

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Klinik und Poliklinik für Kinderheilkunde  
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. E. Harms -

# **Nierentransplantationen im Kindes- und Jugendalter**

**Eine retrospektive Langzeitanalyse des Krankengutes der  
Kinderklinik Münster von 1976 bis 2000**

**INAUGURAL-DISSERTATION**

zur  
Erlangung des doctor medicinae  
der Medizinischen Fakultät  
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von Lenze, Frank  
aus Warstein  
2005

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

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. H. Jürgens

1. Berichterstatterin: Univ.-Prof. Dr. med. M. Bulla

2. Berichterstatterin: Priv. Doz. Dr. med. B. Suwelack

Tag der mündlichen Prüfung: 13.07.2005

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Klinik und Poliklinik für Kinderheilkunde  
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. E. Harms -  
Referentin: Univ.-Prof. Dr. med. M. Bulla  
Koreferentin: Priv. Doz. Dr. med. B. Suwelack

## ZUSAMMENFASSUNG

### Nierentransplantationen im Kindes- und Jugendalter

Eine retrospektive Langzeitanalyse des Krankengutes der Kinderklinik Münster  
von 1976 bis 2000

Frank Lenze

Seit 1969 werden in Deutschland Nierentransplantationen bei Kindern und Jugendlichen durchgeführt. Die pädiatrische Nephrologie Münster betreut seit 1976 nierentransplantierte Kinder und Jugendliche.

In dieser Arbeit wurden alle transplantierten Kinder und Jugendliche, die von der pädiatrischen Nephrologie Münster in den Jahren 1976 bis 2000 betreut wurden, einer retrospektiven Analyse unterzogen. Alle Patienten, die sich nicht mehr in Behandlung der pädiatrischen Nephrologie Münster befanden, wurden angeschrieben und nach ihrer medizinischen und sozialen Rehabilitation befragt.

Während des Beobachtungszeitraumes wurden bei 89 Patienten 99 Transplantationen (Tx) durchgeführt (89 Erst-Tx, 8 Zweit-Tx, 2 Dritt-Tx; 7 Lebendspenden, 1 präemptive Tx). Ursachen der terminalen Niereninsuffizienz waren in 66 Prozent kongenitale und hereditäre Erkrankungen sowie zu 34 Prozent erworbene Erkrankungen.

Das mediane Alter der Patienten zur Erstdialyse war 10,2 Jahre. Die mediane Wartezeit an der Dialyse bis zur Transplantation betrug 1,65 Jahre. Mit zunehmender Erfahrung wurden vermehrt jüngere Patienten sowohl dialysiert als auch transplantiert.

Die Transplantatüberlebensraten (Tx-ÜR) aller Transplantate beträgt ein Jahr nach Transplantation 86,9%, zwei und fünf Jahre nach Transplantation betragen die Tx-ÜR 70,1 und 52,5 Prozent.

Beim eigenen Patientengut konnte ein signifikant besseres Transplantatüberleben für Transplantate nachgewiesen werden, die keine verzögerte Funktionsaufnahme, definiert als Notwendigkeit von Dialysebehandlungen innerhalb von einer Woche nach Tx, zeigten ( $p=0,02$ ).

Es wurden bei den Patienten vier verschiedene Immunsuppressionsschemata angewandt. Es konnte ein signifikanter Einfluss des gewählten Immunsuppressionsschemas auf das Transplantatüberleben nachgewiesen werden ( $p=0,02$ ). Die besten Ergebnisse konnte mit den Immunsuppressionsschemata Mykophenolat-Mofetil, Cyclosporin A (CyA) und Prednisolon (Pred) sowie mit dem Schema CyA, Azathioprin, Pred erzielt werden.

Für akute Abstoßungskrisen, die innerhalb von 60 Tagen bzw. innerhalb eines Jahres nach Erst-Tx auftraten, konnte ein signifikant schlechteres Transplantatüberleben nachgewiesen werden ( $p=0,03$  und  $p=0,04$ ). Als Vergleichsgruppe dienten Transplantate, die innerhalb des angegebenen Zeitraumes keine akuten Abstoßungskrisen zeigten. Die Häufigkeit der akuten Abstoßungskrisen korrelierte mit der gewählten Immunsuppression.

Im Beobachtungszeitraum von 24 Jahren sind 11,2 Prozent der Patienten verstorben. Die Patientenüberlebensraten betragen 94,5; 85,4 und 78,8 Prozent 10; 15 und 20 Jahre nach Ersttransplantation.

Zum Zeitpunkt der Ersttransplantation waren 67,2 Prozent der Patienten mit ihrer Körperhöhe unterhalb der 3er-Perzentile des jeweiligen Kalenderalters. Für 40 Patienten wurde die Endgröße, definiert als Körperhöhe mit Vollendung des zwanzigsten Lebensjahres, erfasst. Sie beträgt im Mittel 154,5cm für weibliche und 162,7cm für männliche Patienten.

Nur 18 Prozent der Patienten wurden mit rekombinantem Wachstumshormon behandelt.

Von 39 erwachsenen Patienten wurden Daten zur sozialen Rehabilitation erhoben. 95 Prozent der Patienten haben einen Schulabschluss erreicht. 59 Prozent der Patienten waren zum Zeitpunkt der Befragung berufstätig oder in Ausbildung. Die Arbeitslosenquote betrug 10 Prozent. 31 Prozent der Patienten waren berentet.

Als Indikator für die Selbstständigkeit und Beziehungsfähigkeit der Patienten wurden der Familienstand und das Wohnverhältnis gewählt. 56 Prozent der Patienten wohnten zum Zeitpunkt der Befragung zusammen mit ihrem Ehepartner oder Lebensabschnittsgefährten. 38 Prozent der Patienten wohnten bei ihren Eltern und 8 Prozent wohnten alleine. Acht Patienten haben eigene Kinder.

Insgesamt wurden beim eigenen Patientengut mit sowohl nationalen als internationalen Zentren vergleichbare Ergebnisse erzielt. Im zeitlichen Verlauf von 1976 bis 2000 konnten aufgrund verbesserter Behandlungsmöglichkeiten die Ergebnisse nach Nierentransplantation stetig verbessert werden und vermehrt auch jüngeren Patienten die Nierentransplantation als Therapiemöglichkeit angeboten werden.

Tag der mündlichen Prüfung: 13.07.2005

*Meinen Eltern*

# **Inhaltsverzeichnis**

<b>1 EINLEITUNG</b>	<b>1</b>
1.1 HISTORISCHE ENTWICKLUNG DER NIERENTRANSPLANTATION	1
1.2 IMMUNOLOGIE	3
1.2.1 HLA-System	3
1.2.2 Der Abstoßungsmechanismus auf zellulärer Ebene	5
1.2.3 Die verschiedenen Verlaufsformen der Abstoßungsreaktion	7
1.2.4 Medikamentöse Beeinflussung der Immunantwort	8
1.3 TECHNIK DER NIERENTRANSPLANTATION	13
1.3.1 Spendevorraussetzungen	13
1.3.2 Nierenexplantation	14
1.3.3 Nierenkonservierung	16
1.3.4 Nierenimplantation	17
<b>2 PROBLEMSTELLUNG</b>	<b>20</b>
<b>3 PATIENTEN UND METHODE</b>	<b>21</b>
3.1 BESCHREIBUNG DES PATIENTENGUTES	21
3.2 STUDIENMETHODIK	23
3.3 STATISTIK	26
<b>4 ERGEBNISSE</b>	<b>27</b>
4.1 PATIENTEN	27
4.2 URSACHEN DER TERMINALEN NIERENINSUFFIZIENZ	29
4.3 DIALYSE THERAPIE	33
4.3.1 Übersicht	33
4.3.2 Alter bei Dialysebeginn	34
4.3.3 Dauer der Dialyseabhängigkeit bis zur Ersttransplantation	36
4.4 TRANSPLANTATION	38
4.5 TRANSPLANTATIONSFREQUENZ	39
4.6 TRANSPLANTATHERKUNFT	40
4.7 ANZAHL DER TRANSPLANTATIONEN	42
4.8 GESCHLECHTSDIFFERENZIERUNG BEI ERSTTRANSPLANTATION	44

4.9 ALTER ZUM ZEITPUNKT DER ERSTTRANSPLANTATION	46
4.10 TRANSPLANTATÜBERLEBEN	48
4.11 ÜBEREINSTIMMUNGEN IM HLA-SYSTEM	52
4.12 ZEITPUNKT DER FUNKTIONSAUFNAHME DER TRANSPLANTATNIEREN	53
4.13 IMMUNSUPPRESSION	56
4.14 AKUTE ABSTOßUNGSREAKTIONEN	59
4.15 PATIENTENÜBERLEBEN NACH TRANSPLANTATION	64
4.16 KÖRPERHÖHE UND WACHSTUM NACH TRANSPLANTATION	66
4.17 REHABILITATION	70
4.18 BERUFSTÄTIGKEIT	71
4.19 FAMILIENSTAND	74
<b>5 DISKUSSION</b>	<b>78</b>
5.1 EINLEITUNG	78
5.2 STATISTIK	79
5.3 GRUNDERKRANKUNGEN	79
5.4 DIALYSE	80
5.5 TRANSPLANTATION	81
5.6 IMMUNSUPPRESSION	82
5.7 ZEITPUNKT DER FUNKTIONSAUFNAHME DER TRANSPLANTATE	83
5.8 AKUTE ABSTOßUNGSEPIDODEN	85
5.9 HLA-MATCHING	86
5.10 PATIENTENÜBERLEBEN	87
5.11 KÖRPERHÖHE UND WACHSTUM NACH TRANSPLANTATION	88
5.12 REHABILITATION	89
5.13 ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK	91
<b>ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>92</b>
<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>96</b>
<b>DANKSAGUNG</b>	<b>103</b>
<b>CURRICULUM VITAE</b>	<b>103</b>

## Abkürzungsverzeichnis

a	Alter in Jahren
AML	Akute myeloische Leukämie
ATG	Antithymozytenglobulin
Aza	Azathioprin
CD	Organspende von einem Verstorbenen
CyA	Cyclosporin A
EDTA	European Dialysis and Transplantation Association
Fkt	Funktion
FSGS	Fokal segmentale Glomerulosklerose
FU	Follow up
Ge	Geschlecht
GN	Glomerulonephritis
HD	Hämodialyse
HLA	Humane Lymphozytenantigene
HUS	Hämolytisch urämisches Syndrom
Ig	Immunglobulin
IL	Interleukin
LD	Lebendspende
m	männlich
MHC	Major Histocompatibility Complex
MMF	Mykophenolat-Mofetil
n	Anzahl
NAPRTCS	North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study
NFAT	nuclear factor of activated T-cells
NTX	Nierentransplantation
p	Signifikanzniveau
Päd. Neph. MS	Pädiatrische Nephrologie Münster
PD	Peritonealdialyse
Pred	Prednisolon
QuaSi-Niere	Qualitätssicherung Niere gGmbH
RPGN	Rapid progressive Glomerulonephritis
SHT	Schädelhirntrauma
Sp	Spendeart
TX	Transplantation
w	weiblich
ZWE	Zentrumswechsel

# **1 Einleitung**

## ***1.1 Historische Entwicklung der Nierentransplantation***

Der Wunsch, erkrankte Körperteile durch gesunde zu ersetzen ist nahezu so alt wie die Menschheit selbst. So ist der Organersatz Gegenstand zahlreicher Mythen und Legenden. So sollen zum Beispiel die Heiligen Cosmas und Damian einem Missionar, dessen Bein amputiert werden musste, erfolgreich das Bein eines zuvor verstorbenen Mohren transplantiert haben.

Die Nierentransplantation als erfolgreiches Behandlungsverfahren wurde erst ab Mitte des zwanzigsten Jahrhunderts möglich. So wurde die erste erfolgreiche Nierentransplantation 1954 am Peter-Bent-Brigham-Hospital in Boston zwischen eineiigen Zwillingen durchgeführt [39, 42]. Die Transplantatniere wurde dabei in dem noch heute gängigen chirurgischen Verfahren extraperitoneal unter Verbindung mit den iliakalen Gefäßen in die Fossa iliaca verpflanzt. Der Nierenempfänger starb bei funktionsfähigem Nierentransplantat neun Jahre nach Transplantation an einem Herzinfarkt.

Schon Anfang des zwanzigsten Jahrhunderts bemerkte Alexis Carrel im Tierexperiment, dass zum einen Verpflanzungen von Gewebe innerhalb eines Individuums erfolgreich waren und zum anderen verpflanztes Gewebe zwischen genetisch nicht verwandten Individuen abgestossen wurde. Weitere Forschungserfolge in der Immunologie führten zum Verständnis dieser Abstoßungsreaktion. So entdeckte Dausset 1958 bei Mäusen das Leukozytenantigen MAC [11]. Hierauf aufbauend wurde beim Menschen der Major Histocompatibility Complex (MHC), der für die immunologische Individualität des Menschen mit verantwortlich ist, entdeckt und charakterisiert. Der MHC-Komplex spielt bei den immunologischen Vorgängen der Transplantatabstoßung eine entscheidende Rolle. Mit Hilfe des ab 1962 eingesetzten Verfahrens der Gewebetypisierung konnte der MHC- Komplex bei Organspender und Empfänger bestimmt werden, um so eine optimale Organzuordnung zu gewährleisten.

Mit den fortschreitenden Erkenntnissen in der Transplantationsimmunologie wurde nach Verfahren gesucht, die immunologischen Vorgänge der Transplantatabstoßung zu beeinflussen. Medawar und Morgan entdeckten im Jahre 1951 die immunsuppressive und antientzündliche Wirkung von Kortikosteroiden. In den Jahren 1959-62 wurde in Boston und Paris die Strahlentherapie als unspezifisches Verfahren zur Immunsuppression entwickelt. Am New England Medical Center in Boston wurde 1958 im Tierexperiment die immunsuppressive Wirkung des Antimetaboliten 6-Mercaptopurin entdeckt. Das Medikament Azathioprin, ein weniger toxisches Derivat von 6-Mercaptopurin, konnte wenig später beim Menschen erstmals eingesetzt werden. Seit 1963 wurde die von Starzl eingeführte Kombination von Azathioprin und Kortikosteroiden für lange Zeit als Standardimmunsuppressionsverfahren eingesetzt [65]. Erst diese Kombinationstherapie machte längerfristige Erfolge bei Nierentransplantationen zwischen genetisch nicht verwandten Individuen möglich. Mit dem ab 1982 eingeführten Immunsuppressivum Cyclosporin A konnte die Transplantatüberlebensraten deutlich verbessert werden. Es wurde aus dem in norwegischen Bodenproben entdeckten Pilz *Tolyposcadium inflatum* gewonnen. Ein weiteres aus Pilzen gewonnenes Immunsuppressivum mit ähnlicher Wirksamkeit ist das ab dem Jahre 1989 eingesetzte Tacrolimus [66].

Mit der Etablierung der Nierentransplantation als Behandlungsverfahren mussten auch entsprechende Rahmenbedingungen geschaffen werden. Im Jahre 1968 legte die Ad-hoc-Kommission der Harvard-Universität eine Beschreibung des Hirntodkriteriums vor. Die Hirntodkriterien wurden zuerst für die Intensivmedizin formuliert und erst später für die Transplantationsmedizin übernommen. Die Feststellung des Hirntodes ist eine wichtige Voraussetzung für die Entnahme von Organen bei Verstorbenen. Die Stiftung Eurotransplant wurde 1967 mit der Aufgabe der überregionalen Organvermittlung gegründet. Zur rechtsverbindlichen Regelung der Transplantation in Deutschland trat am 1. 12. 1997 das Transplantationsgesetz in Kraft.

## ***1.2 Immunologie***

### ***1.2.1 HLA-System***

Mehrere Gründe machten die Niere zu einer Art Vorreiterorgan in der Transplantationsmedizin. Mit der Entwicklung der Dialyse wurde ein Verfahren zur Überbrückung und Behandlung der akuten und chronischen Niereninsuffizienz möglich. Die Niere ist doppelt angelegt, somit steht eine Niere als mögliches Transplantat bei Lebendtransplantationen zur Verfügung. Zuletzt ist die Nierentransplantation im Vergleich zu anderen Organtransplantationen technisch relativ einfach durchzuführen und die Nierenfunktion kann relativ einfach überwacht werden.

Für den Erfolg einer Nierentransplantation ist die Beherrschung der Transplantatabstoßung von entscheidender Bedeutung. Bei einer Abstoßungsreaktion, der Rejektion, setzt das Immunsystem des Empfängers Mechanismen in Gang die letztendlich ohne therapeutische Beeinflussung zur Zerstörung des Transplantats führen. Dabei besteht ein Zusammenhang zwischen der Ähnlichkeit der Gewebeeigenschaften von Spender und Empfänger und der Häufigkeit der Abstoßung. Bei Transplantationen zwischen genetisch identischen Individuen, einer sog. Isotransplantation, erfolgt wegen Übereinstimmung der Gewebeeigenschaften in der Regel keine Abstoßung des Transplantats. Bei einer Organtransplantation zwischen genetisch nicht identischen Individuen derselben Spezies hingegen, der sog. Allotransplantation, wird ohne medikamentöse Behandlung das Organ durch die unterschiedlichen Gewebeeigenschaften in der Regel abgestoßen.

Im Mittelpunkt der Abstoßungsreaktion steht der Haupthistokompatibilitätskomplex (MHC). Dabei handelt es sich um Peptidrezeptoren, die sich auf der Zelloberfläche fast aller Zellen befinden. Sie dienen im Rahmen der Immunabwehr, z.B. bei Infekten, zur Präsentation von Antigenen auf der Zelloberfläche. Weil MHC-Proteine besonders auf Lymphozyten vorkommen, werden sie auch als humane Lymphozytenantigene (HLA) bezeichnet. Da die Moleküle polymorph sind, kann das Immunsystem die körperfremden HLA-Moleküle auf der Zelloberfläche des Transplantats erkennen und

einen Abstoßungsreaktion einleiten. Daher werden die HLA-Moleküle auch als HLA-Antigene bezeichnet. Die HLA-Antigene, dessen Gene auf dem Chromosom 6 zu finden sind, werden in zwei Hauptklassen eingeteilt.

Die HLA-Klasse-I-Antigene sind auf allen kernhaltigen Zellen aber auch auf Thrombozyten zu finden. Die Klasse-I-Antigene werden entsprechend ihrer drei Hauptgene in die Klassen HLA-A, HLA-B und HLA-C unterteilt. Die HLA-Klasse-II-Antigene hingegen werden in der Regel nur auf B-Lymphozyten, Makrophagen und follikulär dendritischen Zellen gefunden. Jedoch kann durch Interferone und andere Mediatoren, z.B. Interferon  $\gamma$ , die Expression der HLA-Klasse-II-Antigenen in anderen Zellen induziert werden, z.B. auf Endothelzellen, Tubuluszellen oder auch T-Lymphozyten [34]. Auch bei den Klasse-II-Antigenen wird aufgrund verschiedener Genloci in die Subtypen HLA-DP, HLA-DQ und HLA-DR unterschieden. Da die Gene des MHC-Komplexes stark polymorph sind, gibt es für jeden Genlocus zahlreiche Allele, so findet man z.B. über 20 verschiedene Locus-A-Antigene. Die HLA-Antigene werden kodominant exprimiert. Durch die große Anzahl der Allele sind die meisten Menschen heterozygot für die Genloci. Dementsprechend ist die Übereinstimmung in den Genloci des MHC-Komplexes zwischen nicht verwandten Personen sehr selten.

Die HLA-Moleküle der Klasse I setzen sich aus einer schweren und einer leichten Kette zusammen. Von der schweren polymorphen  $\alpha$ -Kette, die auf Chromosom 6 kodiert wird, gibt es drei verschiedene Ketten, die den jeweiligen Genloci HLA-A, HLA-B und HLA-C entsprechen. Die  $\alpha$ -Kette bildet auf der Zelloberfläche drei extrazelluläre Domänen, wobei die polymorphen antigenen Regionen auf den Domänen  $\alpha_1$  und  $\alpha_2$  am N-terminalen Ende der Polypeptidkette lokalisiert sind. Die leichte, auf Chromosom 15 kodierte Kette ist nicht polymorph. Die HLA Moleküle der Klasse II bestehen ebenfalls aus zwei glykolysierten Polypeptidketten. Die  $\alpha$ - und die  $\beta$ -Kette haben jeweils 2 extrazelluläre Domänen. Die polymorphe antigenen Determinate befindet sich jeweils am N-terminalen Ende der Polypeptidkette. Die Subregionen HLA-DP, HLA-DQ und HLA-DR besitzen jeweils eigene Gene für die beiden Ketten. Es assoziieren jeweils nur die  $\alpha$ - und  $\beta$ -Kette der jeweiligen Subregion miteinander.

