Transplantatfunktion (DGF) bei Patienten mit einer Niere mit ANS, im AKIN-Stadium 3 waren sogar drei von vier Organen betroffen. Die DGF wird bei Transplantation von Nieren ohne ANS als ein Risikofaktor für eine schlechtere Transplantatfunktion und kürzeres Transplantat- sowie Patientenüberleben angesehen [88, 95]. Außerdem wurden in Nieren, die später eine DGF entwickelten, ein molekulares Muster gefunden, dass direkt verwandt mit dem molekularen Muster von gealterten Nieren ist [65]. Passend zur Literatur zeigte sich auch bei uns, dass ein erhöhtes Spenderalter mit einem verminderten Transplantatüberleben assoziiert ist [84]. Eine DGF sollte also verhindert werden und eine sorgfältige Auswahl der Patienten erfolgen, die ein Transplantat mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer DGF empfangen sollen.

Entgegen der Vermutung, dass eine DGF auch bei Nieren mit ANS zwangsläufig zu einer schlechteren Transplantatfunktion führt, führte die höhere Rate an DGF bei Patienten mit ANS-Nieren in vielen Studien zu keiner verminderten eGFR nach 6 oder 12 Monaten nach der Transplantation [13, 32, 39, 44, 55, 58]. Hall et al. berichteten sogar über eine bessere eGFR nach 6 Monaten bei Patienten mit ANS-Nieren, die eine DGF erlitten. Aufgrund dieser unterschiedlichen Effekte einer DGF auf das Patientenoutcome bei ANS-Nieren und Nieren ohne ANS wird vermutet, dass der Entstehung einer DGF unterschiedliche Mechanismen zugrunde liegen und dass die Gründe für eine DGF bei ANS Nieren eher reversibel sind als diejenigen, die bei Nieren ohne ANS zur DGF führen [32, 39].

Unsere Studienergebnisse widersprechen diesen Ergebnissen jedoch, da wir eine verminderte eGFR nicht nur nach einer Woche, sondern auch noch nach drei Wochen und nach einem Jahr in der Gruppe der Empfänger von Nieren mit ANS im Vergleich zu Empfängern von Nieren ohne ANS beobachteten. Die Differenz der eGFR zwischen den beiden Gruppen sowohl im Kurzzeit- als auch Langzeitoutcome betrug ungefähr  $10 \text{ ml/min/1,73m}^2$  und liegt somit höher

## 5. Diskussion

als die Differenz von 1,1 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> nach 90 Tagen und 1,6 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> nach einem Jahr, die Boffa et al. in ihrer Studie feststellten [13]. Ein theoretischer Grund für die schlechtere Nierenfunktion in unserer Testgruppe könnte ein höherer Anteil an Spendern mit erweiterten Kriterien (expanded criteria donors, ECD) sein. Transplantierte Nieren von ECDs haben ein schlechteres Outcome als die von Spendern, die die Standardkriterien erfüllen (standard criteria donors, SCD) [5]. Vor allem ist dies bei ECDs mit zusätzlichem ANS gezeigt worden [51]. Da unsere Gruppen jedoch keinen signifikanten Unterschied im Alter und in der Häufigkeit von vaskulären Komorbiditäten aufwiesen, ist dies sehr unwahrscheinlich und bietet so keine Erklärung für unsere Ergebnisse.

Ein weiterer Grund für eine schlechtere Transplantatfunktion von Nieren mit ANS könnte das vermehrte Vorliegen von Donor-spezifischen Antikörpern (DSA) bei den Empfängern sein. Erhöhte DSA Werte, die trotz eines negativen crossmatches vor der Transplantation beim Empfänger vorliegen können, erhöhen das Risiko, eine DGF zu erleiden, wodurch das Transplantatüberleben eingeschränkt wird [77]. DSA werden am Transplantationszentrum Münster erst seit April 2013 routinemäßig erfasst, weswegen wir diese Daten nicht in ausreichendem Maße erheben konnten. Allerdings unterschieden sich die Gruppen nicht in ihrem Immunisierungsstatus, dem current PRA oder der Anzahl der vorherigen Transplantationen, sodass ein signifikanter Unterschied in der DSA Messung unwahrscheinlich scheint.

Des Weiteren wird eine DGF als Risikofaktor für das Auftreten von akuten Abstoßungsreaktionen diskutiert [88, 94]. Auf pathophysiologischer Ebene wird angenommen, dass durch jegliche Ischämie die Immunogenität des Transplantats erhöht wird, da durch die Induktion von endothelialen HLA-Antigenen und durch die Nekrose von Tubuluszellen sogenannte Alarmine frei gesetzt werden [54]. Auf klinischer Ebene sind die Ergebnisse zum Auftreten akuter Rejektionen nach DGF jedoch kontrovers. Im Gegensatz zu Gallinat et al. aber in Übereinstimmung mit Benck und Jacobi konnten wir keine häufigeren akuten Rejektionen bei Patienten mit ANS-Nieren feststellen. Die schlechtere Nierenfunktion bei Patienten mit ANS-Nieren in unserer Studie kann demnach nicht auf das häufigere Auftreten von akuten Rejektionen zurück geführt werden, obgleich unsere Daten in diesem Punkt möglicherweise nicht aussagekräftig genug sind.

Neben dem ANS war auch ein erhöhter PRA-Wert mit einer DGF assoziiert; der BMI des Empfängers, vorherige Nierentransplantationen, Spenderalter und Hypertension des Spenders zeigten sich als Covariablen, die mit der eGFR assoziiert sind. Dies lässt sich mit vorherigen

## 5. Diskussion

Studien vereinbaren, die höhere Raten einer DGF und verschlechterten Transplantatfunktion in sensibilisierten Patienten fanden [29, 95]. Aufgrund dessen könnte eine Induktionstherapie mit Thymoglobulin, deren Vorteile von Charpentier et al. gezeigt wurden [18], geeignet sein, um einer DGF vorzubeugen. In der aktuellen Cochrane Analyse wurde jedoch kein signifikanter Effekt auf die DGF durch eine Induktionstherapie mit Thymoglobulin identifiziert, wobei allerdings Patienten mit ANS Nieren und Patienten mit erhöhten PRA-Werten nicht untersucht wurden [46]. In unserer Studie wurde in beiden Gruppen die gleiche Induktionstherapie durchgeführt. Da jedoch meistens im Falle von höheren Risikoprofilen des Empfängers oder des Spenders Thymoglobulin angewendet wird, könnte dadurch der potentielle positive Effekt einer Induktionstherapie mit Thymoglobulin gemindert sein.

Der negative Effekt von frühen, ungünstigen Ereignissen auf das Transplantatüberleben wird umfassend in der Literatur bestätigt. Kürzlich wurde jedoch von Gaston et al. in einer prospektiven Multicenterstudie postuliert, dass die bisherige Fokussierung auf frühe Ereignisse zur Erklärung des späten Transplantatversagens nicht gerechtfertigt ist. Ein spätes Transplantatversagens wurde in jener Studie nur in geringem Maße von frühen Ereignissen bestimmt, sondern war vielmehr von Ereignissen, die nach 90 Tagen auftraten, abhängig. Die Entwicklung eines späten Transplantatversagens kann laut Gaston et al. also nicht, wie bisher angenommen, als unausweichliche Folge früher Ereignisse, wie DGF und akute Abstoßung, angesehen werden, sondern repräsentiert eher die Auswirkungen neuer Transplantatdysfunktionen nach 90 Tagen, gleich welchen Ursprungs [37]. In der vorliegenden Studie kann also sowohl die DGF als auch eine schlechtere, langfristige Transplantatfunktion (eGFR nach 90 und 365 Tagen) zum verminderten Transplantatüberleben von Patienten mit ANS-Nieren beigetragen haben. Im Fall eines Angebotes einer Niere mit ANS sollten also zusätzliche Risikofaktoren, sowohl für frühe, als auch für spätere Ereignisse, die die Nierenfunktion beeinträchtigen können, berücksichtigt werden, sodass das Risiko für ein Transplantatversagen minimiert werden kann.

## **6. Fazit**

Das Ziel dieser Studie war die Beantwortung der Frage, ob das Outcome von Empfängern von Nieren von Spendern mit akuter Nierenschädigung im Vergleich zu Empfängern von normalen Nieren schlechter ist und ob deshalb Angebote von Nieren mit ANS abgelehnt werden sollten.

In unserer Kohorte zeigte sich kein verkürztes Patientenüberleben von Empfängern von ANS Nieren, allerdings war das Transplantatüberleben nach 5 Jahren leicht verkürzt. Auch die Raten an verzögerter Transplantatfunktion waren höher und die Nierenfunktion im ersten Jahr vermindert. Es zeigt sich also tatsächlich sowohl ein schlechteres Kurz- als auch Langzeit Outcome. Neben dem ANS beim Spender fanden wir weitere Risikofaktoren, die das Kurz- und Langzeitoutcome beeinflussen können, wie beispielsweise der BMI des Empfängers, Vorimmunisierung des Empfängers, Spenderalter und Hypertension des Spenders.