Neben dem HLA-System spielen für die Akzeptanz des Transplantats durch das Immunsystem noch weitere Faktoren, die sog. Non-HLA-Systeme, eine Rolle. Am wichtigsten neben den HLA-Antigenen ist die AB0-Kompatibilität zwischen Empfänger

und Spender. Weitere Blutgruppensysteme wie z.B. das Lewis und Rhesus-System spielen eher eine untergeordnete Rolle. Einige weitere Antigen-systeme, z.B. auf Endothelzellen und Monozyten, können die Transplantationsergebnisse ebenfalls beeinflussen.

Der Stellenwert der verschiedenen Antigen-gruppen ist in Bezug auf ihre Immunogenität unterschiedlich. Im Rahmen der Spender-Empfängerauswahl bei der Nierentransplantation wird heute besonders die Kompatibilität in den HLA-A, -B-, und -DR-Systemen angestrebt, da sie die Gewebeverträglichkeit am meisten beeinflussen. Weiterhin spielen nicht nur die Art der präsentierten HLA-Antigene sondern auch die Menge der präsentierten Antigene eine Rolle. Unabdingbar für eine erfolgreiche Transplantation ist zusätzlich die Kompatibilität im AB0-System. Eine AB0-Inkompatibilität führt zu einer hyperakuten Abstoßung. Die anderen Antigen-gruppen spielen eine eher untergeordnete Rolle.

### ***1.2.2 Der Abstoßungsmechanismus auf zellulärer Ebene***

Am komplexen immunbiologischen Vorgang der Rejektion sind eine große Anzahl von verschiedenen Zellen des Immunsystems beteiligt, wie T-Lymphozyten, B-Lymphozyten, Makrophagen und natürliche Killerzellen.

Bei den initialen Prozessen der Rejektion spielen die T-Lymphozyten die Hauptrolle. Jeder T-Lymphozyt wird während seiner Entwicklung im Thymus auf ein bestimmtes Antigen geprägt, welches er mit Hilfe seines T-Zellrezeptors erkennen kann. Der T-Zellrezeptor ist mit dem Korezeptor CD3 assoziiert, mit dem der T-Zell-CD3-Rezeptorkomplex gebildet wird. Die Gruppe der T-Zellen lässt sich in mehrere Subpopulationen, v.a. in T-Helfer-Lymphozyten und in zytotoxische T-Lymphozyten, einteilen. Die meisten T-Helferzellen besitzen das Oberflächenprotein CD4, sog. CD4-positiven T-Helferzellen. Mit diesem Korezeptor sind sie in der Lage, sich spezifisch an HLA-Molekülen der Klasse II zu binden. Zytotoxische T-Zellen mit dem Korezeptor CD8, CD8-positive zytotoxische T-Zellen, binden spezifisch an HLA-Moleküle der Klasse I.

Bei der Rejektion erkennen die patrouillierenden CD4-positiven T-Helferzellen mit ihrem T-Zellrezeptorkomplex die HLA-Klasse-II-Antigene des Spenders als fremd. Bei der Antigenbindung wird der T-Helfer-Lymphozyt aktiviert. Über den T-Zell-CD3-Rezeptorkomplex wird eine Reaktionskaskade in Gang gesetzt, die über mehrere Signaltransduktionsschritte zur Änderung der Genexpression führt. Dabei erzeugt die Bindung des Antigens einen Calciumeinstrom in die Zelle. Durch die erhöhte intrazelluläre Calciumkonzentration wird das calciumabhängige Enzym Calcineurin aktiviert. Das Calcineurin erreicht im Anschluss durch Dephosphorylierungen von speziellen Transkriptionsfaktoren deren Aktivierung. Dadurch wird die Genexpression spezifischer Gene induziert. Dieser Signaltransduktionsweg ist Angriffspunkt einiger immunsuppressiver Medikamente (z.B. Cyclosporin A). Die Änderung der Genexpression geht besonders mit gesteigerter Produktion des Zytokins Interleukin-2 (IL-2), ein T-Zellwachstumsfaktor, einher. Über mehrere Zwischenschritte wird durch Interleukin-2 eine autokrine Stimulation induziert, die zur Proliferation und Differenzierung der Zelle selbst führt. Aktivierte T-Helferzellen produzieren weitere Stoffe, wie z.B.  $\gamma$ -Interferon, welches die neue bzw. vermehrte Expression von HLA-Antigenen der Klassen I und II auslöst. Es kommt zur Präsentation von HLA-Klasse-II-Antigenen auf Zellen, die normalerweise keine Klasse-II-Antigene präsentieren, wie z.B. Endothel- und Tubuluszellen des Transplantats. Durch die vermehrte Präsentation von Antigenen auf der Zelloberfläche kann die Immunogenität des Transplantates deutlich erhöht werden.

Weitere Faktoren, wie Chemotaxis-, Wachstums- und Differenzierungsfaktoren, mit entsprechender Wirkung auf die Rejektion, werden von den aktivierten T-Lymphozyten sezerniert.

Die CD8-positiven zytotoxischen T-Zellen werden durch die CD4-positiven T-Helferzellen aktiviert. Die Interleukin-2 Sekretion der T-Helferzellen bewirkt auch deren Proliferation und klonale Vermehrung. Die zytotoxischen T-Zellen wandern in das Transplantat ein, binden an die HLA Klasse I Antigene des Transplantats, und setzen Zytotoxine, wie Perforine frei die, die Zellmembran der Nierenzellen zerstören. Freigesetzte Granzyme führen zur Apoptose der Transplantatzellen.

B-Lymphozyten werden ebenfalls durch einige von den aktivierten CD4-positiven T-Helferzellen sezernierten Faktoren (v.a. Interleukin-4 und Interleukin-5) angeregt. Die antigenspezifischen B-Lymphozyten differenzieren zu Plasmazellen die gegen die HLA-Moleküle Immunglobuline, sezernieren. Die Immunglobuline (v.a. IgM und IgG) binden dann spezifisch an die HLA- Antigene. Die gebildeten Antigen-Antikörper-Komplexe markieren die fremden Zellen und können so von anderen Bestandteilen des Immunsystems, wie zum Beispiel durch das Komplement per Zytolyse, zerstört werden.

Zahlreiche weitere Zellen des Immunsystems wie Makrophagen und natürliche Killerzellen sind ebenfalls am Abstoßungsprozess beteiligt.

### ***1.2.3 Die verschiedenen Verlaufsformen der Abstoßungsreaktion***

Nach einer Nierentransplantation sind die Transplantatempfänger trotz entsprechender Immunsuppression oft durch Abstoßungskrisen bedroht. Die Abstoßungskrisen können zu einer schweren Transplantatschädigung bis hin zum vollständigen Transplantatversagen führen. Die Abstoßungsreaktion selbst kann in vier verschiedene Verlaufsformen eingeteilt werden. Man unterscheidet zwischen hyperakuter, akzelerierter, akuter und chronischer Transplantatabstoßung.

Die hyperakute Transplantatabstoßung tritt meist innerhalb weniger Minuten bis maximal 24 Stunden nach intraoperativer Verbindung der Nierengefäße zwischen Spender und Empfänger auf. Sie kann durch ABO-Inkompatibilität oder durch schon präformierte Antikörper des Empfängers gegen HLA-Antigene auf dem Endothel des Spenderorgans begründet sein. Die meist gegen HLA-Klasse-I-Antigene gerichteten Antikörper können z.B. durch vorausgegangene Bluttransfusionen, Transplantationen oder auch durch eine vorherige Schwangerschaft bedingt sein. Am Ende der hyperakuten Abstoßung steht ein vollständiger Verschluss der Transplantatgefäße. Daher ist die Entfernung der Spenderniere unumgänglich. Durch die heutigen Voruntersuchungen von Spender und Empfänger besonders auf präformierte Antikörper und durch das präoperativ durchgeführte Crossmatch ist die hyperakute Transplantatabstoßung selten geworden.

Die akzelerierte Abstoßung ähnelt der hyperakuten Abstoßung. Sie tritt meist innerhalb der ersten fünf Tage nach Transplantation auf. Sie kann ebenfalls durch präformierte Antikörper des Spenders bedingt sein. Die Antikörper sind jedoch im Gegensatz zu der hyperakuten Abstoßung weniger spezifisch für die Transplantat-HLA-Antigene oder liegen in geringerer Konzentration vor.

Die akute Abstoßung ereignet sich meist in einen Zeitraum von Tagen bis Monaten nach der Transplantation. Sie kann jedoch grundsätzlich zu jedem Zeitpunkt nach der Transplantation auftreten. Ursache ist eine plötzliche Verstärkung der körpereigenen Abwehr, dessen Ursachen sehr vielfältig sein können. Bei der akuten Abstoßung steht die zellvermittelte Immunantwort im Mittelpunkt. Dabei setzen die aktivierten T-Lymphozyten über die oben geschilderten Mechanismen die Transplantatabstoßung in Gang. Man unterscheidet zwei Subtypen der akuten Abstoßung, die voneinander unabhängig, aber auch miteinander kombiniert, auftreten können. Zum einen handelt es sich um die vorwiegend das Nierengewebe schädigende akute interstitielle Transplantatabstoßung. Davon wird die akute vaskuläre Transplantatabstoßung abgegrenzt, dessen pathologische Mechanismen vor allem in den Transplantatgefäßen ablaufen. Die akute Abstoßung kann im Gegensatz zur chronischen Abstoßung durch entsprechende medikamentöse Behandlung abgewendet werden.

Die chronische Abstoßung kann sich im Zeitraum von Monaten bis Jahren nach der Transplantation entwickeln. Verlauf und Stärke sind unterschiedlich stark ausgeprägt. Die chronische Abstoßung ist nicht nur immunologisch bedingt, sondern sie hat eine multifaktorielle Genese. Auch die chronische Abstoßung lässt sich in zwei verschiedene Verlaufsformen unterscheiden. Bei der chronisch vaskulären Abstoßung entsteht durch Verengung des Gefäßlumens eine Gewebemangeldurchblutung. Dagegen wird bei der Transplantatglomerulopathie besonders der glomeruläre Bereich des Nierenparenchyms geschädigt. Klinisch weist eine langsam progrediente Verschlechterung der Transplantatfunktion auf diese Problematik hin.

#### ***1.2.4 Medikamentöse Beeinflussung der Immunantwort***

In der Transplantationsmedizin stehen heute eine große Anzahl von Medikamenten zur Verfügung, welche Einfluss auf die Vorgänge der Transplantatabstoßung nehmen. Die

medikamentöse Behandlung ist jedoch mit zahlreichen Nebenwirkungen behaftet. So werden, um die Nebenwirkungen in Grenzen zu halten, mehrere Immunsuppressiva nach entsprechenden Therapieschemata miteinander kombiniert. Aus historischer Sicht sind zwei Therapieschemata hervorzuheben. Ab dem Jahre 1963 wurde eine Kombinationstherapie von Kortikosteroiden mit Azathioprin eingesetzt. Nach der Entdeckung von Cyclosporin wurde die Dreifachkombination von Kortikosteroiden, Azathioprin und Cyclosporin als Standardimmunsuppressionsverfahren verwandt. Grundsätzlich lassen sich die Immunsuppressiva in unterschiedliche Gruppen einteilen. Man kann zytotoxische Medikamente wie Azathioprin und Mykophenolat-Mofetil (MMF), entzündungshemmende Corticosteroide und aus Pilzen gewonnene Stoffe, wie Cyclosporin oder Tacrolimus unterscheiden. Eine weitere Möglichkeit der Immunsuppression besteht in dem Einsatz von mono- und polyklonalen Antikörpern. Im Folgenden sollen die gängigsten Immunsuppressiva kurz erläutert werden.

### **Azathioprin**

Azathioprin ist eine zytotoxische Substanz, die seit 1961 zur Behandlung der Abstoßungsreaktion eingesetzt wird. Es zeigt seine größte pharmakologische Wirkung in sich teilendem Gewebe, wie den Lymphozyten. Azathioprin wird in der Leber zu 6-Mercaptopurin umgewandelt, das im Weiteren zu 6-Thioinosinsäure, einem Inhibitor der Purinbiosynthese, metabolisiert wird. Durch die resultierende Synthesehemmung von Adenin- und Guanodinmonophosphat wird die DNA- und RNA-Synthese gehemmt. Dadurch resultiert eine Proliferationshemmung von B- und T-Lymphozyten. Die Zytokinsynthese von schon aktivierten T-Lymphozyten bleibt von Azathioprin unbeeinflusst.

Azathioprin hemmt das Immunsystem auf eine globale, relativ unspezifische Weise, dadurch erklärt sich auch die wichtigste Nebenwirkung die Knochenmarkstoxizität. Eine aus der Knochenmarksuppression resultierende Nebenwirkung ist eine Neutropenie und weniger häufig eine Thrombozytopenie und Anämie. Weitere wichtige Nebenwirkungen sind die erhöhte Anfälligkeit gegenüber Virusinfektionen und die toxische Wirkung auf die Leber.

### **Mykophenolat-Mofetil**

Mykophenolat-Mofetil (MMF) ist ein Proliferationshemmstoff mit großer Spezifität hinsichtlich der Wirkung auf B- und T-Lymphozyten. MMF hat einen zytostatischen Effekt auf B- und T-Lymphozyten mittels Inhibierung der De-Novo-Guanosin-Monophosphat-Synthese und damit auf die Purinsynthese. Im Gegensatz zu den meisten anderen Zellen können B- und T-Lymphozyten diesen Purinsyntheseschritt nicht durch Heranziehung von Hypoxanthin umgehen.

MMF ist, im Vergleich zu Azathioprin oder Placebo, in der Lage die Anzahl der akuten Abstoßungskrisen zu halbieren [23, 25, 64].

An Nebenwirkungen treten v. a. gastrointestinale Beschwerden und gelegentlich Leukopenien auf.

### **Kortikosteroide**

Kortikosteroide bilden seit 1963 das Rückgrat der immunsuppressiven Therapie. Nahezu alle gängigen Immunsuppressionschemata verwenden Kortikosteroide, v. a. Prednison, Prednisolon und Methylprednisolon. Zur Dauerimmunsuppression werden relativ niedrige Dosen eingesetzt. Hohe Dosen von Kortikosteroiden kommen bei der Therapie von akuten Abstoßungskrisen zum Einsatz.

Die immunsuppressive Wirkung der Glukokortikoide beruht v.a. auf der Eigenschaft, die Aktivierung und Proliferation der T-Lymphozyten zu hemmen [1]. Ihre Wirkung entfalten sie durch Bindung an intrazelluläre Glukokortikoidrezeptoren. Der entstandene Rezeptorkomplex durchdringt die Kernmembran und führt im Zellkern zu einer Veränderung der Genexpression von glukokortikoidgesteuerten Genen. So kann die Expression von bis zu einem Prozent der Gene verändert werden. Für die Immunsuppression ist Herabsetzung der Genaktivität von Genen die Entzündungsmediatoren, z.B. bestimmte Interleukine, kodieren von Bedeutung. Besonders zu erwähnen ist Syntheseverminderung der T-Lymphozyten stimulierenden Interleukine 1 und 6. Durch Herabsetzung der Genexpression von Interleukin-2 wird eine Aktivierungshemmung der T-Lymphozyten verursacht. Durch die Beeinflussung zahlreicher Gene sind die vielfältigen Nebenwirkungen von Kortikosteroiden, wie z.B.

vermindertes Wachstum bei Kindern, Hypertonie, Ödeme, Diabetes oder Entmineralisierung von Knochen, erklärbar.

### **Cyclosporin A und Tacrolimus**

Mit der Einführung von Cyclosporin A im Jahre 1982 konnten deutlich bessere Ergebnisse in der Transplantatüberlebensdauer erzielt werden. Bei Cyclosporin A handelt es sich um ein zyklisches, aus 11 Aminosäuren bestehendes Polypeptid, das in mehreren Pilzen entdeckt wurde [32].

Die pharmakologische Wirkung besteht in der Störung der Signalübertragung in T-Lymphozyten. Cyclosporin A bindet intrazellulär an den Rezeptor Cyclophilin. Dieser Rezeptor findet sich in nahezu allen Körperzellen. Dadurch lässt sich das breite Nebenwirkungsspektrum von Cyclosporin A erklären. Der Cyclosporin-Cyclophilinkomplex blockiert die Aktivierung des Transkriptionsfaktors NFAT (nuclear factor of activated T-cells). Es resultiert eine Supprimierung der m-RNA-Expression verschiedener Zytokine, v.a. Interleukin 2, sowie IL 3,4,5 sowie eine Hemmung der Expression des IL-2-Rezeptors. Zusammenfassend wird durch Cyclosporin über vielfältige Wirkmechanismen die Interaktion zwischen B-Lymphozyten, T-Lymphozyten und antigenpräsentierenden Zellen gestört.

Von den Nebenwirkungen ist besonders die toxische Wirkung auf die Niere zu hervorzuheben. Es besteht durch zu hohe Cyclosporindosen die Gefahr der Transplantatschädigung und einer weiteren Schädigung der evtl. noch vorhandenen Eigennieren. Weitere Nebenwirkungen können u.a. Hypertonie, Hyperkaliämie, Hirsutismus, Gingivahyperplasie und neurotoxische Wirkungen sein. Durch die Metabolisierung über das Cytochrom-P450-System erklären sich vielfältigste Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten.

Tacrolimus, auch FK 506 genannt, ist ein weiteres Immunsuppressivum mit nahezu identischem pharmakologischen Wirkmechanismus wie Cyclosporin A, trotz vollständig anderer chemischer Struktur. Tacrolimus ist eine Makrolidverbindung, die man ebenfalls in einem Pilz, *Streptomyces tsukubaensis*, entdeckt hat. Es wird bei Cyclosporinunverträglichkeit oder bei nicht beherrschbaren akuten Abstoßungskrisen eingesetzt. Tacrolimus wirkt genauso wie Cyclosporin hemmend auf die

Phosphataseaktivität von Calcineurin [29]. Das Nebenwirkungsspektrum von Tacrolimus ähnelt dem von Cyclosporin A, jedoch werden besonders neurotoxische und diabetogene Nebenwirkungen häufiger beobachtet.

### **Antilymphozyten-Antikörper**

Antilymphozytenantikörper binden an die Lymphozyten, blockieren so deren Funktion und bewirken einen antikörpervermittelten Abbau der besetzten Lymphozyten. Diese Antikörper werden zur Prävention sowie zur Therapie akuter Abstoßungsepisoden eingesetzt. Es sind sowohl monoklonale als auch polyklonale Antikörper verfügbar.

Polyklonale Antikörper werden aus Antiseren von Tieren, welche mit menschlichen Lymphozyten, Thymozyten oder Lymphoblasten immunisiert wurden, gewonnen. Sie richten sich gegen eine Vielzahl von Epitopen hämatopoetischer Zellen, z.B. CD2, CD3, CD4, CD 18 und HLA-Moleküle. Gebräuchlich ist z.B. das Antithymozytenglobulin, kurz ATG.

Die eingesetzten monoklonalen Antikörper richten sich nur gegen ein Epitop, meist gegen T-Zellrezeptoren. OKT3 richtet sich gegen die Delta-Kette des T-Zellrezeptors [44]. Bei OKT3 handelt es sich um einen extrem effektiven Antikörper, der aber auch sehr immunogen ist. Somit sind wiederholte Anwendungen dieses Antikörpers meist nicht möglich.

### **Anti-Interleukin-2-Rezeptor-Antikörper**

Interleukin-2 spielt eine Schlüsselrolle bei der Aktivierung und Proliferation der T-Lymphozyten. Basiliximab richtet sich als monoklonaler, chimärer Antikörper gegen den IL-2-Rezeptor und greift somit direkt in die Aktivierung von T-Lymphozyten ein. Basiliximab führt bei Einsatz in der Induktionstherapie auch bei pädiatrischen Patienten zu einer geringeren Inzidenz von akuten Abstoßungskrisen [49].