Aufgrund unserer Ergebnisse ist eine einfache Empfehlung zur Ablehnung von Nieren von Spendern mit ANS jedoch nicht zu rechtfertigen. Eine Nierentransplantation kann trotz ANS des Spenders für den Patienten einen Überlebensvorteil und eine Verbesserung der Lebensqualität bewirken. Trotzdem ist bei der Transplantation von ANS-Nieren, insbesondere bei Nieren im AKIN-Stadium 3, besondere Vorsicht geboten und eine sorgfältige Auswahl des Empfängers notwendig. Des Weiteren sollten insbesondere bei Transplantation dieser Nieren weitere Faktoren, die das Langzeitoutcome nach Nierentransplantation verschlechtern können, minimiert werden, um das Risiko eines schlechten Posttransplantationsverlaufes zu verringern.

Da unsere Studie einige Limitationen aufweist, ist weitere Forschung auf diesem Feld notwendig. Vor allem über das Outcome von abgelehnten Nieren mit ANS kann nur spekuliert werden, sodass prospektive Studien mit hohen Fallzahlen notwendig sind, um diesen Selektionsbias zu vermeiden.

## **Literaturverzeichnis**

1. Abou-Jaoude M M, Khoury M, Nawfal N, Shaheen J, Almawi W Y (2009) Effect of recipient age on the outcome of kidney transplantation. *Transpl immunol* 20: 118–120.
2. Ali T, Dimassi W, Elgamal H, Alabassi A, Aleid H, Altalhi M, Shoukri M, Almeshari K (2015) Outcomes of kidneys utilized from deceased donors with severe acute kidney injury. *QJM* 108: 803–811.
3. Ali T, Khan I, Simpson W, Prescott G, Townend J, Smith W, Macleod A (2007) Incidence and outcomes in acute kidney injury: a comprehensive population-based study. *JASN* 18: 1292–1298.
4. Amdur R L, Chawla L S, Amodeo S, Kimmel P L, Palant C E (2009) Outcomes following diagnosis of acute renal failure in U.S. veterans: focus on acute tubular necrosis. *Kidney Int.* 76: 1089–1097.
5. Aubert O, Kamar N, Vernerey D et al. (2015) Long term outcomes of transplantation using kidneys from expanded criteria donors: prospective, population based cohort study. *BMJ* 351: h3557.
6. Badr K F, Ichikawa I (1988) Prerenal failure: a deleterious shift from renal compensation to decompensation. *N Eng J Med* 319: 623–629.
7. Bae S, Massie A B, Thomas A G, Bahn G, Luo X, Jackson K R, Ottmann S E, Brennan D C, Desai N M, Coresh J, Segev D L, Garonzik Wang J M (2018) Who can tolerate a marginal kidney? Predicting survival after deceased donor kidney transplant by donor-recipient combination. *Am J Transplant.* doi: 10.1111/ajt.14978
8. Bagshaw S M, George C, Bellomo R (2007) Changes in the incidence and outcome for early acute kidney injury in a cohort of Australian intensive care units. *Crit. Care* 11: R68.
9. Basile D P, Anderson M D, Sutton T A (2012) Pathophysiology of acute kidney injury. *Compr Physiol* 2: 1303–1353.
10. Becker L E, Morath C, Suesal C (2016) Immune mechanisms of acute and chronic rejection. *Clin. biochem.* 49: 320–323.
11. Bellomo R, Ronco C, Kellum J A, Mehta R L, Palevsky P (2004) Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit. Care* 8: R204-12.
12. Benck U, Schnuelle P, Krüger B, Nowak K, Riester T, Mundt H, Lutz N, Jung M, Birck R, Krämer B K, Schmitt W H (2015) Excellent graft and patient survival after renal

- transplantation from donors after brain death with acute kidney injury: a case-control study. *Int Urol Nephrol* 47: 2039–2046.
13. Boffa C, van de Leemkolk F, Curnow E, van der Homan Heide J, Gilbert J, Sharples E, Ploeg R J (2017) Transplantation of Kidneys From Donors With Acute Kidney Injury: Friend or Foe? *Am J Transplant* 17: 411–419.
  14. Bonventre J V, Yang L (2011) Cellular pathophysiology of ischemic acute kidney injury. *J. Clin. Invest.* 121: 4210–4221.
  15. Bundesärztekammer (2013) Richtlinien für die Wartelistenführung und die Organvermittlung zur Nierentransplantation. Richtlinien zur Organtransplantation gem. § 16 Abs. 1 S. 1 Nrn. 2 u. 5 TPG.
  16. Bundesärztekammer (2015) Richtlinie gemäß § 16 Abs. 1 S. 1 Nr. 1 TPG für die Regeln zur Feststellung des Todes nach § 3 Abs. 1 S. 1 Nr. 2 TPG und die Verfahrensregeln zur Feststellung des endgültigen, nicht behebbaren Ausfalls der Gesamtfunktion des Großhirns, des Kleinhirns und des Hirnstamms nach § 3 Abs. 2 Nr. 2 TPG, Vierte Fortschreibung.
  17. Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (2018) „Wissen, Einstellung und Verhalten der Allgemeinbevölkerung (14 bis 75 Jahre) zur Organ- und Gewebespende“, Bundesweite Repräsentativbefragung 2018.  
[https://www.bzga.de/fileadmin/user\\_upload/PDF/pressemitteilungen/daten\\_und\\_fakten/Infoblatt\\_Organspende\\_190528.pdf](https://www.bzga.de/fileadmin/user_upload/PDF/pressemitteilungen/daten_und_fakten/Infoblatt_Organspende_190528.pdf), heruntergeladen am 12.10.2020
  18. Charpentier B (2002) A three arm study comparing immediate tacrolimus therapy with ATG induction therapy followed by either tacrolimus or cyclosporine in adult renal transplant recipients. *Transplant. Proc.* 34: 1625–1626.
  19. Chawla L S, Amdur R L, Amodeo S, Kimmel P L, Palant C E (2011) The severity of acute kidney injury predicts progression to chronic kidney disease. *Kidney Int.* 79: 1361–1369.
  20. Chawla L S, Eggers P W, Star R A, Kimmel P L (2014) Acute kidney injury and chronic kidney disease as interconnected syndromes. *N Eng J Med* 371: 58–66.
  21. Cippà P E, Schiesser M, Ekberg H, van Gelder T, Mueller N J, Cao C A, Fehr T, Bernasconi C (2015) Risk stratification for rejection and infection after kidney transplantation. *CJASN* 10: 2213–2220.
  22. Coca S G, Singanamala S, Parikh C R (2012) Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int.* 81: 442–448.
  23. Colvin R B (1996) The renal allograft biopsy. *Kidney Int.* 50: 1069–1082.

24. D. R. Cox (1972) Regression models and life-tables. *J R Stat Soc Series B Stat Methodol* 34: 187–220.
25. Debout A, Foucher Y, Trébern-Launay K, Legendre C, Kreis H, Mourad G, Garrigue V, Morelon E, Buron F, Rostaing L, Kamar N, Kessler M, Ladrière M, Poignas A, Blidi A, Soulillou J-P, Giral M, Dantan E (2015) Each additional hour of cold ischemia time significantly increases the risk of graft failure and mortality following renal transplantation. *Kidney Int.* 87: 343–349.
26. Dellepiane S, Marengo M, Cantaluppi V (2016) Detrimental cross-talk between sepsis and acute kidney injury: new pathogenic mechanisms, early biomarkers and targeted therapies. *Crit. Care* 20: 61.
27. Deutsche Stiftung Organtransplantation (2017) Jahresbericht Organspende und Transplantation in Deutschland 2017. <https://dso.de/SiteCollectionDocuments/DSO-Jahresbericht%202017.pdf>, heruntergeladen am 12.10.2020
28. Dew M A, Switzer G E, Goycoolea J M, Allen A S, DiMartini A, Kormos R L, Griffith B P (1997) Does transplantation produce quality of life benefits? A quantitative analysis of the literature. *Transplantation* 64: 1261–1273.
29. Doshi M D, Garg N, Reese P P, Parikh C R (2011) Recipient risk factors associated with delayed graft function: a paired kidney analysis. *Transplantation* 91: 666–671.
30. European Expert Group on Renal Transplantation (EBPG) (2000) European Best Practice Guidelines for Renal Transplantation. *Nephrol. dial. transplant.* 15.
31. Eurotransplant (2017) Annual Report 2017. <http://www.eurotransplant.org/wp-content/uploads/2019/12/Annual-Report-2017-HR.pdf>, heruntergeladen am 12.10.20
32. Farney A C, Rogers J, Orlando G, al-Geizawi S, Buckley M, Farooq U, al-Shraideh Y, Stratta R J (2013) Evolving experience using kidneys from deceased donors with terminal acute kidney injury. *J. Am. Coll. Surg.* 216: 645–655.
33. Farrugia D, Cheshire J, Begaj I, Khosla S, Ray D, Sharif A (2014) Death within the first year after kidney transplantation-an observational cohort study. *Transpl. Int.* 27: 262–270.
34. Frei U, Schober-Halstenberg H. J. (2007) Nierenersatztherapie in Deutschland. Bericht über Dialysebehandlung und Nierentransplantation in Deutschland 2006–2007. Jahresbericht QuaSi Niere 2006/2007. <https://www.bundesverband-niere.de/wp/wp->