### ***1.3 Technik der Nierentransplantation***

#### ***1.3.1 Spendevorraussetzungen***

Nach der ersten erfolgreichen Nierentransplantation in den USA folgte im Jahr 1963 die erste Nierentransplantation in Deutschland [40]. Im Jahr 1969 wurde in Heidelberg die erste deutsche Nierentransplantation bei einem Kind durchgeführt. Die Nierentransplantation hat sich im Folgenden zu einem Routineverfahren zur Behandlung der terminalen Niereninsuffizienz entwickelt. Durch die Zunahme der Transplantationsfrequenz hat sich ein Mangel an Spenderorganen eingestellt. Im Jahr 2002 zum Beispiel standen in Deutschland den etwa 2500 durchgeführten Nierentransplantationen 9500 Patienten auf der Warteliste gegenüber [41].

Grundsätzlich gibt es bei der Nierentransplantation zwei verschiedene Arten der Organspende, die Nierenspende von Verstorbenen und die Lebendnierenspende.

Bei beiden Transplantationsverfahren wird vorausgehend eine Histokompatibilitätsbestimmung sowie die Bestimmung der Blutgruppen von Spender und Empfänger durchgeführt. Neben der Blutgruppe werden beim potentiellen Empfänger die HLA-Antigene mit dem Mikrolymphotoxizitätsverfahren bestimmt. Ebenfalls wird er auf präformierte zytotoxische Antikörper untersucht. Nach Abschluss der Untersuchung kann der potentielle Empfänger bei entsprechender Eignung auf die Warteliste gesetzt werden. Dreimonatlich wird er auf HLA-Antikörper getestet. Beim potentiellen Spender werden ebenfalls die HLA-Antigene und die Blutgruppe bestimmt und mit denen des potentiellen Empfängers verglichen. Es werden die nach heutiger Ansicht wichtigsten HLA-Antigene HLA-A, HLA-B und HLA-DR miteinander verglichen. Dabei können maximal sechs Übereinstimmungen, entsprechend der sechs Allele der drei Genloci, bestehen. Übereinstimmungen werden als matches, Nicht-Übereinstimmungen dementsprechend als mismatches bezeichnet. Eine Übereinstimmung aller sechs Allele zwischen Spender und Empfänger nennt man "full-house". Ist ein geeigneter Spender gefunden wird zuletzt ein sog. Crossmatch durchgeführt. Dabei wird das Serum des potentiellen Empfängers mit Spenderlymphozyten inkubiert. Tritt hierbei eine Antigen-Antikörper-Reaktion auf, positives Crossmatch genannt, darf keine Transplantation stattfinden. Sonst würde es bei der Transplantation zu einer hyperakuten oder akzelerierten Abstoßung kommen

(siehe Seite 7). Ergibt sich ein negativer Crossmatch kann die Transplantation durchgeführt werden.

Die Nierenspenden von Verstorbenen machen einen Grossteil der in Deutschland verpflanzten Organe aus. Die Organspende erfolgt von einem als hirntod erklärten Spender. Unter dem Hirntod versteht man den irreversiblen Ausfall der Hirnfunktionen bei durch künstliche Beatmung aufrecht erhaltener Herz-Kreislauffunktion. Die Feststellung des Hirntodes erfolgt nach den Vorgaben des deutschen Transplantationsgesetzes vom 1.12.1997. In der Zeit vor dem Inkrafttreten des Transplantationsgesetzes wurde die Feststellung entsprechend der „Richtlinien zur Feststellung des Hirntodes“ der Bundesärztekammer durchgeführt. Verschiedenste Ursachen können den Hirntod herbeiführen, wie z.B. ein Hirnödem oder eine intrakranielle Massenblutung. Die Organentnahme darf durchgeführt werden, wenn der potentielle Spender vor seinem Versterben eine entsprechende Einverständniserklärung, z.B. in einem Organspendeausweis, abgegeben hat. Wenn eine entsprechende Erklärung nicht vorliegt, können die nächsten Verwandten im Sinne des vermeintlichen Willens des Verstorbenen einer Organentnahme zustimmen. Soll eine Organspende erfolgen, muss versucht werden die Herzkreislauffunktionen des Spenders so gut wie möglich zu stabilisieren um die Spenderorgane nicht zu schädigen. Der Spender muss mit speziellen Voruntersuchungen auf seine Eignung zur Nierenspende getestet werden. Als Kontraindikationen für die Organspende gelten Tumorleiden, generalisierte schwere Infektionen sowie schwere Gefäß- und Parenchymveränderungen der Niere. Auch Spender aus Risikopopulationen für HIV, wie z.B. Drogenabhängige, werden nicht als Organspender akzeptiert.

### ***1.3.2 Nierenexplantation***

Ist die Spendefähigkeit geklärt, können die Organe vom Transplantationsteam entnommen werden. Nicht selten werden die Nieren im Rahmen einer Multiorganentnahme entnommen. Eine isolierte Explantation der Nieren erfolgt meist nur bei entsprechender medizinischer Unbrauchbarkeit anderer Organe oder wenn sich der Spender zu Lebzeiten, bzw. dessen Angehörige nach seinem Ableben gegen die Entnahme anderer Organen ausgesprochen haben.

Bei einer isolierten Nierenentnahme wird der Situs durch einen langen transversalen Hautschnitt eröffnet. Die Aorta und die Vena cava inferior werden proximal und distal der Nierengefäße abgeklemmt und kanüliert. Über die Kanülen erfolgt die Perfusion der Niere mit einer eisgekühlten Konservierungslösung. Nachdem der Ureter freigelegt und harnblasennah durchtrennt wurde, werden die beiden Nieren zusammen mit einem Stück Aorta und Vena cava inferior entnommen. Extrakorporal werden die Nieren getrennt. Dabei wird jeweils ein Stück der Aorta und der Vena cava inferior, ein sog. Patch, an den Nierengefäßen belassen. Wird eine Mehrorganentnahme beim hirntoten Spender vorgenommen werden die Nieren üblicherweise nach Herz, Leber und Pankreas entnommen [10].

Die Niere als paarig angelegtes Organ eignet sich, im Gegensatz zu Herz oder Pankreas, auch zur Lebendspende. Die Lebendspende wird ebenfalls durch das Transplantationsgesetz geregelt. Eine Lebendspende ist nur zwischen einem volljährigen Spender der mit dem Empfänger verwandt (ersten oder zweiten Grades/ zwischen Ehegatten oder Verlobten) ist bzw. zwischen Personen die sich „in besonderer persönlicher Verbundenheit“ nahe stehen, erlaubt. Der Empfänger muss sich aus freien Stücken zur Organspende entscheiden und sich des Risikos der Lebendspende bewusst sein. Bei genetisch verwandten Spendern und Empfänger kann eine gute Übereinstimmung bestehen. So teilen sich die Eltern mit den Kindern einen Haplotyp der HLA-Antigene und damit besteht mindestens eine Übereinstimmung in der Hälfte der HLA-Antigene. Zwischen Geschwistern besteht in 25% der Fälle die statistische Wahrscheinlichkeit einer vollständigen HLA-Identität. In 50% der Fälle besteht eine Übereinstimmung in einem Haplotyp zwischen Spender und Empfänger In weiteren 25% besteht statistisch keine Übereinstimmung. Eine Lebendspende weist gegenüber der Leichenspende einige Vorteile auf. Man kann die Transplantation zu einem für den Empfänger und Spender günstigen Zeitpunkt durchführen. Die oft sehr lange Wartezeit auf eine Leichenniere entfällt und somit verkürzt sich auch die Verweildauer an der Dialyse. In einigen Fällen können die Dialysebehandlungen durch eine sog. präemptive Transplantation ganz umgangen werden. Als Kontraindikation für die Lebendspende gelten eine schwere arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Tumorleiden, Autoimmun- und Infektionserkrankungen, eine Einzelniere, sowie abnorme Gefäßversorgung oder

Parenchymveränderungen der Niere beim Spender sowie kein wirklicher Rehabilitations- oder Lebensqualitätszugewinn beim Empfänger.

Ist der potentielle Spender medizinisch und psychisch für die Spende geeignet, kann die Explantation vorgenommen werden. Meist wird die linke Niere zur Explantation gewählt, da sie eine zur Anastomisierung besser geeignete längere Vene besitzt. Man kann drei verschiedene operative Vorgehensweisen bei der Nierenexplantation von Lebendspendern unterscheiden.

Eine Möglichkeit ist eine extraperitoneale Vorgehensweise. Dabei wird bei Flankenlagerung des Patienten durch ein Subkostalschnitt bzw. einen Interkostalschnitt zwischen 11. und 12. Rippe der Retroperitonealraum des Patienten eröffnet. Die andere Möglichkeit besteht in einer transperitonealen Vorgehensweise. Beim transperitonealen Vorgehen kann im Gegensatz zum extraperitonealen Vorgehen eine bessere Übersicht über die Gefäßsituation gewonnen werden. Bei beiden Verfahren ist besonders auf das Vorkommen von akzessorischen oder aberranten Gefäßen zu achten, die die Niere versorgen. Diese müssen dann ex situ mit den Gefäßhauptstamm anastomosiert werden. Die Nierenarterie und -vene werden möglichst nah an die Aorta bzw. Vena cava inferior heran dargestellt. Im Anschluss wird der Ureter bis zu der Kreuzung mit den Iliakalgefäßen verfolgt und durchtrennt. Darauf werden zuerst die Nierenarterie und dann die Nierenvene abgeklemmt, ligiert und durchtrennt. Die Niere kann nun entnommen werden. Die Nebenniere wird im Spender belassen. Als dritte Möglichkeit zur Explantation besteht heute die Möglichkeit der endoskopischen Entfernung der Niere.

### ***1.3.3 Nierenkonservierung***

Sowohl eine Leichenniere als auch eine Niere von einem Lebendspender muss sofort nach der Explantation konserviert werden, um die Lebensfähigkeit des Organs ohne Blutversorgung zu gewährleisten. Durch Unterbindung der Sauerstoff- und Nährstoffzufuhr kommt es zur Ischämie des Organs. Die Kühlung bewirkt eine Herabsetzung der Stoffwechselaktivität, womit die Ischämietoleranz der Niere

heraufgesetzt wird. Man unterscheidet zwischen warmer und kalter Ischämie. Unter warmer Ischämie versteht man den Zeitraum von der Unterbrechung der Blutzirkulation bis zur Organentnahme ohne entsprechende Kühlung der Niere. Die warme Ischämiezeit sollte möglichst kurz sein, um eine Organschädigung zu vermeiden. Eine warme Ischämiezeit von wenigen Minuten ist wünschenswert. Unter der kalten Ischämiezeit versteht man den Zeitraum, in dem sich die Niere gekühlt im blutleeren Zustand befindet. Die kalte Ischämiezeit sollte einen Zeitraum von 30 Stunden möglichst nicht überschreiten. Zur Konservierung wird die Niere bei der Leichennierenspende meist schon im Spender mit eisgekühlter Lösung perfundiert. Bei der Lebendspende erfolgt die Perfusion unmittelbar nach der Organentnahme. Grundsätzlich kann man zwei verschiedene Arten von Perfusionslösungen, mit denen die Nieren auf etwa 4°C abgekühlt werden, unterscheiden. Zum einen gibt es Perfusionslösungen die in ihrer Zusammensetzung der Extrazellulärflüssigkeit gleichen, wie z.B. Ringer-Laktat-Lösung oder Hartmannsche Lösung. Sie eignen sich jedoch nur für Konservierungszeiten unter 12 Stunden. Zum anderen gibt es Perfusionslösungen, wie die University of Wisconsin Lösung, die sich zur längerfristigen Organkonservierung eignen. Sie ähneln in ihrer Zusammensetzung der Intrazellulärflüssigkeit. Nach der Perfusion wird die Niere in sterile nasse Tücher eingewickelt und in eine Tüte mit eisgekühlter Lösung gegeben. In eine weitere mit Eis gefüllte Tüte verpackt wird die Niere in den ebenfalls mit Flüssigkeit und Eis gefüllten Organtopf gegeben. Der Organtopf wird samt Inhalt bis zur Implantation in einer Isolierbox gelagert. Das Konservierungsverfahren erlaubt eine kalte Ischämietoleranz der Niere von 24 bis 48 Stunden ohne das, dass Organ geschädigt wird.

#### ***1.3.4 Nierenimplantation***

Die Niere wird in der Regel extraperitoneal in die kontralaterale Fossa iliaca unter Verbindung mit den großen Iliakalgefäßen verpflanzt. Eine rechte Niere wird in die linke Fossa iliaca verpflanzt, eine linke Niere dementsprechend in die rechte Fossa iliaca. Grund der kontralateralen Implantation sind die unterschiedlichen topographischen Gefäßverhältnisse zwischen der Niere und den Iliakalgefäße. Die Fossa iliaca bietet sich als Implantationsort besonders wegen der guten Gefäßsituation im

Beckenbereich, der topographischen Nähe zur Harnblase und der relativ geschützten Lage an. Weiterhin ist die Verlaufskontrolle erleichtert. Hier kann die Niere sehr leicht palpirt, sonographiert oder biopsiert werden. Auch eventuelle Nachoperationen sind erleichtert. Die Operationstechniken bei einer Lebendspende sind bis auf paar Abweichungen mit einer Leichennierenspende identisch. Bei einer Niere von einem Lebendspender sind wegen der erforderlichen Schonung der Spendergefäße keine Patches vorhanden. Daher sind die Transplantatgefäße im Vergleich zur Leichennierenspende etwas kürzer.

Der Hautschnitt erfolgt pararektal in einer bogenförmigen Schnittführung. Die Schnittlänge verläuft meist von der Symphyse bis zum Bauchnabel. Entsprechend ihres Faserverlaufs werden im folgenden die schrägen Bauchmuskeln in der Reihenfolge, Musculus obliquus externus, Musculus obliquus internus und Musculus transversus abdominis durchtrennt. Mit der Durchtrennung der Fascia transversalis wird der Extraperitonealraum eröffnet. Durch Abdrängen des Peritonealsacks nach kranial und medial wird der für die Präparation nötige Platz an Harnblase und Iliakalgefäßen geschaffen. Die Arteria iliaca externa und Arteria iliaca interna werden aufgesucht und auf ihren Zustand untersucht. Aufgrund des Gefäßzustandes wird entschieden ob die Arteria iliaca externa oder die Arteria iliaca interna zu Anastomisierung mit der Nierenarterie herangezogen wird. Das zur Anastomisierung gewünschte Gefäß wird entsprechend dargestellt. Vor der Anastomisierung der Arterien erfolgt jedoch erst die Venenanastomisierung. Daher wird im Anschluss der Arterienprüfung die Vena iliaca externa aufgesucht und vorsichtig mobilisiert. Eine für die Venenanastomisierung geeignete Position wird aufgesucht. Die Vene wird proximal und distal dieser Stelle abgeklemmt. Die Niere, die noch in sterilen Tüchern eingewickelt ist, wird während der Gefäßanastomisierungen durchgehend gekühlt. Es folgt die End- zu Seit-Anastomose der Vena renalis mit der Vena iliaca externa. Nach Dichtigkeitsprüfung der Venenanastomose erfolgt die Arterienanastomose.

Wird die Arteria iliaca externa zur Anastomisierung gewählt wird eine geeignete Stelle auf der Arterie ausgesucht und wie bei der Vene proximal und distal abgeklemmt. Handelt es sich um eine Leichenniere wird der Aortenpatch der Nierenarterie entsprechend zugeschnitten. Die Anastomisierung mit der Arteria renalis wird durch eine End- zu Seit-Anastomisierung vorgenommen.

Wird die Arteria iliaca interna zur Anastomisierung gewählt, muss eine ausreichende Kollateralisation mit der kontralateralen Arteria iliaca interna gesichert sein. Nach der Anastomisierung der Arterien erfolgt ebenfalls eine Dichtigkeitsprüfung. Bei entsprechender Dichtigkeit kann durch Entfernen der Klemmen die Perfusion der Niere durch den Körperkreislauf freigegeben werden. Dabei werden zuerst die Klemmen an der Vene, im Anschluss daran die Klemmen an der Arterie entfernt. Bei gutem Verlauf beginnt die Niere schon intraoperativ Harn zu produzieren und man kann einige Harntröpfchen aus dem noch nicht anastomisierten Ureter tropfen sehen. Die Spenderniere wird nun in die Fossa iliaca eingepasst und so positioniert das ein optimaler Blutfluss möglich ist.

Der nächste operative Schritt ist der Anschluss des Ureters an die Harnblase. Es stehen verschiedenste Möglichkeiten der antirefluxiven Implantation der Harnleiter zur Verfügung. Meist wird eine extravasikale Anastomisierungstechnik gewählt. Die Operation wird durch den Wundverschluss abgeschlossen.

Die Operationstechniken von Nierentransplantationen bei kindlichen Empfängern unter einem Körpergewicht von 20kg müssen modifiziert werden. Es ist wichtig bei den Kindern ausreichend große Gefäße für die Anastomisierung zu wählen, damit eine ausreichende Nierenperfusion gewährleistet ist. Bei kleineren Empfängern müssen eventuell die Aorta abdominalis und Vena cava inferior zur Anastomisierung gewählt werden, da nur so eine ausreichende Nierenperfusion ermöglicht werden kann. Intraoperativ muss außerdem besonders bei kleinen Kindern auf einen ausreichenden Hydratationszustand und systemischen Blutdruck geachtet werden, weil nach Freigabe der Transplantatgefäße an den Körperkreislauf ein relativ großer Teil des Herzzeitvolumens durch die transplantierte Niere aufgenommen wird. Nur bei einem hochnormalen intravasalem Blutvolumen und Blutdruck kann eine adäquate Nierenperfusion gewährleistet werden [14, 62].

## **2 Problemstellung**

Ende des Jahres 2001, dem Stichtag dieser Arbeit, bestanden in der pädiatrischen Nephrologie des Universitätsklinikums Münster nahezu 25 Jahre Erfahrung mit Nierentransplantationen bei Kindern. Insgesamt gibt es nur wenige deutsche Zentren die auf solch eine Langzeiterfahrung mit Dialyse und Transplantation bei Kindern zurückblicken können.

Diese Arbeit soll die Entwicklungen in Münster, die sich seit der ersten Nierentransplantation bei einem Kind vollzogen haben, darstellen. Innerhalb des Beobachtungszeitraumes von 25 Jahren haben sich viele Veränderungen in Bezug auf die Therapie ereignet. So wurden zum Beispiel neuere Immunsuppressiva entwickelt oder die Verfahren der Spenderauswahl verbessert. Der Einfluss dieser Veränderungen wurde auf ihrem Erfolg für die Nierentransplantation untersucht. Weiterhin wurden die Entwicklungen am Zentrum Münster den allgemeinen Entwicklungen bei Nierentransplantationen gegenübergestellt und eventuell vorhandene zentrumsspezifische Besonderheiten aufgezeigt. Schlussendlich wurde überprüft ob die Ergebnisse der pädiatrischen Nephrologie Münster mit den international erzielten Ergebnissen nach Nierentransplantation vergleichbar sind.

Innerhalb des Beobachtungszeitraumes sind viele ehemals kindliche Patienten zu jungen Erwachsenen herangereift, die nun in den verschiedensten nephrologischen Zentren weiterbehandelt werden. Ein Ziel dieser Arbeit war es, diese Patienten aufzufinden, um so Langzeitergebnisse nach Nierentransplantation im Kindesalter zu gewinnen.

Bei der Erhebung der Langzeitergebnisse wurden nicht nur medizinischen Daten wie Überlebensraten, Funktionsraten, Abstoßungskrisen erhoben, sondern auch die soziale Rehabilitation wurde beleuchtet. So wurde folgenden Fragen nachgegangen: Welchen Bildungsstand konnten die nierentransplantierten Kinder erreichen? Sind die Patienten voll berufsfähig? Haben die Patienten einen Lebenspartner gefunden? Konnten sie sich vom Elternhaus lösen? Haben die Patienten eigene Kinder?

### ***3 Patienten und Methode***

#### ***3.1 Beschreibung des Patientengutes***

Im Zeitraum vom 4.9.1976 bis 30.11.2000 wurden in der pädiatrischen Nephrologie der Universitätsklinik Münster bei 89 Patienten Erstnierentransplantationen durchgeführt. Die Ersttransplantationen wurden bei den Patienten im Alter von 2,33 bis 19,71 Jahren durchgeführt. Während der Behandlungszeit in der Kinderneurologie wurde in diesem Patientengut 8 Zweittransplantationen und 2 Dritttransplantationen durchgeführt. Bei einer Patientin (JN/Fall 61) wurde ohne vorherige Dialyse eine sog. präemptive Transplantation durchgeführt. Ein Patient (KE/Fall 92) wurde kombiniert nieren- und lebertransplantiert.