- content/uploads/2019/02/QuaSi-Niere-Bericht\_2006-2007.pdf, heruntergeladen am 12.10.2020
35. Fujii T, Uchino S, Takinami M, Bellomo R (2014) Validation of the Kidney Disease Improving Global Outcomes criteria for AKI and comparison of three criteria in hospitalized patients. *CJASN* 9: 848–854.
  36. Gallinat A, Leerhoff S, Paul A, Molmenti E P, Schulze M, Witzke O, Sotiropoulos G C (2016) Kidney transplantation from deceased donors with elevated serum creatinine. *Langenbecks arch surg* 401: 1211–1217.
  37. Gaston R S, Fieberg A, Hunsicker L, Kasiske B L, Leduc R, Cosio F G, Gourishankar S, Grande J, Mannon R B, Rush D, Cecka J M, Connett J, Matas A J (2018) Late graft failure after kidney transplantation as the consequence of late versus early events. *Am J Transplant* 18: 1158–1167.
  38. Hall I E, Reese P P, Weng F L, Schröppel B, Doshi M D, Hasz R D, Reitsma W, Goldstein M J, Hong K, Parikh C R (2014) Preimplant histologic acute tubular necrosis and allograft outcomes. *CJASN* 9: 573–582.
  39. Hall I E, Schröppel B, Doshi M D, Ficek J, Weng F L, Hasz R D, Thiessen-Philbrook H, Reese P P, Parikh C R (2015) Associations of deceased donor kidney injury with kidney discard and function after transplantation. *Am J Transplant* 15: 1623–1631.
  40. Halloran P F, Melk A, Barth C (1999) Rethinking chronic allograft nephropathy: the concept of accelerated senescence. *JASN* 10: 167–181.
  41. Hara S (2017) Current pathological perspectives on chronic rejection in renal allografts. *Clin. Exp. Nephrol.* 21: 943–951.
  42. Hariharan S (2000) Recurrent and de novo diseases after renal transplantation. *Semin dial* 13: 195–199.
  43. Waikar S., Bonventre J. (2016) Die akute Nierenschädigung. In: Hauser S L, Longo D L, Jameson J L, Loscalzo J L, Suttrop N, Möckel M, Siegmund B, Dietel M (Hrsg.) *Harrisons Innere Medizin. Band 3, 19. Auflage.* McGraw-Hill Education; ABW Wissenschaftsverlag; Thieme, New York, NY, Berlin, Stuttgart, S. 2211-2224
  44. Heilman R L, Mathur A, Smith M L, Kaplan B, Reddy K S (2016) Increasing the use of kidneys from unconventional and high-risk deceased donors. *Am J Transplant* 16: 3086–3092.
  45. Heilman R L, Smith M L, Kurian S M, Huskey J, Batra R K, Chakkera H A, Katariya N N, Khamash H, Moss A, Salomon D R, Reddy K S (2015) Transplanting kidneys from deceased donors with severe acute kidney injury. *Am J Transplant* 15: 2143–2151.

46. Hill P, Cross N B, Barnett A N R, Palmer S C, Webster A C (2017) Polyclonal and monoclonal antibodies for induction therapy in kidney transplant recipients. Cochrane database syst. rev. 1: CD004759.
47. Hoste E A J, Clermont G, Kersten A, Venkataraman R, Angus D C, Bacquer D de, Kellum J A (2006) RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. *Crit. Care* 10: R73.
48. Hsu C-Y, McCulloch C E, Fan D, Ordoñez J D, Chertow G M, Go A S (2007) Community-based incidence of acute renal failure. *Kidney Int.* 72: 208–212.
49. Humar A, Matas A J (2005) Surgical complications after kidney transplantation. *Semin dial* 18: 505–510.
50. Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen GmbH (2016) Nierenersatztherapie bei chronischem Nierenversagen – Abschlussbericht. [https://www.aqua-institut.de/fileadmin/aqua\\_de/Projekte/449\\_Nierenersatztherapie/Nierenersatztherapie\\_Abschlussbericht.pdf](https://www.aqua-institut.de/fileadmin/aqua_de/Projekte/449_Nierenersatztherapie/Nierenersatztherapie_Abschlussbericht.pdf), heruntergeladen am 12.10.2020
51. Jacobi J, Rebhan D, Heller K, Velden J, Hilgers K F, Wullich B, Eckardt K-U, Amann K U (2014) Donor acute kidney injury and short-term graft outcome in renal transplantation. *Clin Transplant* 28: 1131–1141.
52. Jun H, Jung C W, Lim S, Kim M G (2017) Kidney donor risk index as the predictor for the short-term clinical outcomes after kidney transplant from deceased donor with acute kidney injury. *Transplant. Proc.* 49: 88–91.
53. Kaplan E L, Meier P (1958) Nonparametric Estimation from Incomplete Observations. *J. Am. Stat. Assoc* 53: 457–481.
54. Kasimsetty S G, McKay D B (2016) Ischemia as a factor affecting innate immune responses in kidney transplantation. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 25: 3–11.
55. Kayler L K, Garzon P, Magliocca J, Fujita S, Kim R D, Hemming A W, Howard R, Schold J D (2009) Outcomes and utilization of kidneys from deceased donors with acute kidney injury. *Am J Transplant* 9: 367–373.
56. Kidney Disease Improving Global Outcomes (2012) KDIGO Clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl.* 2: 8.
57. Kidney Disease Improving Global Outcomes (2013) KDIGO 2012 Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 3: 5–14.

58. Kim J H, Kim Y S, Choi M S, Kim Y O, Yoon S A, Kim J-I, Moon I S, Choi B S, Park C W, Yang C W, Kim Y-S, Chung B H (2017) Prediction of clinical outcomes after kidney transplantation from deceased donors with acute kidney injury: a comparison of the KDIGO and AKIN criteria. *BMC nephrol* 18: 39.
59. Klein R, Galante N Z, Sandes-Freitas T V de, Franco M F de, Tedesco-Silva H, Medina-Pestana J O (2013) Transplantation with kidneys retrieved from deceased donors with acute renal failure. *Transplantation* 95: 611–616.
60. Kunzendorf U, Renders L, Ziegler E (2007) Chronische Niereninsuffizienz und Transplantation. *Der Internist* 48: 804–812.
61. Lee M H, Jeong E-G, Chang J Y, Kim Y, Kim J-I, Moon I S, Choi B S, Park C W, Yang C W, Kim Y-S, Chung B H (2014) Clinical outcome of kidney transplantation from deceased donors with acute kidney injury by Acute Kidney Injury Network criteria. *J. Crit. Care* 29: 432–437.
62. Luo X, Jiang L, Du B, Wen Y, Wang M, Xi X (2014) A comparison of different diagnostic criteria of acute kidney injury in critically ill patients. *Crit. Care* 18: R144.
63. Maggiore U, Oberbauer R, Pascual J, Viklicky O, Dudley C, Budde K, Sorensen S S, Hazzan M, Klinger M, Abramowicz D (2015) Strategies to increase the donor pool and access to kidney transplantation: an international perspective. *Nephrol. dial. transplant.* 30: 217–222.
64. Mallon D H, Summers D M, Bradley J A, Pettigrew G J (2013) Defining delayed graft function after renal transplantation: simplest is best. *Transplantation* 96: 885–889.
65. McGuinness D, Leierer J, Shapter O, Mohammed S, Gingell-Littlejohn M, Kingsmore D B, Little A-M, Kerschbaum J, Schneeberger S, Maglione M, Nadalin S, Wagner S, Königsrainer A, Aitken E, Whalen H, Clancy M, McConnachie A, Koppelstaetter C, Stevenson K S, Shiels P G (2016) Identification of molecular markers of delayed graft function based on the regulation of biological ageing. *PloS one* 11: e0146378.
66. Mehta R L, Kellum J A, Shah S V, Molitoris B A, Ronco C, Warnock D G, Levin A (2007) Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit. Care* 11: R31.
67. Meier-Kriesche H-U, Schold J D (2005) The impact of pretransplant dialysis on outcomes in renal transplantation. *Semin dial* 18: 499–504.

68. Meier-Kriesche H-U, Schold J D, Srinivas T R, Kaplan B (2004) Lack of improvement in renal allograft survival despite a marked decrease in acute rejection rates over the most recent era. *Am J Transplant* 4: 378–383.
69. Miller T R, Anderson R J, Linas S L, Henrich W L, Berns A S, Gabow P A, Schrier R W (1978) Urinary diagnostic indices in acute renal failure: a prospective study. *Ann. intern. med.* 89: 47–50.
70. Mohsenin V (2017) Practical approach to detection and management of acute kidney injury in critically ill patient. *J intensive care* 5: 57.
71. Morrissey P E, Monaco A P (2014) Donation after circulatory death: current practices, ongoing challenges, and potential improvements. *Transplantation* 97: 258–264.
72. Neri F, Furian L, Cavallin F, Ravaioli M, Silvestre C, Donato P, La Manna G, Pinna A D, Rigotti P (2017) How does age affect the outcome of kidney transplantation in elderly recipients? *Clin transplant* 31: e13036
73. Oniscu G C, Brown H, Forsythe J L R (2005) Impact of cadaveric renal transplantation on survival in patients listed for transplantation. *JASN* 16: 1859–1865.
74. Opelz G, Döhler B (2008) Influence of time of rejection on long-term graft survival in renal transplantation. *Transplantation* 85: 661–666.
75. Orandi B J, Luo X, Massie A B et al. (2016) Survival benefit with kidney transplants from HLA-incompatible live donors. *N Eng J Med* 374: 940–950.
76. Pascual M, Theruvath T, Kawai T, Tolckoff-Rubin N, Cosimi A B (2002) Strategies to improve long-term outcomes after renal transplantation. *N Eng J Med* 346: 580–590.
77. Peräsaari J P, Kyllönen L E, Salmela K T, Merenmies J M (2016) Pre-transplant donor-specific anti-human leukocyte antigen antibodies are associated with high risk of delayed graft function after renal transplantation. *Nephrol. dial. transplant.* 31: 672–678.
78. Piccinni P, Cruz D N, Gramaticopolo S, Garzotto F, Dal Santo M, Aneloni G, Rocco M, Alessandri E, Giunta F, Michetti V, Iannuzzi M, Belluomo Anello C, Brienza N, Carlini M, Pelaia P, Gabbanelli V, Ronco C (2011) Prospective multicenter study on epidemiology of acute kidney injury in the ICU: a critical care nephrology Italian collaborative effort (NEFROINT). *Minerva anesthesiol* 77: 1072–1083.
79. Port F K, Wolfe R A, Mauger E A, Berling D P, Jiang K (1993) Comparison of survival probabilities for dialysis patients vs cadaveric renal transplant recipients. *JAMA* 270: 1339–1343.