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über das Patientengut.

Tabelle 1: Patientenübersicht (Bedeutung der Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis)

Fall	Kürzel	Ge.	Diagnose	Dialyse Beginn	Dialyse- zeit (a)	NTX Datum	Alter NTX(a)	Sp.	Endergebnis 31.12.2001
1	BH	m	Nephronophthise	21.12.74	1,70	04.09.76	11,57	CD	verstorben
2	DC	w	primär maligne Nephrosklerose	09.01.76	1,20	21.03.77	7,29	CD	FU (4. NTX)
3(2)	DC	w	primär maligne Nephrosklerose	24.06.77	0,23	18.09.77	7,78	CD	FU (4. NTX)
4	TT	m	HUS	15.03.77	0,91	13.02.78	5,89	CD	FU (3. NTX)
5	HG	w	Nierenhypoplasie/dysplasie	06.09.74	3,54	22.03.78	12,03	CD	ZWE
6	SG	w	Nephrotisches Syndrom	25.04.76	2,04	11.05.78	10,71	CD	FU
7	BD	w	Vesikourethraler Reflux	09.07.73	5,44	16.12.78	16,51	CD	FU (2. NTX)
8	MS	w	Cystinose	23.11.78	0,97	12.11.79	14,76	CD	FU
9(2)	BH	m	Nephronophthise	28.12.77	1,95	11.12.79	14,84	CD	verstorben
10	FM	w	Nierenhypoplasie/dysplasie	09.08.76	3,44	17.01.80	15,41	CD	Dialyse (2. NTX)
11	HS	m	Zystennieren	17.07.79	1,17	18.09.80	15,31	CD	FU
12	RJ	m	Nephrotisches Syndrom	26.02.80	0,62	08.10.80	8,29	CD	Verstorben
13	PM	m	Nierenhypoplasie/dysplasie	21.12.76	3,86	31.10.80	12,98	CD	FU (2. NTX)
14	FD	m	Alport Syndrom	03.05.80	1,11	12.06.81	14,89	CD	FU
15	GM	m	Nierendysplasie	03.06.80	1,66	29.01.82	14,17	CD	FU (2. NTX)
16	AN	w	nephrotisches Syndrom	28.10.81	0,39	17.03.82	3,42	CD	FU (3. NTX)
17	WR	m	Nephronophthise	30.01.81	1,24	28.04.82	15,14	CD	Dialyse (2. NTX)
18	HF	m	obstruktive Uropathie	14.06.80	1,96	28.05.82	17,93	CD	FU
19	BZ	m	Nierenhypoplasie/dysplasie	01.01.81	1,58	31.07.82	12,21	CD	Verstorben
20	RA	m	primär maligne Nephrosklerose	02.11.77	4,78	13.08.82	17,48	CD	FU
21	KM	w	Refluxnephropathie	05.12.75	6,75	06.09.82	16,48	CD	Dialyse (2. NTX)
22	HD	m	Hydronephrose/Megaureter	09.01.80	2,69	19.09.82	17,30	CD	Verstorben
23	HC	w	Zystennieren	19.04.82	0,50	18.10.82	10,53	CD	FU (3. NTX)

24	RS	m	HUS	01.02.82	0,73	23.10.82	11,91	CD	FU (2. NTX)
25	WH	m	Cystinose	01.09.80	2,19	11.11.82	14,81	CD	verstorben
26(3)	BH	m	Nephronophthise	13.12.79	2,92	13.11.82	17,76	CD	verstorben
27	KJ	m	Nierendysplasie	17.03.81	2,51	20.09.83	13,66	CD	FU
28	BF	w	HUS	04.07.81	2,74	01.04.84	17,51	CD	Dialyse (2. NTX)
29	BC	w	Nierenhypoplasie/dysplasie	01.10.82	1,63	19.05.84	11,50	CD	FU (2. NTX)
30	AO	m	Mesangioproliferative GN	18.11.76	7,56	08.06.84	13,99	CD	Dialyse (2. NTX)
31(2)	TT	m	HUS	19.11.82	1,87	02.10.84	12,52	CD	FU (3. NTX)
32	BA	m	HUS	30.10.81	2,99	27.10.84	13,34	CD	verstorben
33(2)	RJ	m	Nephrotisches Syndrom	01.05.82	2,59	03.12.84	12,45	CD	verstorben
34	AD	w	FSGS	11.11.83	1,09	15.12.84	12,04	CD	Dialyse (2. NTX)
35(2)	AN	w	nephrotisches Syndrom	06.09.82	2,51	09.03.85	6,39	CD	FU (3. NTX)
36	IE	w	Schrumpfnieren	23.12.82	3,11	02.02.86	10,86	CD	Dialyse (3. NTX)
37	HA	w	HUS	03.01.84	2,10	08.02.86	9,22	CD	FU (2. NTX)
38	WB	w	subtotale Nierenrindennekrose	01.09.84	1,71	15.05.86	16,68	CD	FU (2. NTX)
39	SK	w	interstitielle Nephritis	20.01.84	2,44	27.06.86	17,81	CD	FU (2. NTX)
40	AF	m	Nephronophthise	01.06.85	1,24	29.08.86	3,61	CD	FU (2. NTX)
41	DU	w	FSGS	31.03.83	3,72	18.12.86	16,48	CD	FU (3. NTX)
42	WS	m	Nephronophthise	11.10.84	2,37	24.02.87	6,56	CD	FU
43	BB	m	Zystennieren	01.01.86	1,36	11.05.87	5,99	CD	Dialyse
44	WA	m	obstruktive Uropathie	11.11.85	1,63	26.06.87	19,71	CD	FU (2. NTX)
45	HE	m	Nierenhypoplasie/dysplasie	29.08.86	0,94	08.08.87	6,20	CD	Dialyse
46	AA	m	Oxalose	01.01.87	0,72	20.09.87	14,28	CD	verstorben
47	KK	w	nephrotisches Syndrom	22.08.85	2,29	08.12.87	7,73	CD	FU
48	RM	m	HUS	31.12.86	1,13	17.02.88	9,71	CD	Dialyse (2. NTX)
49	FN	w	HUS	07.05.87	1,74	05.02.89	14,46	CD	FU (2. NTX)
50	PT	w	Cystinose	16.10.86	2,33	16.02.89	9,10	CD	verstorben
51	EB	m	Familiäres Mittelmeerfieber	16.10.86	2,57	12.05.89	18,13	CD	FU
52(2)	FN	w	HUS	14.02.89	0,54	30.08.89	15,03	CD	FU (2. NTX)
53(2)	IE	w	Schrumpfnieren	09.02.88	1,59	12.09.89	14,48	CD	Dialyse (3. NTX)
54	DS	w	Refluxnephropathie	24.05.88	1,60	30.12.89	17,83	CD	FU (2. NTX)
55	CJ	m	Oligomeganephronie	01.11.88	1,43	07.04.90	14,61	CD	FU (2. NTX)
56	KD	m	Nierenhypoplasie/dysplasie	11.07.88	1,76	14.04.90	2,68	CD	FU
57	PB	m	Hydronephrose/Megaureter	25.05.88	2,03	06.06.90	18,01	CD	verstorben
58	WG	w	Cystinose	21.08.89	0,89	12.07.90	11,30	CD	verstorben
59	KN	w	Morbus Still	23.12.87	2,76	25.09.90	14,52	CD	Dialyse (2. NTX)
60(3)	DC	w	primär maligne Nephrosklerose	01.07.83	7,68	07.03.91	21,25	CD	FU (4. NTX)
61	JN	w	interstitielle Nephritis			27.05.91	7,64	LD	FU
62	TP	m	Nierenhypoplasie/dysplasie	01.08.90	1,52	09.02.92	4,44	CD	FU
63	FI	m	Nephrotisches Syndrom	19.12.89	2,23	10.03.92	4,90	CD	FU
64	BM	m	Nierenhypoplasie/dysplasie	01.01.92	0,47	20.06.92	2,88	CD	FU
65	HB	w	Fehlbildung	01.08.90	1,98	24.07.92	7,27	CD	FU
66	AG	m	Nephronophthise	18.06.90	2,65	12.02.93	19,17	CD	FU
67	KS	w	nephrotisches Syndrom	01.05.92	0,88	18.03.93	4,15	CD	Dialyse
68	GA	m	Vesikourethraler Reflux	16.04.92	1,21	02.07.93	7,09	CD	FU
69	NS	m	FSGS	01.11.91	2,42	03.04.94	18,36	CD	Dialyse
70	KH	w	Rapid progressive GN	21.08.92	2,11	30.09.94	15,75	CD	FU

71	KB	w	nephrotisches Syndrom	01.04.93	1,61	10.11.94	8,19	CD	FU
72	KT	m	Nierendysplasie	01.01.95	0,32	27.04.95	14,29	LD	FU
73	AY	w	Nierenhypoplasie/dysplasie	01.07.94	1,49	29.12.95	10,10	CD	FU
74	GS	m	Nephronophthise	22.10.94	1,51	27.04.96	14,94	CD	FU
75	BL	m	HUS	01.04.96	0,37	14.08.96	16,04	LD	FU
76	GC	m	Nephronophthise	01.09.96	0,07	25.09.96	10,01	LD	FU
77	KA	m	Megacystis-Megaureter-Syndrom	01.01.95	1,77	08.10.96	7,66	CD	FU
78	FS	w	Nephrotisches Syndrom	08.05.95	1,62	20.12.96	14,77	CD	Dialyse
79	SB	m	Morbus Still	30.03.94	2,91	27.02.97	11,91	CD	Dialyse
80	LA	m	Nephronophthise	01.01.97	0,85	06.11.97	8,44	CD	FU
81	IH	w	Denys-Drash-Syndrom	24.01.96	1,93	30.12.97	2,50	CD	FU
82	KC	m	Cystinose	01.06.97	0,66	27.01.98	12,60	CD	FU
83	HM	m	Nierenhypoplasie/dysplasie	17.09.97	0,80	06.07.98	15,08	CD	FU
84	DI	m	FSGS	20.02.97	1,61	01.10.98	7,44	CD	FU
85	BJ	m	FSGS	01.08.89	9,43	04.01.99	11,66	CD	FU
86	SA	m	Rapid progressive GN	01.08.90	8,43	04.01.99	12,93	CD	FU
87	SJ	m	Nephrotisches Syndrom	01.12.97	1,12	14.01.99	10,69	LD	FU
88	DD	w	Nierenhypoplasie/dysplasie	01.04.98	1,03	13.04.99	8,34	CD	FU
89	DM	m	Nierenhypoplasie/dysplasie	01.08.97	1,72	21.04.99	2,76	CD	FU
90	TB	w	nephrotisches Syndrom	01.08.99	0,18	05.10.99	2,33	CD	FU
91	GB	m	Nephronophthise	01.04.99	0,62	15.11.99	13,36	CD	FU
92	KE	m	Zystennieren	01.12.97	2,11	12.01.00	18,74	CD	FU
93	AP	m	Nephrotisches Syndrom	01.03.98	2,19	09.05.00	14,01	CD	FU
94	GK	w	Nephronophthise	03.02.99	1,33	30.05.00	13,03	LD	FU
95	HH	m	HUS	01.03.99	1,33	30.06.00	10,17	CD	FU
96(2)	AF	m	Nephronophthise	27.04.00	0,38	13.09.00	17,65	LD	FU (2. NTX)
97	KG	m	Nephronophthise	01.04.98	2,53	13.10.00	14,78	CD	FU
98	MA	m	Nephrokalzinose	14.01.00	0,79	28.10.00	5,81	CD	FU
99	BG	m	Komplexe Fehlbildung	01.10.97	3,16	30.11.00	15,31	CD	FU

### 3.2 Studienmethodik

Alle Patienten, die im Zeitraum vom 4.9.1976 bis zum 31.12.2000 während ihrer Behandlung in der pädiatrischen Nephrologie der Universitätsklinik Münster transplantiert worden sind sollten einer retrospektiven Studie unterzogen. Zur Datenerhebung wurden die Krankenblätter und Ambulanzakten herangezogen. Dabei mussten 3 transplantierte Patienten aufgrund unzureichender Datenlage von der Studie ausgeschlossen werden. Somit wurden Daten von 89 Patienten erhoben, bei denen 99 Nierentransplantationen durchgeführt worden sind.

Das Schicksal der Patienten wurde bis zum 31.12.2001 weiter verfolgt. Somit ergibt sich bis zum Stichtag eine Mindestbeobachtungszeit von einem Jahr nach Transplantation.

Bei der Aktendurchsicht wurden folgende Parameter erfasst:

- Patientenalter und Geschlecht
- Grunderkrankung
- Anzahl der Transplantationen
- Dialyseart und Dialysedauer vor der Transplantation
- Transplantationszeitpunkt und transplantierendes Zentrum
- Spendeart
- Spenderalter und Geschlecht
- Körperhöhe und Gewicht des Patienten zur Transplantation
- Bei Nierenspenden von Verstorbenen: Todesursache des Spenders
- HLA-A-, HLA-B- und HLA-DR-Mismatches
- Blutgruppe von Spender und Empfänger
- Kalte Ischämiezeit
- Immunsuppressive Therapie
- Funktionsaufnahme des Transplantates nach Transplantation
- Akute Abstoßungskrisen innerhalb des ersten Jahres nach Transplantation
- Funktionsverlust des Transplantates
- Verstorbene Patienten mit Todesursache
- Aktuelle Situation von Patient und Transplantat zum Stichtag (31.12.2001)

Nach der Durchsicht der Akten sollten die Patienten, die sich nicht mehr in der Behandlung der Kindernephrologie Münster befanden, aufgefunden werden und nach ihrem weiteren medizinischen, beruflichen und sozialen Entwicklung befragt werden. Es stellte sich mitunter als schwierig dar, die Patienten zu ermitteln, da sich in dem Beobachtungszeitraum von 25 Jahren viele Patienten mehrere Wohnortswechsel vorgenommen haben oder aber zum Beispiel ihren Namen durch Heirat geändert haben. Zur Ermittlung des aktuellen Aufenthaltsortes der Patienten wurden mehrere Quellen herangezogen. Zuerst wurden die in den Krankenblättern vorhandenen Adressen erfasst. Diese Adressen wurden mit den Adressen der Transplantationszentrale Münster verglichen, die alle in Münster in transplantierten Patienten verwaltet. In der Transplantationszentrale sind auch etwaige Namensänderungen der Patienten erfasst

worden. Weitere Adressen konnten durch Mitarbeiter der Kindernephrologie, welche noch mit einigen ehemaligen Patienten in Kontakt stehen, ermittelt werden.

Nach Adressenermittlung wurde den Patienten im Dezember 2002 ein Fragebogen zugesandt. Patienten, die bis zum April 2003 noch nicht geantwortet hatten, wurden nochmals angeschrieben. Der standardisierte Fragebogen erfragte folgende Parameter:

- Anzahl der Nierentransplantationen
- Zustand der transplantierten Niere und aktuelles Kreatinin
- Aktuelle Immunsuppression
- Bei Transplantatverlust Zeitpunkt der erneuten Dialysepflicht und Dialyseart
- Erreichter Schulabschluss
- Berufsausbildung
- Aktuell ausgeübter Beruf
- Arbeitsverhältnis
- Familienstand
- Anzahl der Kinder
- Wohnverhältnis unterteilt in alleine/ mit Partner und bei Eltern

Insgesamt wurden bei dem Patientengut 127 Transplantationen durchgeführt, davon wurden 28 Transplantationen nach der Behandlungszeit in der pädiatrischen Nephrologie Münster durchgeführt. Zur Berechnung von Überlebenszeiten wurden nur die während der Behandlungszeit in der Kindernephrologie durchgeführten Transplantationen herangezogen, da nur zu diesen Transplantationen ausreichend Daten gewonnen werden konnten. Während der kindernephrologischen Betreuung in Münster wurden 99 Nierentransplantationen (incl. Zweit- und Dritttransplantationen) durchgeführt. Bei Patienten, die nicht auf den Fragebogen geantwortet haben, wurde der aktuelle Patientenstatus als auch der Funktionszustand des Nierentransplantates bei der Transplantationszentrale Münster erfragt.

### **3.3 Statistik**

In der vorliegenden Studie wurden oft Vergleiche von Überlebenszeiten durchgeführt. Dabei wurden die Überlebenszeiten nach der Kaplan-Meier-Methode berechnet. Mit dieser Methode wird die Überlebensrate  $S(t)$  geschätzt.  $S(t)$  ist der Anteil der Beobachtungseinheiten, die den Zeitpunkt  $t$  überleben. Dabei berücksichtigt die Kaplan-Meier-Methode die Information aller Beobachtungseinheiten so lange, wie diese beobachtet worden sind. Zur Veranschaulichung werden die Daten graphisch dargestellt. Die Überlebenszeitkurven geben dabei an, nach welcher Zeit noch welcher Anteil der beobachteten Patienten am Leben war. Dabei ist zu beachten, dass nicht alle Patienten über die gesamte Dauer beobachtet worden sind. Also berücksichtigt die Methode nach Kaplan-Meier die Informationen der Patienten nur so lange, wie diese beobachtet worden sind. Man spricht von zensierten Überlebenszeiten, wenn das Endereignis (z.B. die Transplantatabstoßung) noch nicht für alle Individuen eingetreten ist.

Wurden zwei Überlebenszeiten verglichen, wurde der Logranktest oder der Breslow-Test verwandt. Dabei wurde der Logrank-Test bei sich nicht überschneidenden Überlebenskurven benutzt. Überschneiden sich die Überlebenskurven, so ist der Logrank-Test nicht geeignet. In diesem Fall wurde der Breslow-Test verwendet.

Als Signifikanzniveau für die verwandten statistischen Tests wurde  $p < 0,05$  festgelegt. Die Daten wurden mit dem Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft Excel erfasst. Die statistische Auswertung erfolgte mit SPSS für Windows Version 11.5.1.

## **4 Ergebnisse**

### ***4.1 Patienten***

Im Erfassungszeitraum vom 04.09.1976 bis zum 31.12.2000 erhielten 89 Patienten 127 Transplantate. 99 Transplantationen wurden bei den Kindern während der Behandlung durch die Kindernephrologie Münster durchgeführt. Die weiteren 28 Transplantationen wurden bei den Patienten im Erwachsenenalter, also nicht mehr während des Behandlungszeitraums durch die Kindernephrologie Münster, durchgeführt. Die Transplantationsergebnisse dieser 28 Transplantationen konnten nicht immer vollständig erfasst werden. Daher beschränkt sich diese Arbeit überwiegend auf die Auswertung der Transplantationen die durch die Kindernephrologie Münster betreut wurden (n=99).

Die erste Dialyse bei den in der Untersuchung erfassten Patienten wurde am 9.7.1973 durchgeführt. Am 4.9.1976 wurde der erste Patient transplantiert. Zu dieser Zeit war das Transplantationszentrum Münster noch im Aufbau begriffen, so dass in der chirurgischen Klinik Münster noch keine Transplantationen bei pädiatrischen Patienten durchgeführt wurden. Daher wurden Nierentransplantationen bei den pädiatrischen Patienten bis zum Juli 1981 ausschließlich an der chirurgischen Klinik des Universitätsklinikums Essen vorgenommen (n=18).

Tabelle 2: Patientenübersicht

<b>Anzahl der Kinder</b>	89
<i>männlich/weiblich</i>	55/34
<i>Alter bei Erstdialyse in Jahren (Median)</i>	10,19 (Min. 0,57; Max. 18,08)
<i>Alter bei Ersttransplantation in Jahren (Median)</i>	12,21 (Min. 2,33, Max. 19,7)
<b>Gesamt-Transplantationen</b>	127
<b>(inkl. TX´s im Erwachsenenalter)</b>	
<i>Zweittransplantationen</i>	30
<i>Dritttransplantationen</i>	7
<i>Vierttransplantationen</i>	1
<b>Transplantationen innerhalb der Kindernephrologie</b>	99
<i>Ersttransplantationen</i>	89
<i>Zweittransplantationen</i>	8
<i>Dritttransplantationen</i>	2
<i>davon Leichennierentransplantationen</i>	92
<i>Lebendspenden</i>	7

## ***4.2 Ursachen der terminalen Niereninsuffizienz***

Die Grunderkrankungen der Patienten lassen sich zu 66 Prozent kongenitalen sowie hereditären Erkrankungen und zu 34 Prozent erworbenen Erkrankungen zuordnen.