80. Rao P S, Schaubel D E, Guidinger M K, Andreoni K A, Wolfe R A, Merion R M, Port F K, Sung R S (2009) A comprehensive risk quantification score for deceased donor kidneys: the kidney donor risk index. *Transplantation* 88: 231–236.
81. Rewa O, Bagshaw S M (2014) Acute kidney injury-epidemiology, outcomes and economics. *Nat Rev Nephrol* 10: 193–207.
82. Schröppel B, Legendre C (2014) Delayed kidney graft function: from mechanism to translation. *Kidney Int.* 86: 251–258.
83. Shrestha B M, Haylor J (2014) Biological pathways and potential targets for prevention and therapy of chronic allograft nephropathy. *BioMed research international* 2014: 482438.
84. Si Nga H, Takase H M, Bravin A M, Garcia P D, Contti M M, Kojima C A, Andrade L G M de (2016) Good outcomes in kidney transplantation with deceased donor with acute kidney injury: Donor's age and not acute kidney injury predicts graft function. *Transplant. Proc.* 48: 2262–2266.
85. Smits J M A, Persijn G G, van Houwelingen H C, Claas F H J, Frei U (2002) Evaluation of the Eurotransplant Senior Program. The results of the first year. *Am J Transplant* 2: 664–670.
86. Stoumpos S, Jardine A G, Mark P B (2015) Cardiovascular morbidity and mortality after kidney transplantation. *Transpl. Int.* 28: 10–21.
87. Susantitaphong P, Cruz D N, Cerda J, Abulfaraj M, Alqahtani F, Koulouridis I, Jaber B L (2013) World incidence of AKI: a meta-analysis. *CJASN* 8: 1482–1493.
88. Tapiawala S N, Tinckam K J, Cardella C J, Schiff J, Cattran D C, Cole E H, Kim S J (2010) Delayed graft function and the risk for death with a functioning graft. *JASN* 21: 153–161.
89. Tennankore K K, Kim S J, Alwayn I P J, Kiberd B A (2016) Prolonged warm ischemia time is associated with graft failure and mortality after kidney transplantation. *Kidney Int.* 89: 648–658.
90. Thadhani R, Pascual M, Bonventre J V (1996) Acute renal failure. *N Eng J Med* 334: 1448–1460.
91. Ugarte R, Kraus E, Montgomery R A, Burdick J F, Ratner L, Haas M, Hawxby A M, Karp S J (2005) Excellent outcomes after transplantation of deceased donor kidneys with high terminal creatinine and mild pathologic lesions. *Transplantation* 80: 794–800.
92. van Laecke S, Malfait T, Schepers E, van Biesen W (2018) Cardiovascular disease after transplantation: an emerging role of the immune system. *Transpl. Int.* 31: 689–699.

93. Wolfe R A, Ashby V B, Milford E L, Ojo A O, Ettenger R E, Agodoa L Y, Held P J, Port F K (1999) Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Eng J Med* 341: 1725–1730.
94. Wu W K, Famure O, Li Y, Kim S J (2015) Delayed graft function and the risk of acute rejection in the modern era of kidney transplantation. *Kidney Int.* 88: 851–858.
95. Yarlagadda S G, Coca S G, Formica R N, Poggio E D, Parikh C R (2009) Association between delayed graft function and allograft and patient survival: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol. dial. transplant.* 24: 1039–1047.