Die häufigsten kongenitalen und hereditären Erkrankungen stellen Fehlbildungen im Sinne von Uropathien (11%) und Nierenhypo-/dysplasien (19%) mit insgesamt 30 Prozent dar. Es folgen zystische Nierenerkrankungen wie Nephronophthise (12%) und Zystennieren (4%) mit 16 Prozent. Stoffwechselerkrankungen wie Zystinose und Oxalose stellen sieben Prozent der Grunderkrankungen.

Bei den erworbenen Erkrankungen stellen die erworbenen Glomerulonephritiden (7%) und das FSGS (6%) insgesamt 13 Prozent der Grunderkrankungen. Auf Rang zwei folgt das hämolytisch-urämische Syndrom mit zehn Prozent. Darauf folgen Systemerkrankungen mit sieben Prozent.

Es wurden zwei Arten zur graphischen Darstellung der Grunderkrankungen gewählt. Abbildung 1 stellt die Aufteilung der Grunderkrankungen unter pädiatrischen Gesichtspunkten dar. Dabei wurden die Grunderkrankungen nach histologischen Gesichtspunkten sortiert. Eine genaue Differenzierung ist Tabelle 3 angegeben. Bei Abbildung 2 wurde eine Einteilung der Grunderkrankungen nach internistischen Gesichtspunkten vorgenommen, daher zeigen sich im Vergleich zur Abbildung 1 veränderte prozentuale Verhältnisse. Außerdem erfolgte die Einteilung der Grunderkrankungen nach klinischen Aspekten und nicht wie bei Abbildung 1 unter histologischen Gesichtspunkten. Die Diagnosengruppierung erfolgte nach dem Diagnoseschlüssel des Quasi-Niere-Berichtes 2000/2001 [20]. Abbildung 3 stellt zum Vergleich die Diagnosenverteilung aller sich in Deutschland zum Jahre 2000 in Nierenersatztherapie befindlichen Patienten dar (Quelle Quasi-Niere-Bericht 2000).

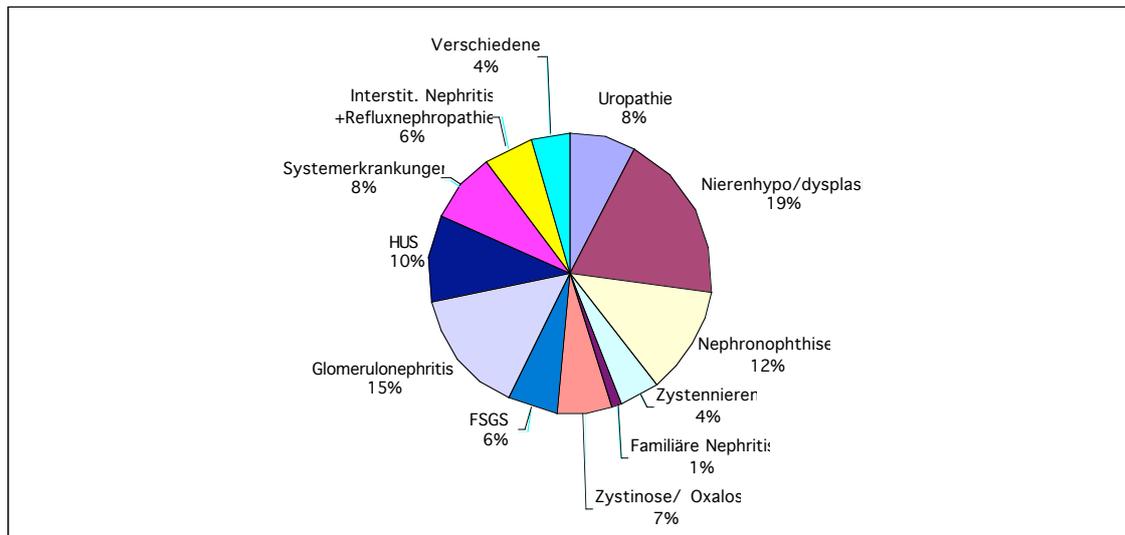


Abbildung 1: Diagnosenverteilung der nierentransplantierten Kinder der Kindernephrologie Münster. Die Gruppierung erfolgte nach pädiatrischen Gesichtspunkten. Darstellung in Anlehnung an QuaSi-Niere Bericht 2000 [20]

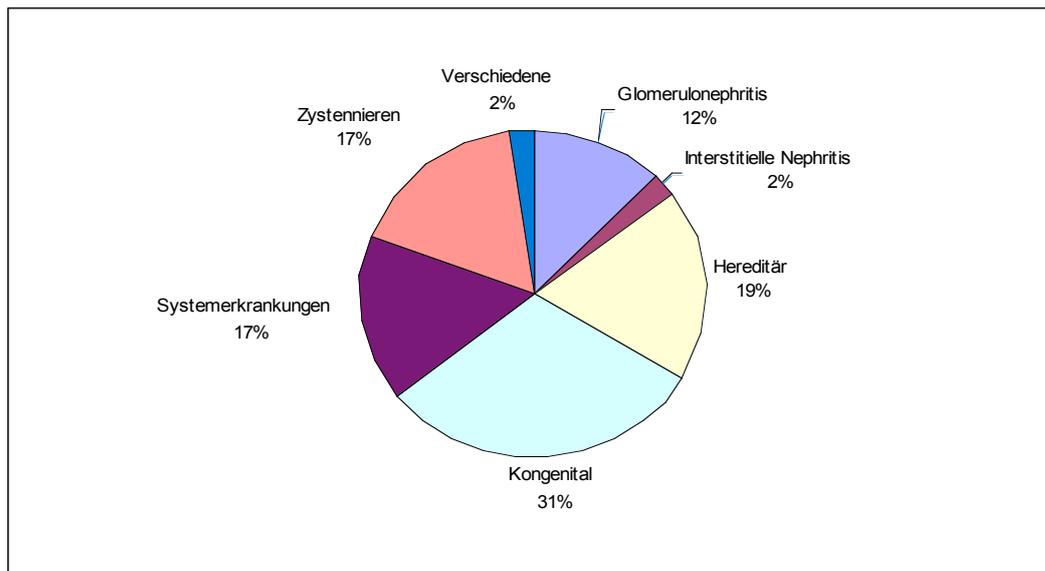


Abbildung 2: Diagnosenverteilung der nierentransplantierten Kinder der pädiatrischen Nephrologie Münster gruppiert in Anlehnung an die internistische Betrachtungsweise des QuaSi-Niere Berichtes 2000 [20]

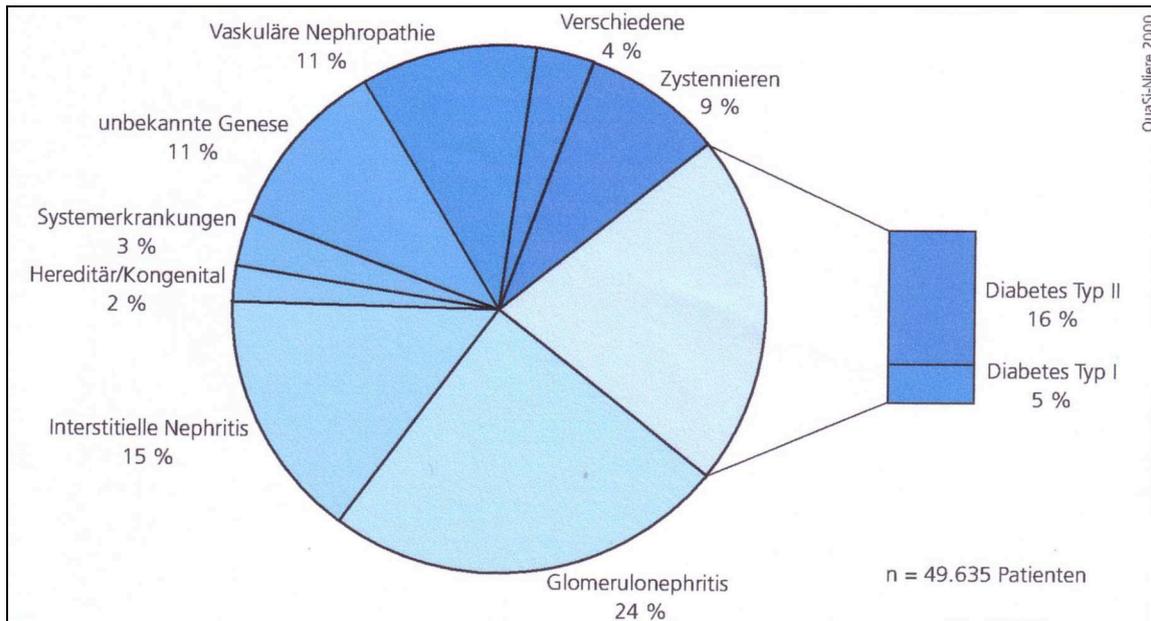


Abbildung 3: Diagnoseverteilung der Patienten bei Therapiebeginn (Inzidenz) im Jahre 2000 nach Quasi-Niere-Bericht 2000. (Patientenkollektiv: alle deutschen terminal niereninsuffizienten Patienten; alle Altersklassen) [20]

Tabelle 3: Darstellung der Grunderkrankungen (Die angeborenen/hereditären sowie erworbenen Grunderkrankungen wurden in dieser Tabelle nach histologischen Gesichtspunkten sortiert.)

<b>Grunderkrankung</b>		<b>Anzahl</b>
<b>Nierenhypo-/dysplasie</b>		<b>17 (19%)</b>
	Nierenhypo-/dysplasie (hereditär)	14
	Oligomeganephronie	1
	Kaudales Regressionssyndrom mit Nierenagenesie	1
	Nierendysplasie bei familiärer Retinopathie (hereditär)	1
<b>Glomerulonephritis</b>		<b>13 (15%)</b>
	Kongenital nephrotisches Syndrom	6
	Mesangioproliferative Glomerulopathie	2
	Nephrotisches Syndrom	2
	Membranoproliferative Glomerulonephritis	1
	Rapid progressive Glomerulonephritis	1
	GN mit diffuser mesangialer Sklerose (French-Type)	1
<b>Nephronophthise</b>		<b>11 (12%)</b>
<b>HUS</b>		<b>9 (10%)</b>
<b>Systemerkrankungen</b>		<b>7 (8%)</b>
	Primär maligne Nephrosklerose	2
	Morbus Still	2
	Purpura-Schönlein-Hennoch mit mesangioproliferativer GN	1
	Purpura-Schönlein-Hennoch mit RPGN	1
	Familiäres Mittelmeerfieber (hereditär)	1
<b>Uropathie</b>		<b>7 (8%)</b>
	Vesiko-Ureteraler Reflux	4
	Obstruktive Uropathie	2
	Komplexe anourogenitale Fehlbildung	1
<b>Zystinose/ Oxalose</b>		<b>6 (7%)</b>
	Zystinose	5
	Oxalose	1
<b>FSGS</b>		<b>5 (6%)</b>
<b>Interstitielle Nephritis und Refluxnephropathie</b>		<b>5 (6%)</b>
	Hydronephrose/Megaureter (kongenital)	2
	Interstitielle Nephritis	2
	Megacystis-Megaureter-Syndrom (kongenital)	1
<b>Zystennieren</b>		<b>4 (4%)</b>
	Infantile Zystennieren	3
	Polyzystische Nephropathie mit biliärer Dysgenese	1
<b>Familiäre Nephritis</b>	Alport Syndrom	<b>1 (1%)</b>
<b>Verschiedene</b>		<b>4 (4%)</b>
	Nephrocalcinose mit Magnesiumverlustnephropathie (hereditär)	1
	Denys-Drash-Syndrom (hereditär)	1
	Schockbedingte subtotale Nierenrindennekrose	1
	Schrumpfnieren	1

### 4.3 Dialysetherapie

#### 4.3.1 Übersicht

Im Oktober 1972 wurde in Münster mit dem Aufbau eines pädiatrisch-nephrologischen Funktionsbereiches begonnen. Zu dieser Zeit wurden auch die ersten Dialysebehandlungen durchgeführt. In der Anfangszeit wurden die Patienten ausschließlich mittels Hämodialyse dialysiert. Die erste Peritonealdialyse wurde im Juni 1980 durchgeführt. Insgesamt wurden 70 Patienten vor ihrer Ersttransplantation hämodialysiert. Elf Patienten wurden bis zur Erst-Transplantation mittels Peritonealdialyse behandelt. Bei sieben Patienten musste eine Umstellung von Peritonealdialyse auf Hämodialyse vorgenommen werden. Ursachen, die zur Umstellung zwangen, waren u.a. rezidivierende Peritonitiden oder aber eine mangelnde Effizienz der Peritonealdialyse. Bei einem Patienten war vor der Transplantation keine Dialyse notwendig, er wurde präemptiv transplantiert.

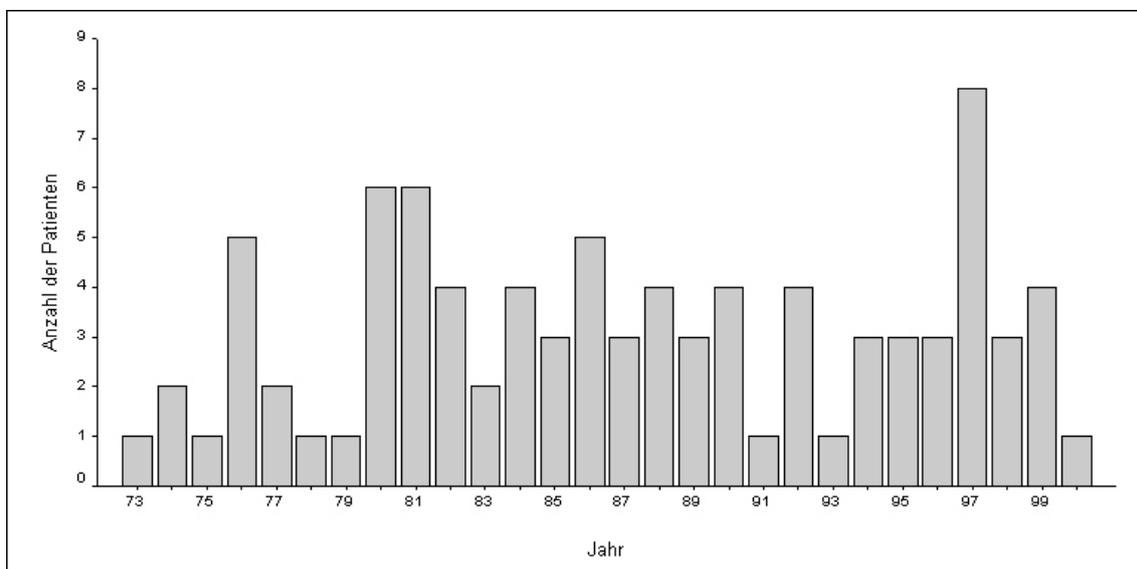


Abbildung 4: Darstellung der Erstdialysezugänge pro Jahr (n=88)

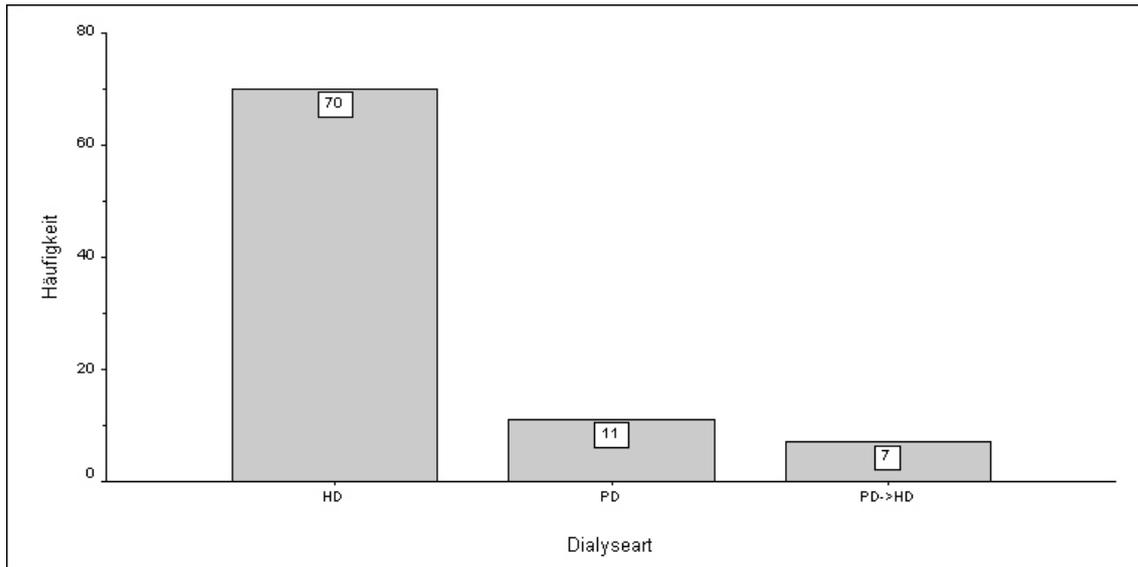


Abbildung 5: Dialyseart vor Ersttransplantation (n=88)

#### 4.3.2 Alter bei Dialysebeginn

Betrachtet man das gesamte Patientenkollektiv beträgt das mediane Patientenalter 10,19 Jahre. Der jüngste Patient war zur Erstdialyse 0,57 Jahre, der älteste Patient war 18,08 Jahre alt. Die folgenden zwei Abbildungen stellen das Alter zur Erstdialyse in Häufigkeitsverteilung sowie prozentualer Darstellung dar. Es wurden jeweils Gruppengrößen von fünf Jahren gebildet.

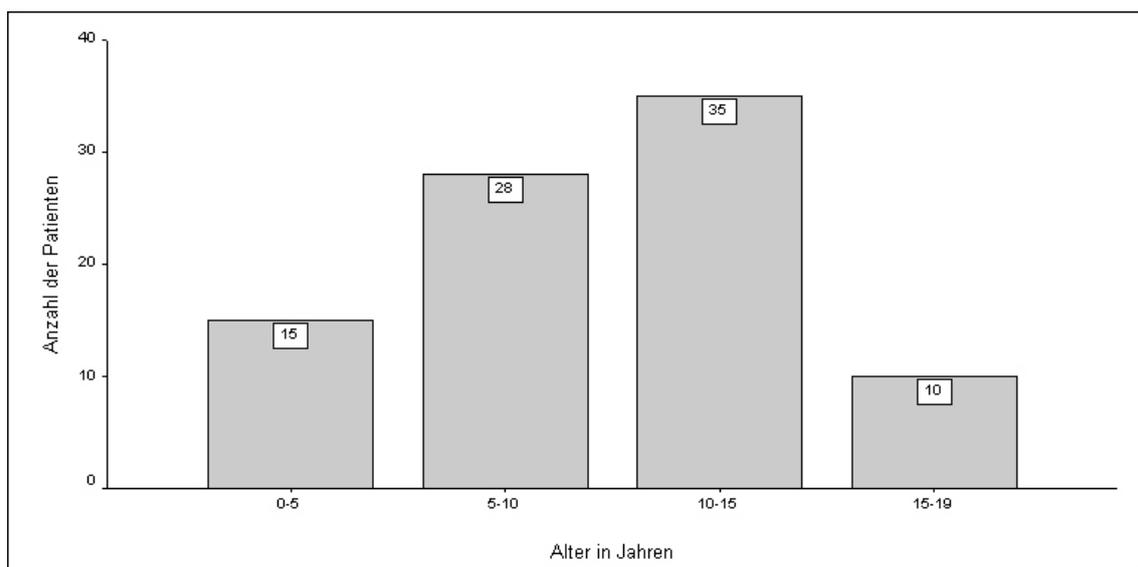


Abbildung 6: Alter der Patienten zur Erstdialyse (Häufigkeitsdarstellung; n=88)

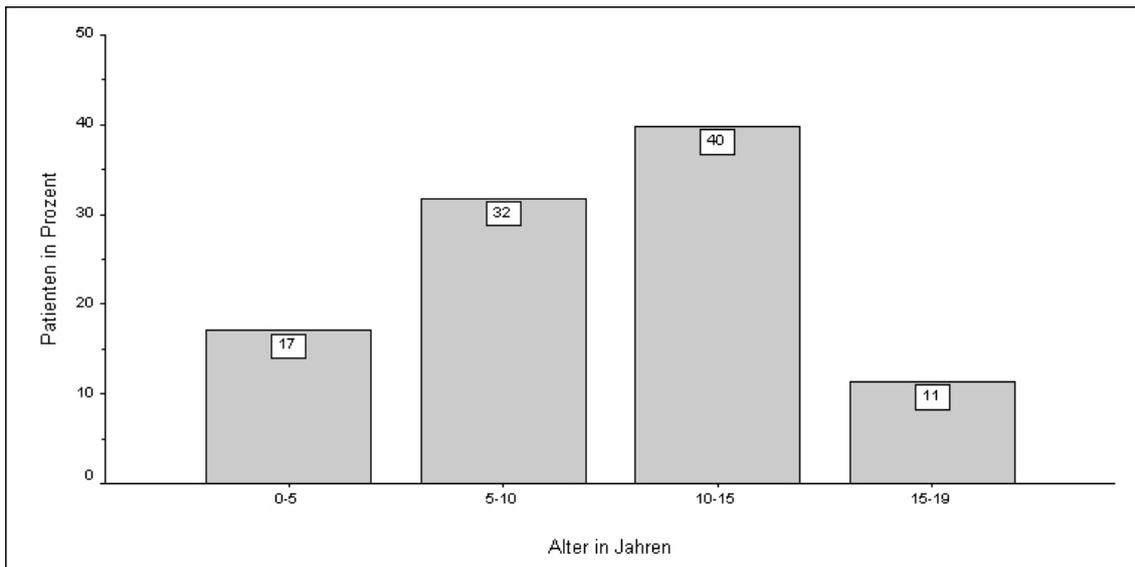


Abbildung 7: Alter der Patienten zur Erstdialyse (prozentuale Darstellung; n=88)

Insgesamt sind zum Zeitpunkt der Erstdialyse 51 Prozent der Patienten älter als zehn Jahre gewesen. Von den 49 Prozent der Patienten jünger als zehn Jahre sind 17 Prozent jünger als fünf Jahre.