## **Abbildungsverzeichnis**

<b>Abbildung 1:</b> Ätiologie der akuten Nierenschädigung	24
<b>Abbildung 2:</b> Einteilung der Spender in ANS und nicht-ANS Gruppen und Unterteilung der ANS Gruppe anhand der AKIN-Stadien	34
<b>Abbildung 3:</b> Kaplan-Meier-Kurven für das Patientenüberleben, das zensierte und das gesamte Transplantatüberleben	42

## **Tabellenverzeichnis**

<b>Tabelle 1:</b> Stadieneinteilung der akuten Nierenschädigung nach der KDIGO-Definition	18
<b>Tabelle 2:</b> WHO-Einteilung des BMI	27
<b>Tabelle 3:</b> Stadieneinteilung der akuten Nierenschädigung nach der AKIN-Definition nach Serumkreatinin	28
<b>Tabelle 4:</b> Spendermerkmale	36
<b>Tabelle 5:</b> Empfängermerkmale	40
<b>Tabelle 6:</b> Univariable Cox-Regressionsanalyse für Patientenüberleben, zensierte und Gesamttransplantatüberleben	43
<b>Tabelle 7:</b> Univariable Cox-Regressionsanalyse für zensiertes Transplantatüberleben	43
<b>Tabelle 8:</b> Univariable Cox-regressionsanalyse für Gesamttransplantatüberleben	44
<b>Tabelle 9:</b> Häufigkeit und Odds Ratio für DGF nach ANS Status des Spenders	45
<b>Tabelle 10:</b> Logistisches Regressionsmodell für Prädiktoren einer DGF	46
<b>Tabelle 11:</b> Multivariates logistisches Regressionsmodell für Prädiktoren einer DGF	46
<b>Tabelle 12:</b> eGFR am 7., 90. und 365. Tag nach Transplantation	47
<b>Tabelle 13:</b> Lineare Regressionsanalyse für die eGFR am 7., 90. und 365. Tag nach NTx	48
<b>Tabelle 14:</b> Lineare Regressionsanalyse für die eGFR 7 Tage nach NTx	48
<b>Tabelle 15:</b> Lineare Regressionsanalyse für die eGFR 90 Tage nach NTx	49
<b>Tabelle 16:</b> Lineare Regressionsanalyse für die eGFR 365 Tage nach NTx	50

## **Abkürzungsverzeichnis**

AKIN	Acute Kidney Injury Network
ANS	Akute Nierenschädigung
APC-Zellen	Antigen presenting cells
BKV	BK-Virus
BMI	Body Mass Index
bzw.	beziehungsweise
CKD	Chronic kidney disease
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CMV	Cytomegalievirus
DGF	delayed graft function
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DSO	Deutsche Stiftung Organspende
dl	Deziliter
ECD	expanded criteria donors
eGFR	Estimated Glomerular Filtration Rate
ENIS	Eurotransplant Network Information System
ESP	European Senior Programm
ESRD	end-stage renal disease
FSGS	Fokal segmentale Glomerulosklerose
GN	Glomerulonephritis
HLA	Human Leukocyte Antigen
HR	Hazard Ratio
IgA	Immunglobulin A
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcome
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
m	Meter
m <sup>2</sup>	Quadratmeter
mg	Milligramm
MHC	Major Histocompatibility Complex
min	Minute

## Abkürzungsverzeichnis

ml	Milliliter
MPGN	Membranoproliferative Glomerulonephritis
n	Kürzel für Fallzahlen
NO	Stickstoffmonoxid
NSAID	Nicht-steroidales Antirheumatikum
NTx	Nierentransplantation
OR	Odds Ratio
PRA	Panel Reactive Antibodies
p-Wert	probability-Wert; Signifikanzwert
RIFLE	risk injury failure loss ESRD
SCD	standard criteria donors
WHO	World Health Organisation
z.B.	zum Beispiel
Z.n.	Zustand nach

## **Danksagung**

Ich danke Herrn Prof. Dr. Stefan Reuter für die Überlassung des Themas und die stets zuverlässige und engagierte Betreuung.

Ganz besonders möchte ich mich bei Frau Dr. Katharina Schütte-Nütgen bedanken, die mir von Anfang an immer mit Rat und Tat zur Seite stand und mich bei der Datenerhebung und Auswertung hervorragend unterstützt hat.

Herrn. Dr. Koch gilt mein Dank für die Hilfe bei der statistischen Auswertung der Daten.

Meiner Mutter danke ich ganz herzlich für das Korrekturlesen dieser Arbeit.

Meinem Freund möchte ich danken für die Korrekturen, die seelische Unterstützung und die Mut machenden Worte.

Lebenslauf

## **Lebenslauf**