Im Erfassungszeitraum haben sich bezüglich des Alters zur Erstdialyse jedoch Veränderungen vollzogen. Teilt man das Patientenkollektiv in eine Gruppe mit Erstdialyse bis 1982 und eine Gruppe mit Erstdialyse nach 1982, so zeigen sich deutliche Unterschiede bezüglich des Erstdialysealters v.a. bei den jungen Patienten in der Altersklasse bis fünf Jahren. Bis 1982 wurden nur zwei Patienten (entsprechend 7% der Gruppe) in der Altersklasse bis fünf Jahre erstdialysiert. In der Gruppe nach 1982 wurden 13 Patienten (entsprechend 22% der Gruppe) erstdialysiert. In der Patientengruppe bis 1982 waren 55 Prozent der Patienten zwischen 10-15 Jahre alt, nach 1982 lag der Prozentsatz bei 32.

Tabelle 4: Veränderungen des Patientenalters zur Erstdialyse im Erfassungszeitraum (n=88)

Anzahl der Patienten	0-5 Jahre	5-10 Jahre	10-15 Jahre	15-19 Jahre
<b>1973-1982</b>	2 (7%)	10 (34%)	16 (55%)	1 (3%)
<b>1983-2000</b>	13 (22%)	18 (31%)	19 (32%)	9 (15%)
<b>insgesamt</b>	15 (17%)	28 (32%)	35 (40%)	10 (11%)

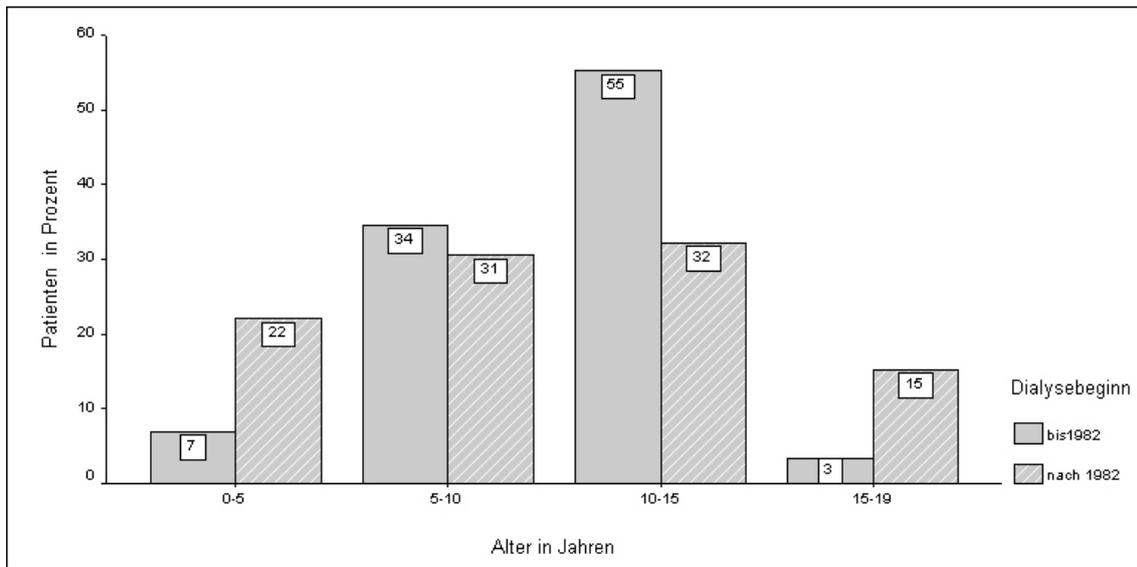


Abbildung 8: Patientenalter zur Erstdialyse unterteilt in Dialysebeginn bis 1982 bzw. nach 1982 (Angaben in Prozent; n=88)

#### 4.3.3 Dauer der Dialyseabhängigkeit bis zur Ersttransplantation

Bei 88 Ersttransplantationen wurde die Dialyседauer bis zur Transplantation erfasst. Ein Patient benötigte keine Dialyse vor der Transplantation, da er präemptiv transplantiert wurde. Eine Differenzierung nach den Dialyseverfahren wurde nicht vorgenommen. Im Median betrug die Dialysezeit 1,65 Jahre bis zur Transplantation. Die geringste Wartezeit betrug 24 Tage (GC). Die längste Zeit an der Dialyse bis zur Ersttransplantation betrug 9,43 Jahre (BJ). Insgesamt wurden 6 Patienten über 4 Jahre dialysiert, bevor sie transplantiert werden konnten.

Bei einer geschlechtsdifferenzierenden Analyse wurde eine mediane Wartezeit bei den weiblichen Patienten von 1,74 Jahren (Min. 64 Tage, Max. 6,75 Jahre) festgestellt. Die mediane präoperative Dialysezeit bei den männlichen Patienten betrug 1,61 Jahre (Min. 24 Tage, Max. 9,43 Jahre). Es ließ sich kein statistisch signifikanter Unterschied bei der Wartezeit an Dialyse bezüglich des Geschlechts feststellen.

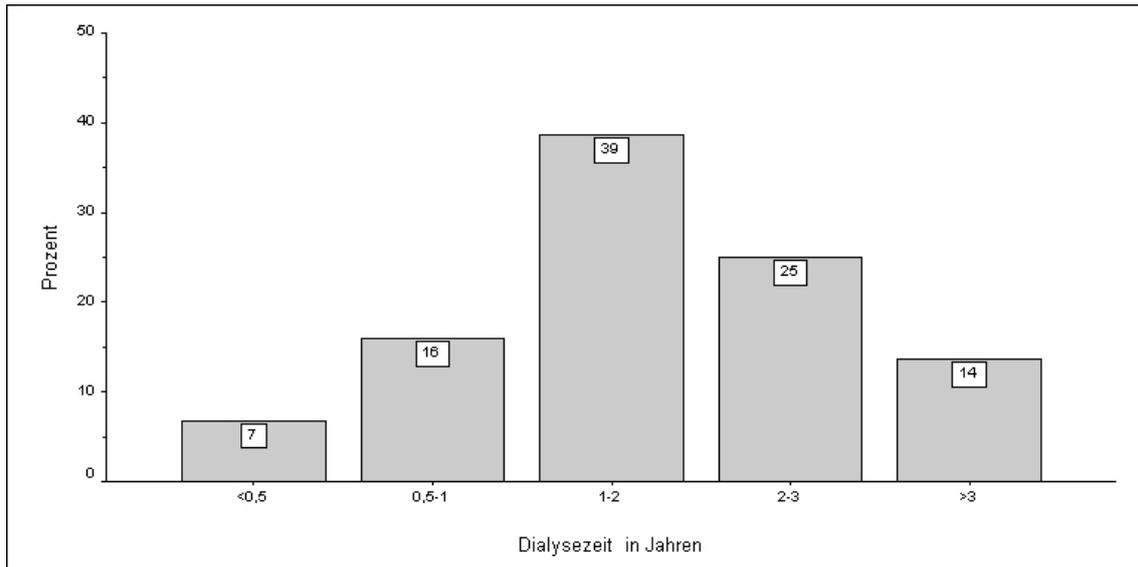


Abbildung 9: Darstellung des Zeitraums zwischen Dialyse und Ersttransplantation bei 88 Patienten (Angaben in Prozent)

Es wurde der prozentuale Anteil der Patienten ermittelt, die innerhalb eines bestimmten Zeitraumes an Dialyse ihr Ersttransplantat erhielten. Dabei zeigte sich, dass 23 Patienten innerhalb des ersten Dialysejahres transplantiert werden konnten. Somit erhielten 24 Prozent der Patienten innerhalb des ersten Dialysejahres ihr Transplantat. 62 Prozent der Patienten konnten innerhalb von zwei Jahren transplantiert werden.

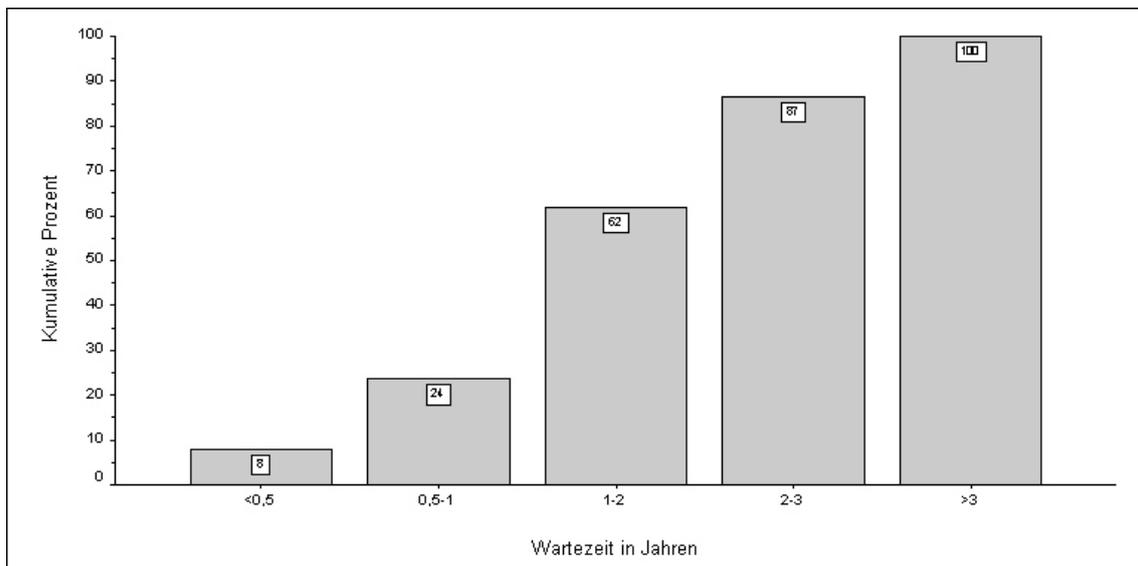


Abbildung 10: Prozentualer Anteil der Kinder, die innerhalb des angegebenen Zeitraumes ihr Ersttransplantat erhielten (n=88)

#### 4.4 Transplantation

Insgesamt wurden bei den Patienten 127 Transplantationen, inklusive der Transplantationen im Erwachsenenalter, durchgeführt. Dabei erfolgten 99 Transplantationen während der Behandlung in der pädiatrischen Nephrologie Münster. Es wurden bei 92 Patienten Nieren von Verstorbenen transplantiert. Ein Patient (KE) mit autosomal-rezessiver, polyzystischer Nephropathie mit biliärer Dysgenese bei Leberfibrose erhielt eine kombinierte Leber- und Nierentransplantation. Sieben Patienten erhielten Nieren von Lebendspendern. Bei allen Lebendtransplantationen handelte es sich um Verwandtennierenspenden durch die Eltern.

Die erste Transplantation wurde am 4.9.1976 beim Patienten BH durchgeführt. Die Transplantation erfolgte in der chirurgischen Klinik des Universitätsklinikums Essen. Insgesamt wurden 18 Transplantationen in Essen durchgeführt. Am 12.6.1981 wurde die erste Nierentransplantation bei einem Kind an der chirurgischen Klinik des Universitätsklinikums Münster durchgeführt. Bis zum Stichtag (31.12.2000) wurden an der chirurgischen Klinik Münster 79 pädiatrische Patienten transplantiert. Die erste Lebendspende im untersuchten Patientengut erfolgte im Mai 1991 an der medizinischen Hochschule Hannover. Die erste Lebendspende in der chirurgischen Klinik Münster wurde im September 1996 durchgeführt. Eine Nierentransplantation mit der Niere eines Verstorbenen musste aus Kapazitätsgründen in Köln durchgeführt werden.

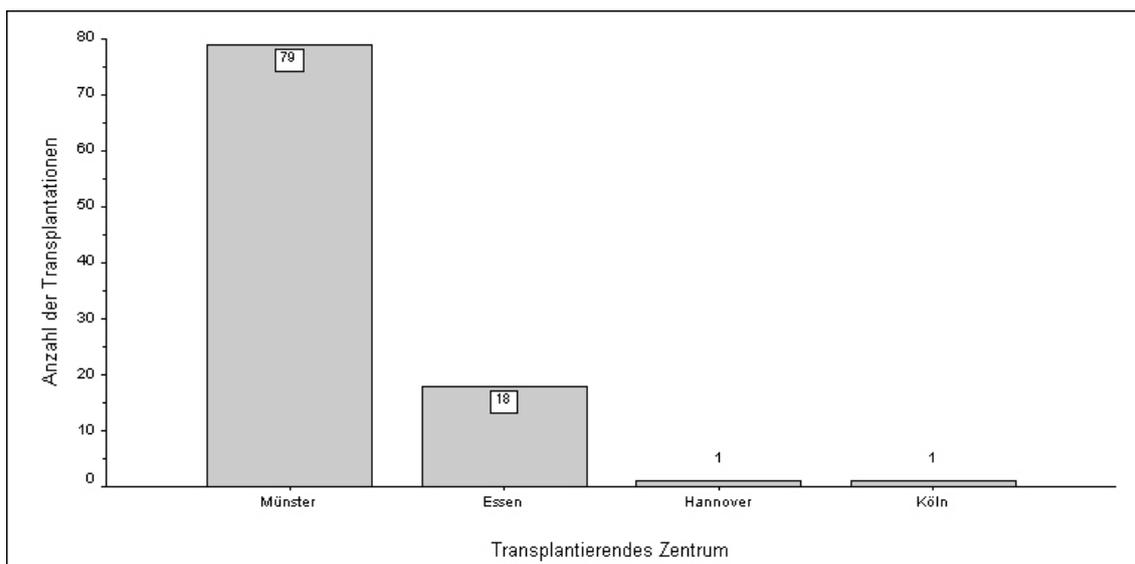


Abbildung 11: Transplantierende Zentren (n=99 Patienten)

### 4.5 Transplantationsfrequenz

Die Transplantationshäufigkeit im Untersuchungszeitraum schwankt zwischen einer bis zwölf Transplantationen pro Jahr. Es sind alle in der Kindernephrologie Münster durchgeführten Transplantationen in Abbildung 12 dargestellt. Die meisten Kinder konnten im Jahr 1982 (12%) transplantiert werden. Im Mittel wurden von 1976 bis zum Jahre 2000 vier Patienten pro Jahr transplantiert. Die starken Schwankungen in der Transplantationshäufigkeit erklären sich mitunter durch die Schwankungen der Patientenzugänge pro Jahr, sowie durch patientenspezifische Transplantationshinder-nisse und deren Zeiterfordernis bis zur Beseitigung. Zusätzlich haben sich die Allokationsvorgaben im Beobachtungszeitraum mehrfach geändert. Insgesamt aber lässt sich keine Tendenz in Richtung einer kontinuierlichen Zu- oder Abnahme der Transplantationszahlen im Erfassungszeitraum erkennen.

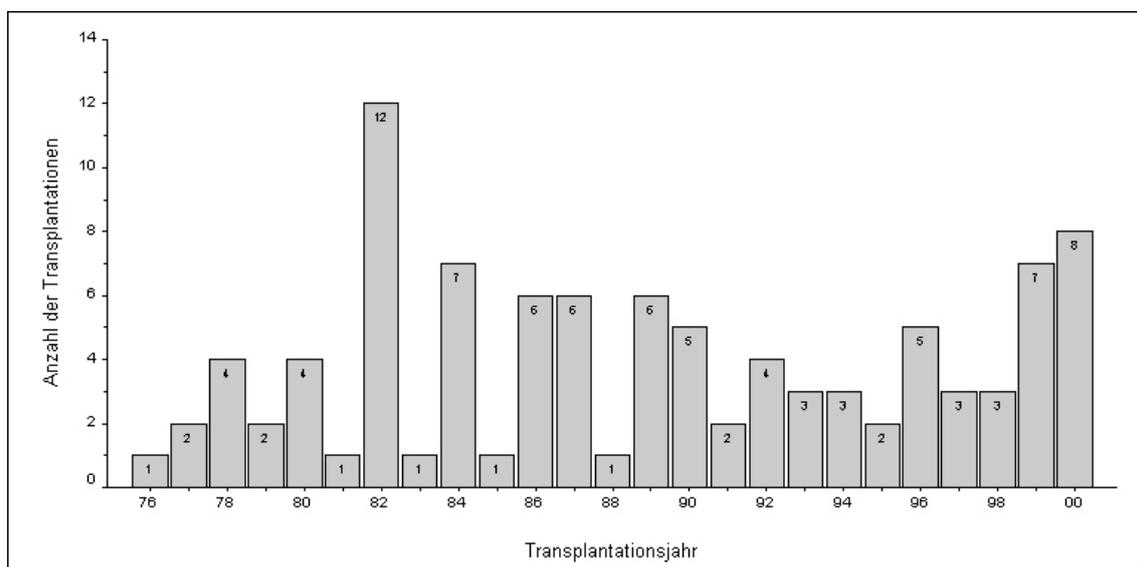


Abbildung 12: Transplantationen pro Jahr (n= 99 Patienten)

#### 4.6 Transplantatherkunft

Im untersuchten Patientenkollektiv der Kinderneurologie Münster wurden sieben Lebendspenden mit Spendernieren von den Patientenelementern durchgeführt. Somit beträgt der Anteil der Lebendspenden 7,1 Prozent. Dabei ist zu betonen, dass Lebendspenden erst seit dem Jahre 1991 durchgeführt wurden. Wird nur der Zeitraum von 1991 bis 2000 berücksichtigt, beträgt der Anteil der Lebendspenden 17,5 Prozent.

Bei 92 Transplantationen wurden Nieren Verstorbener implantiert. Die folgende Tabelle listet die Todesursachen der Spender auf. In vielen Fällen waren in den zur Verfügung stehenden Akten die Todesursachen nicht erfasst. So konnte in nur 55 Prozent der Fälle (51 Spender) die Todesursachen der Spender erfasst werden. 78 Prozent der Nierenspender verstarben an den Folgen einer äußeren Verletzung (Trauma). Hauptursache in dieser Gruppe war das Schädelhirntrauma (SHT) mit 49 Prozent. 22 Prozent der tödlich verlaufenden Hirnschädigungen traten im Rahmen internistischer und neurologischer Erkrankungen ein. Bei diesen atraumatischen Erkrankungen waren Blutungen, wie Subarachnoidalblutungen (7,8%) und Aneurysmarupturen (5,9%), die Haupttodesursachen.

Tabelle 5: Todesursachen von 51 postmortalen Nierenspendern

Todesursachen	Anzahl (Prozent)	Summe (Prozent)
<b>Traumatische Ursachen</b>		40 (78,4%)
SHT	25 (49,0%)	
Polytrauma	5 (9,8%)	
Intrazerebrale Massenblutung	4 (7,8%)	
Hirnödem	3 (5,9%)	
Epiduralhämatom	1 (1,9%)	
Subduralhämatom	1 (1,9%)	
Schussverletzung	1 (1,9%)	
<b>Atraumatische Ursachen</b>		11 (21,6%)
Subarachnoidalblutung	4 (7,8%)	
Aneurysmaruptur	3 (5,9%)	
Epileptischer Anfall	1 (1,9%)	
Hirntumor	1 (1,9%)	
Hypoxie o.n.A.	1 (1,9%)	
Zentralvenenthrombose	1 (1,9%)	
<b>Insgesamt</b>		51 (100%)

Bei 79 postmortalen Nierenspendern (80%) konnte das Alter zum Zeitpunkt des Todes ermittelt werden. Das mediane Alter zur Nierenspende betrug 17 Jahre. Der jüngste Spender war 51 Tage alt, der älteste Spender 62 Jahre alt. 54 Prozent der Spender waren jünger als 20 Jahre. Jünger als zehn Jahre waren 34 Prozent der Spender.

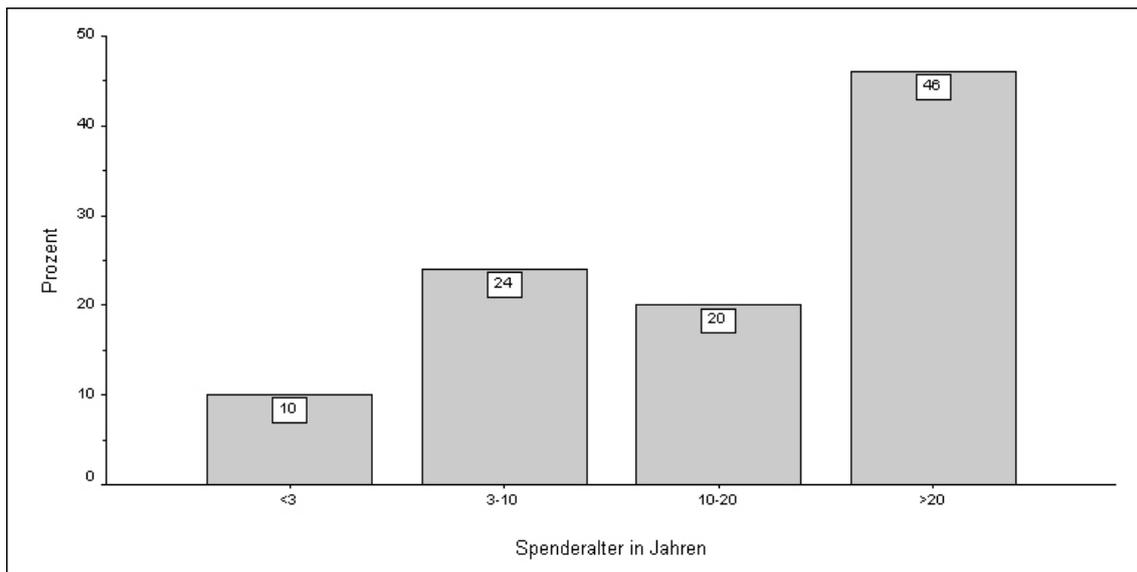


Abbildung 13: Alter von 79 Leichennierenspendern zum Zeitpunkt der Organspende

Von diesen Nierenspenden Verstorbener wurden 89 Einzelnieren sowie 3 Nierenpakete transplantiert. Das Alter von allen drei Nierenpakettransplantatspendern war geringer als ein Jahr. Ein Nierenpakettransplantat blieb primär funktionslos. Bei einem weiteren Nierenpaket wurde eine der beiden Nieren akut abgestoßen. Einen Monat nach Transplantation wurde die nekrotische Niere entfernt. Die Funktion der zweiten Niere des Nierenpaketes wurde durch die akute irreversible Abstoßungsreaktion der anderen Niere nicht beeinträchtigt. Bei einer Analyse des Transplantatüberlebens in Abhängigkeit zum Spenderalter konnte kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden.

#### 4.7 Anzahl der Transplantationen

In der pädiatrischen Nephrologie Münster wurden bis zum Stichtag 99 Transplantationen durchgeführt. Dabei erhielten von den 89 Patienten acht Patienten ein Zweittransplantat, bei zwei Patienten war eine Dritttransplantation notwendig.

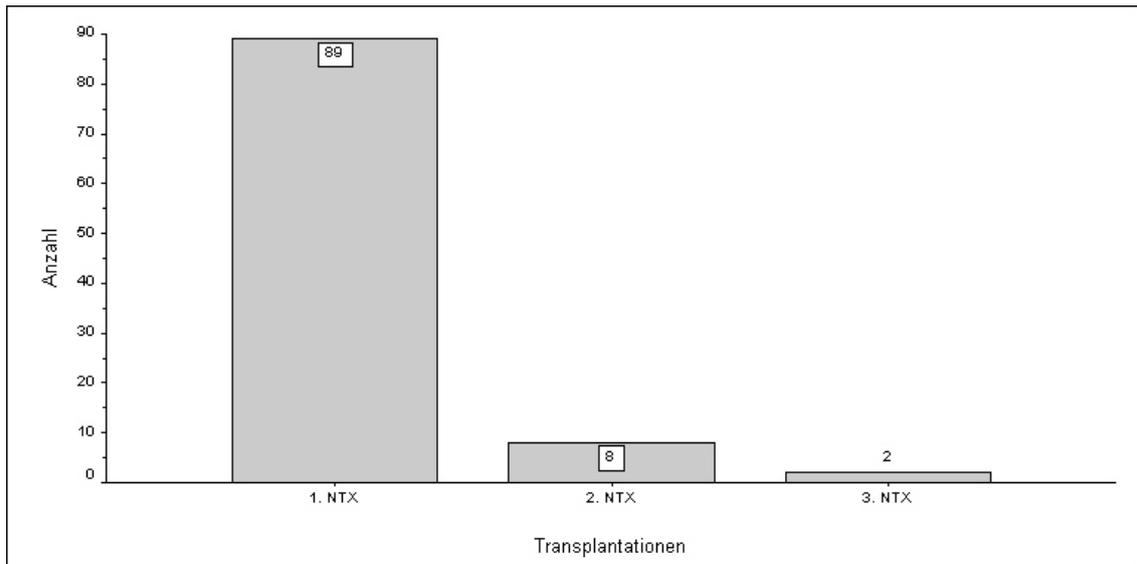


Abbildung 14: Anzahl der Transplantationen von 89 Patienten während der Behandlungszeit in der pädiatrischen Nephrologie Münster (n=99)

In dem Erfassungszeitraum von 25 Jahren sind viele ehemals pädiatrische Patienten der Kindernephrologie erwachsen. Im weiteren Verlauf waren bei vielen Patienten noch weitere Transplantationen notwendig. Somit waren bis zum Stichtag weitere 22 Zweittransplantationen notwendig. Fünf Patienten wurden nach der Behandlung in der Kindernephrologie dritttransplantiert. Eine Patientin erhielt ein viertes Transplantat.

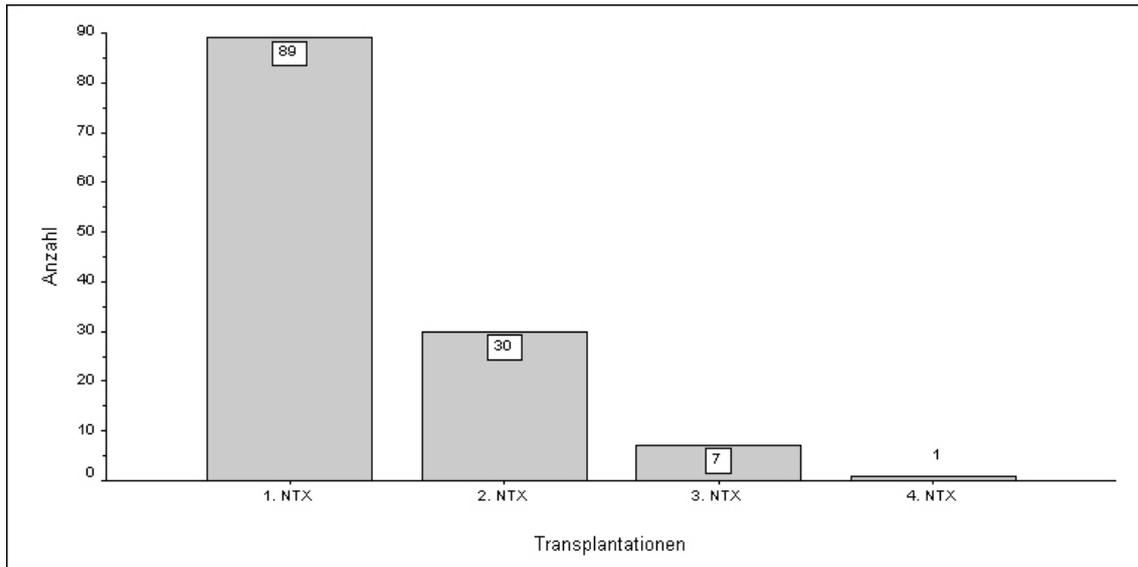


Abbildung 15: Anzahl der Transplantation bei 89 Patienten während des Beobachtungszeitraumes von 1973 bis 2000 inkl. Transplantationen im Erwachsenenalter (n=127)

#### ***4.8 Geschlechtsdifferenzierung bei Ersttransplantation***

Bei den 89 Ersttransplantationen waren 55 Empfänger männlichen und 34 Empfänger weiblichen Geschlechts. Somit besteht ein Geschlechterverhältnis von 1,6:1 zugunsten der männlichen Empfänger. Das deutliche Überwiegen der männlichen Patienten im Patientengut findet eine Erklärung in der geschlechtsspezifischen Verteilung der Grunderkrankungen, welche eine Dialysepflicht nach sich ziehen. Aufgrund der überzufälligen Häufung von Fehlbildungen in den Nieren und ableitenden Harnwege (obstruktive Uropathien) im männlichen Geschlecht, die aus entwicklungspezifischen Gründen hauptsächlich das männliche Geschlecht betreffen, ist der überwiegende Teil der Patienten männlich. Erst im Schulkinder- und Adoleszentenalter treten mit den ursächlich zu benennenden erworbenen Erkrankungen die weiblichen Patienten in den Vordergrund.

Im Patientenkollektiv war das mediane Alter zur Ersttransplantation 12,2 Jahre. Der jüngste Patient war zur Transplantation 2,3 Jahre, der älteste 19,7 Jahre alt. Die männlichen Transplantatempfänger waren im Median 13,0 Jahre alt. (Min. 2,7 Jahre; Max. 19,7 Jahre). Die weiblichen Patienten waren im Median 11,4 Jahre alt (Min. 2,3 Jahre, Max. 17,8 Jahre).

Elf Patienten (13%) waren zwischen zwei und fünf Jahren alt. Bei 29 Patienten (33%) erfolgte die Ersttransplantation vor dem zehnten Lebensjahr. Mit 33 Patienten (37%) wurde der Hauptanteil der Transplantationen im Alter zwischen zehn und 15 Jahren durchgeführt. 27 Patienten (30%) wurden im Alter von 15 bis 20 Jahren transplantiert.

Die Abbildungen 16 und 17 stellen geschlechtsdifferenziert das Alter zur Ersttransplantation in Häufigkeits- bzw. prozentualer Darstellung dar.

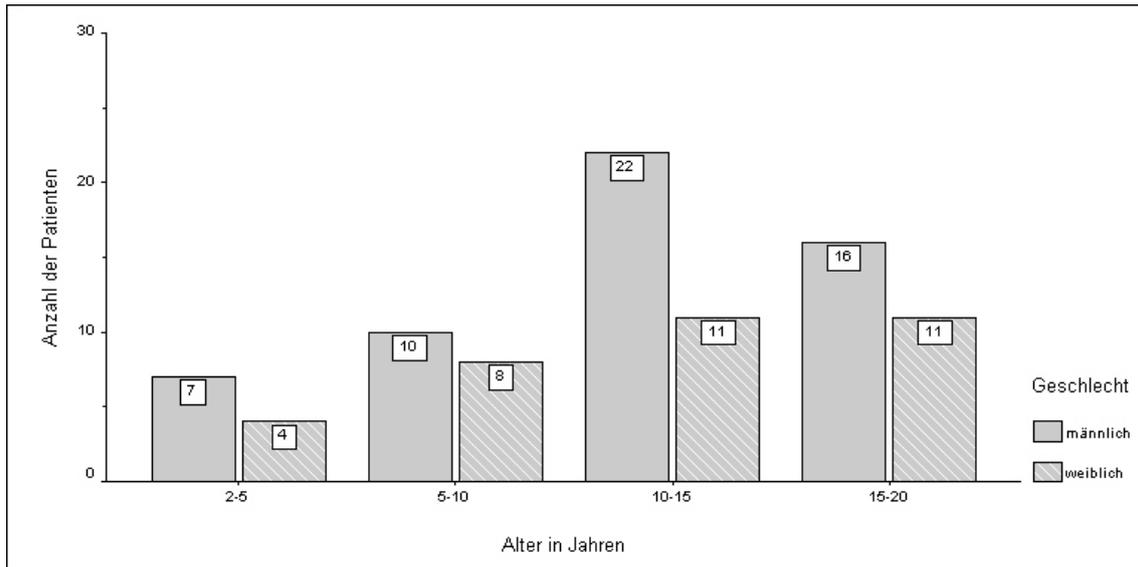


Abbildung 16: Geschlechtdifferenzierte Altersverteilung zum Zeitpunkt der Ersttransplantation bei 89 Patienten (Häufigkeitsdarstellung)

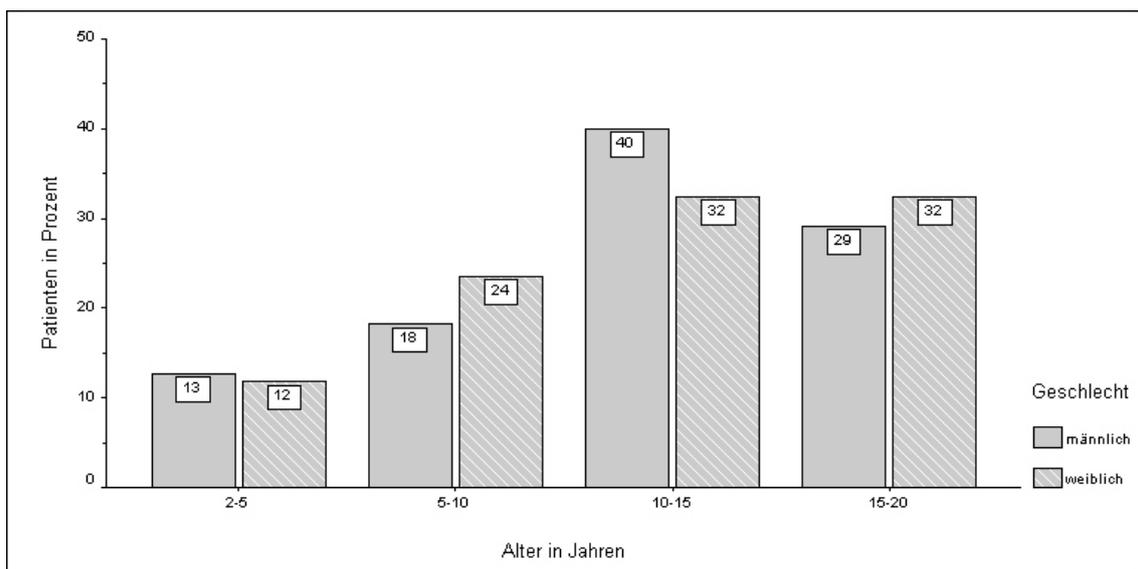


Abbildung 17: Geschlechtdifferenzierte Altersverteilung zum Zeitpunkt der Ersttransplantation bei 89 Patienten (prozentuale Darstellung)

#### 4.9 Alter zum Zeitpunkt der Ersttransplantation

Die Transplantationen bis zum Jahre 1985 wurden getrennt von Transplantationen nach 1985 betrachtet. Das mediane Alter zur Ersttransplantation vor 1985 war 13,7 Jahre. Die nach 1985 transplantierten Patienten waren im Durchschnitt 2,6 Jahre jünger (11,1 Jahre). Bis 1985 wurden nur 14 Prozent der Patienten in der Alterklasse jünger als 10 Jahre ersttransplantiert. Nach 1985 wurden mit 42 Prozent deutlich mehr Patienten in der Altersklasse jünger als 10 Jahre transplantiert. Es zeigt sich, dass nach 1985 vermehrt jüngere Patienten transplantiert werden konnten.

Tabelle 6: Patientenalter zum Zeitpunkt der Ersttransplantation (n=89)

Anzahl der Patienten	2-5 Jahre	5-10 Jahre	10-15 Jahre	15-20 Jahre
<b>1976-1985</b>	2 (7%)	2 (7%)	15 (52%)	10 (34%)
<b>1986-2000</b>	9 (15%)	16 (27%)	18 (30%)	17 (28%)
<b>insgesamt</b>	11 (13%)	18 (20%)	33 (37%)	27 (30%)

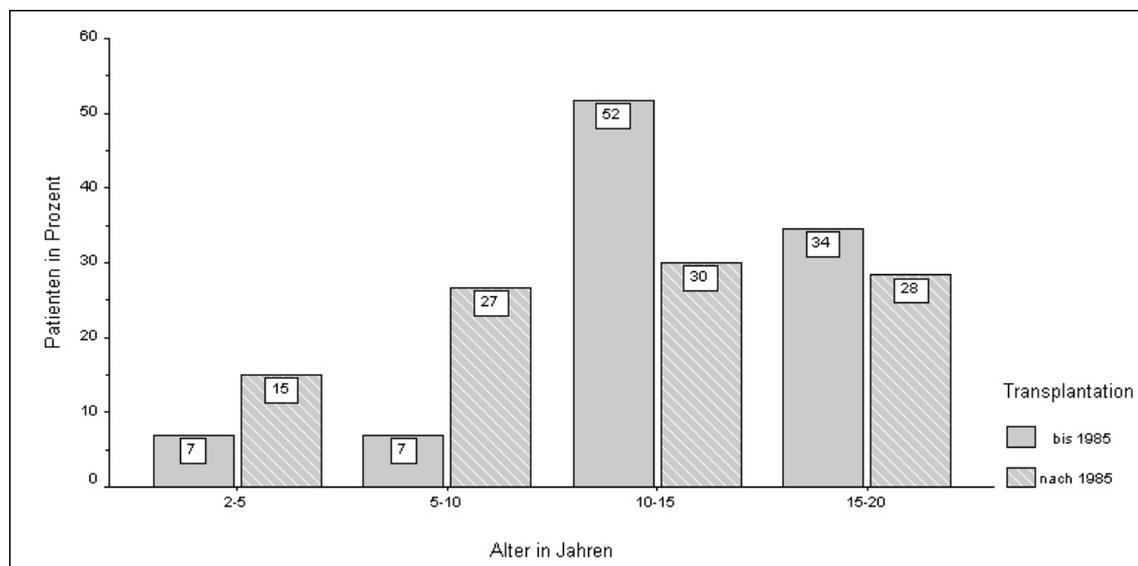


Abbildung 18: Patientenalter zur Ersttransplantation unterteilt in Transplantation bis 1985 bzw. nach 1985 (Angaben in Prozent; n=89)

Eine Erklärung für diese Beobachtung ist die chirurgische Implantationsproblematik bei kleinen Kindern. Vor allem jüngere Patienten mit geringem Körpergewicht stellen eine große chirurgische Herausforderung dar, weshalb Transplantationen bei Kindern mit einem Gewicht geringer als 20 Kilogramm erst mit zunehmender chirurgischer Erfahrung realisiert werden konnte. Aufgrund der kleinlumigen Iliacalgefäße und der beengten Beckenverhältnisse musste bei dieser Patientengruppe die Spenderniere häufig intraperitoneal platziert werden und zur Anastomisierung die Aorta abdominalis und die Vena cava inferior genutzt werden.

#### 4.10 Transplantatüberleben

Für die bei den Patienten der pädiatrischen Nephrologie Münster durchgeführten Transplantationen (n=99) wurde die Transplantatüberlebensrate ermittelt. Es sind auch Zweit- und Dritttransplantationen enthalten. Mit der Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier wurde eine Transplantatüberlebensrate von 86,9 Prozent nach einem Jahr berechnet. Nach fünf Jahren waren 70,1 Prozent der Transplantate funktionsfähig. Nach zehn Jahren besteht eine Überlebensrate von 52,5 %. Das mediane Transplantatüberleben beträgt 10,96 Jahre (+/- 1,84 Jahre).

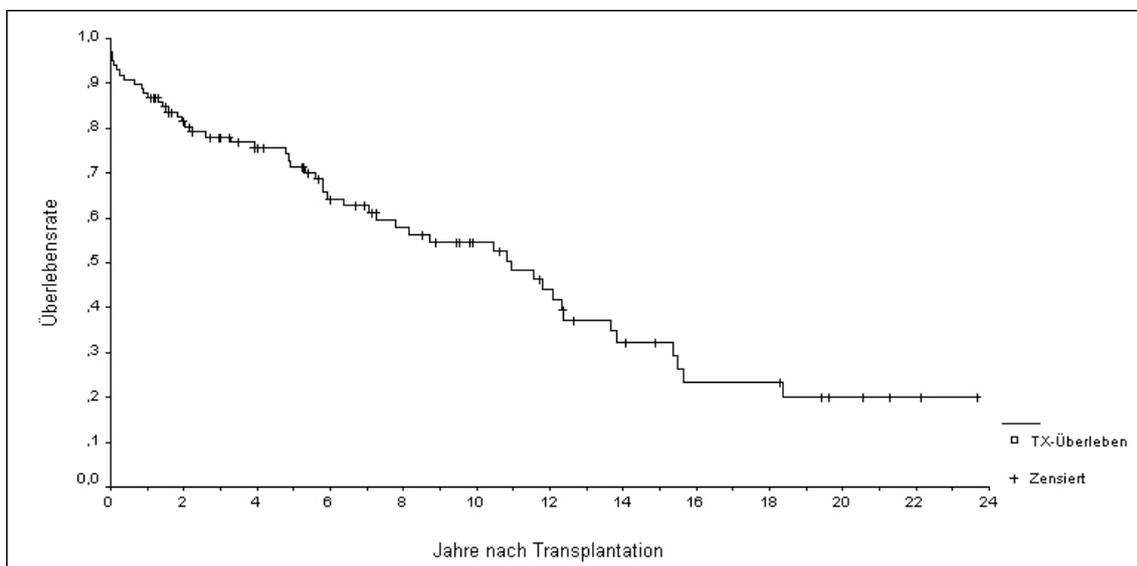


Abbildung 19: Überlebensrate von 99 Nierentransplantaten im Zeitraum von 1976 bis 2001 (inkl. Zweit- und Dritttransplantationen)

In Abbildung 20 ist die Transplantatüberlebensrate nach Ersttransplantation dargestellt. Es wurde 89 Ersttransplantationen erfasst. Die Überlebensrate nach einem Jahr beträgt 88,8 Prozent, nach fünf Jahren 71,33 Prozent, nach zehn Jahren 52,8 Prozent. Das mediane Transplantatüberleben beträgt 11,54 Jahre (+/- 1,89 Jahre). Tabelle 7 fasst die Überlebensraten aller 99 Transplantationen, sowie der Ersttransplantate zusammen. Die Tabelle gibt auch an wie viele Patienten zum jeweiligen Zeitpunkt unter Beobachtung standen.

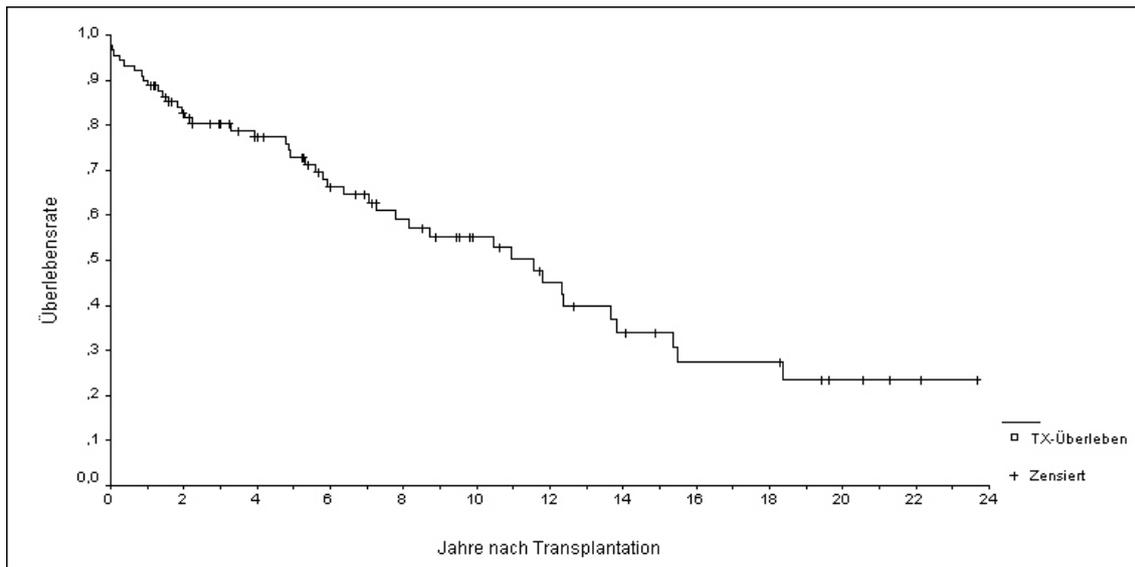


Abbildung 20: Überlebensrate von 89 Ersttransplantaten im Zeitraum von 1976 bis 2001

Tabelle 7: Transplantatüberlebensraten aller Transplantatnieren bzw. der Ersttransplantate im Zeitraum von 1976 bis 2001.

	1 Jahr	2 Jahre	5 Jahre	10 Jahre
<b>Gesamttransplantationen (n=99)</b>				
Überlebensrate	86,90%	80,40%	70,10%	52,50%
Patienten unter Beobachtung	86	72	50	26
<b>Ersttransplantationen (n=89)</b>				
Überlebensrate	88,80%	81,60%	71,30%	52,80%
Patienten unter Beobachtung	79	65	45	22

Es wurden 89 Ersttransplantationen mit Zweit- und Dritttransplantationen (n=10) bezüglich des Transplantatüberlebens miteinander verglichen. Die Zweit- und Dritttransplantate wurden bei der Analyse zu einer Gruppe zusammengefasst. Es zeigten sich schlechtere Transplantatüberlebensraten nach Mehrfachtransplantationen. So beträgt zum Beispiel die 5-Jahresüberlebensrate nach Mehrfachtransplantation 47 Prozent. Im Gegensatz dazu beträgt die 5-Jahresüberlebensrate nach Ersttransplantation 71 Prozent. Es sind jedoch die unterschiedlichen Gruppengrößen zu beachten. Ein statistisch signifikanter Unterschied ließ sich nicht nachweisen (Log-Rank  $p=0,12$ )

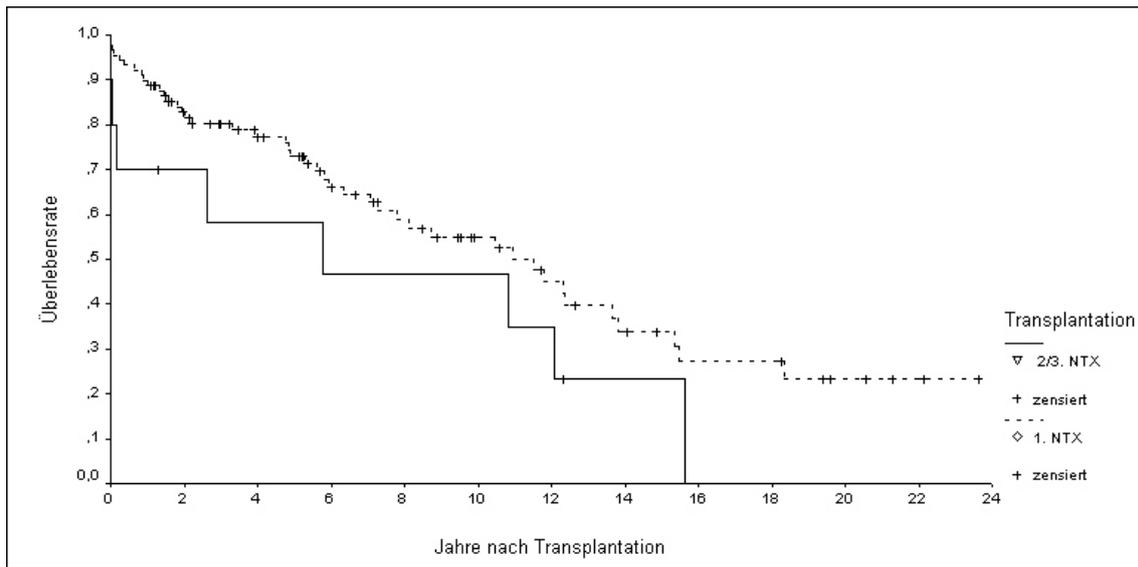


Abbildung 21: Vergleich der Transplantatüberlebensraten von Ersttransplantaten (n=89) gegenüber Transplantation nach Mehrfachtransplantation (n=10)

Im untersuchten Patientengut wurden sieben Lebendspenden durchgeführt. Dabei wurden sechs Lebendnierentransplantationen im Rahmen einer Ersttransplantation durchgeführt, die siebte Lebendspende erfolgte im Rahmen einer Zweittransplantation. Die Lebendspenden wurden mit den Leichennierenspenden bezüglich des Transplantatüberlebens miteinander verglichen. Im Erfassungszeitraum wurde bis zum Stichtag noch kein Lebendtransplantat abgestoßen. Somit lässt sich im Vergleich zur Leichennierenspende ein tendenziell besseres Transplantatüberleben für die Lebendspende annehmen. Ein statistisch signifikanter Unterschied ließ sich bei der kleinen Stichprobe nicht nachweisen (Log-Rank  $p=0,11$ ).

Beim untersuchten Patientengut wurden bei den 89 durchgeführten Ersttransplantationen bei 83 Patienten Nieren von Verstorbenen verwandt. Die Ein-Jahrestransplantatüberlebensrate dieser Gruppe beträgt 86,80 Prozent. Nach fünf Jahren waren noch 69,7 Prozent dieser transplantierten Nieren von Verstorbenen funktionsfähig (siehe auch Tabelle 8).

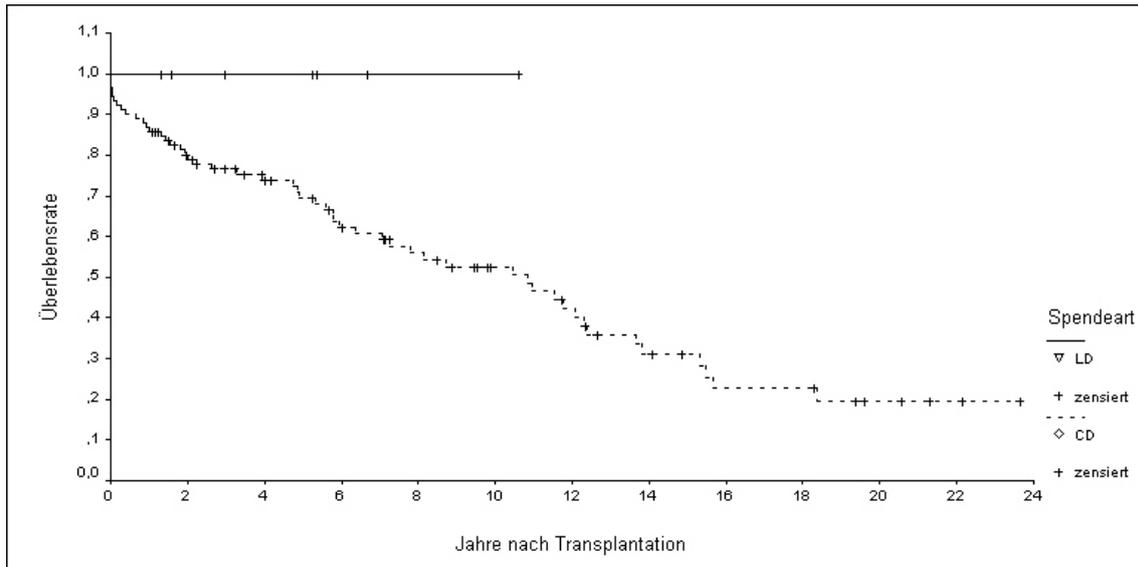


Abbildung 22: Vergleich Transplantatüberleben Lebendspende (LD; n=7) vs. Nierenspende von Verstorbenen (CD; n=92)

Tabelle 8: Transplantatüberlebensraten von Leichennierentransplantaten bzw. Lebendnieren-transplantaten im Zeitraum von 1976 bis 2001

	1 Jahr	2 Jahre	3 Jahre	5 Jahre	10 Jahre
<b>CD (n=92)</b> (incl. 1.-,2.-,3.-NTX)	85,90%	79,00%	75,20%	68,20%	50,50%
Patienten unter Beobachtung	79	67	57	47	25
<b>CD (n=83)</b> (nur 1.NTX)	86,80%	79,80%	76,5%	69,70%	52,80%
Patienten unter Beobachtung	74	62	54	44	22
<b>LD (n=7)</b>	100%	100%	100%	100%	--
Patienten unter Beobachtung	6	4	3	2	--

#### 4.11 Übereinstimmungen im HLA-System

Insgesamt konnten bei 92 Transplantationen (92%) HLA-Typisierungsdaten erfasst werden. Bei 86 Patienten wurden die Daten für die HLA-Antigene HLA-A, HLA-B und HLA-DR-Loci erfasst. Bei fünf Patienten, die alle vor 1980 transplantiert wurden, konnte nur eine HLA-Typisierung für die HLA-A- und HLA-B-Loci vorgenommen werden. HLA-DR-Antigene wurden zu diesem Zeitpunkt noch nicht bestimmt. Bei acht Patienten konnten aus den vorliegenden Akten keine Typisierungsdaten erfasst werden. Diese Patienten wurden alle vor dem Jahre 1983 transplantiert.

Im untersuchten Patientengut erhielten sechs Patienten eine so genannte Full-House-Niere (Gewebetypisierung mit keinen Mismatches). Bei 41,9 Prozent der Transplantate lag im HLA-DR-Locus kein Mismatch vor. Ein Mismatch im HLA-DR-Locus lag in 55,7 Prozent der Fälle vor. Bei den Lebendtransplantationen bestand erwartungsgemäß Haplo-Identität. Bei Analyse des Transplantatüberlebens in Abhängigkeit zur Anzahl der Mismatches konnte kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden.

Tabelle 9: Häufigkeitsverteilung der HLA-A, -B, und -DR-Mismatches von Spendern und Empfängern

HLA-A- und HLA-B	HLA-DR	Anzahl Patienten (Prozent)
0	0	6 (7,0%)
1	0	4 (4,7%)
2	0	16 (18,6%)
3	0	10 (11,6%)
4	0	--
0	1	1 (1,2%)
1	1	13 (15,0%)
2	1	30 (34,8%)
3	1	4 (4,7%)
4	1	--
0	2	1 (1,2%)
1	2	1 (1,2%)
2	2	--
3	2	--
4	2	--

#### ***4.12 Zeitpunkt der Funktionsaufnahme der Transplantatnieren***

Bei 99 Transplantaten wurde der Zeitpunkt der Funktionsaufnahme der Transplantatniere erfasst. Es wurde in Sofortfunktion, verzögerte Funktion und keine Funktionsaufnahme unterteilt. Als Sofortfunktion wurde die Funktionsaufnahme des Transplantates unmittelbar nach Freigabe der Blutzirkulation definiert. Bei verzögerter Funktionsaufnahme hatte das Transplantat noch keine ausreichende Primärfunktion, so dass übergangsweise Dialysebehandlungen notwendig waren bis das Transplantat seine Funktion aufnahm. Alle Transplantate, die auch nach Dialysebehandlungen ihre Funktion nicht aufnahmen, wurden der Gruppe mit keiner Funktionsaufnahme zugeordnet.

Bei 71 Transplantaten (72%) zeigte sich eine sofortige Funktionsaufnahme. 24 Transplantate nahmen ihre Funktion nur verzögert auf. Bei vier Transplantationen (4%) blieb das Transplantat funktionslos.

Die Funktionsaufnahme der Transplantate wurde für drei Zeiträume getrennt betrachtet. Im Zeitraum von 1976 bis 1982 war in 62% der Fälle eine verzögerte Funktionsaufnahme zu beobachten. Im folgenden Zeitraum von 1983 bis 1994 nahmen 18 Prozent der Transplantate ihre Funktion verzögert auf. Von 1995 bis zum Jahre 2000 hatten alle Transplantate eine Sofortfunktion, bei keiner Transplantation wurde eine verzögerte Funktionsaufnahme registriert.

Ein Unterschied zwischen Ersttransplantaten und Zweit- bzw. Dritttransplantate bezüglich der primären Funktionsaufnahme nach Transplantation konnte nicht beobachtet werden. Es ist jedoch auch die relativ kleine Gruppe der der Zweit- und Dritttransplantate zu beachten (n=10).

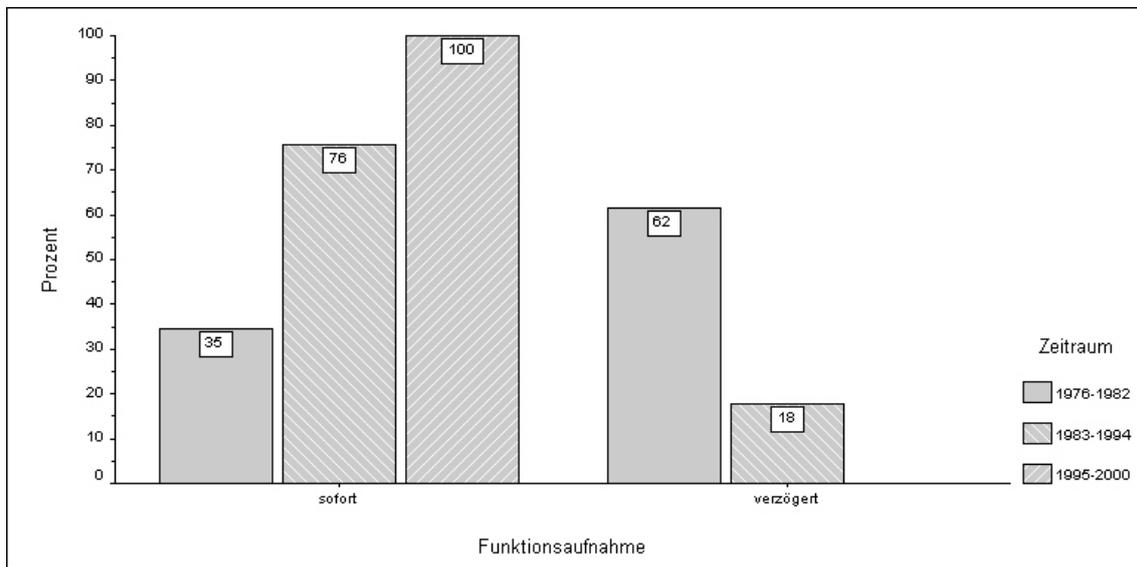


Abbildung 23: Darstellung der primären Funktionsaufnahme bei 95 Transplantaten in drei verschiedenen Beobachtungszeiträumen (vier Transplantate ohne endgültige Funktionsaufnahme sind nicht aufgeführt.)

Tabelle 10: Funktionsaufnahme bei 99 Transplantaten unterteilt in drei unterschiedliche Beobachtungszeiträume

Erfassungszeitraum	Sofortfunktion	Verzögerte Funktion	Keine Funktion
1976-2000	71 (72%)	24 (24%)	4 (4%)
1976-1982	9 (35%)	16 (62%)	1 (3%)
1983-1994	34 (76%)	8 (18%)	3 (7%)
1995-2000	28 (100%)	0	0

Darüber hinaus wurde der Einfluss der primären Transplantatfunktionsaufnahme auf das Transplantatüberleben untersucht. Bei der Überlebensanalyse wurden die Transplantate mit Sofortfunktion (n=71) mit den Transplantaten mit verzögerter Funktionsaufnahme (n=24) verglichen.

Transplantate mit Sofortfunktionen zeigten eine 5-Jahresüberlebensrate von 78,2 Prozent. Demgegenüber war die 5-Jahresüberlebensrate von Transplantaten mit verzögerter Funktionsaufnahme 54,2 Prozent. Die Unterschiede bezüglich der primären Funktionsaufnahme nach Transplantation sind statistisch signifikant (Breslow-Test  $p=0,02$ ).

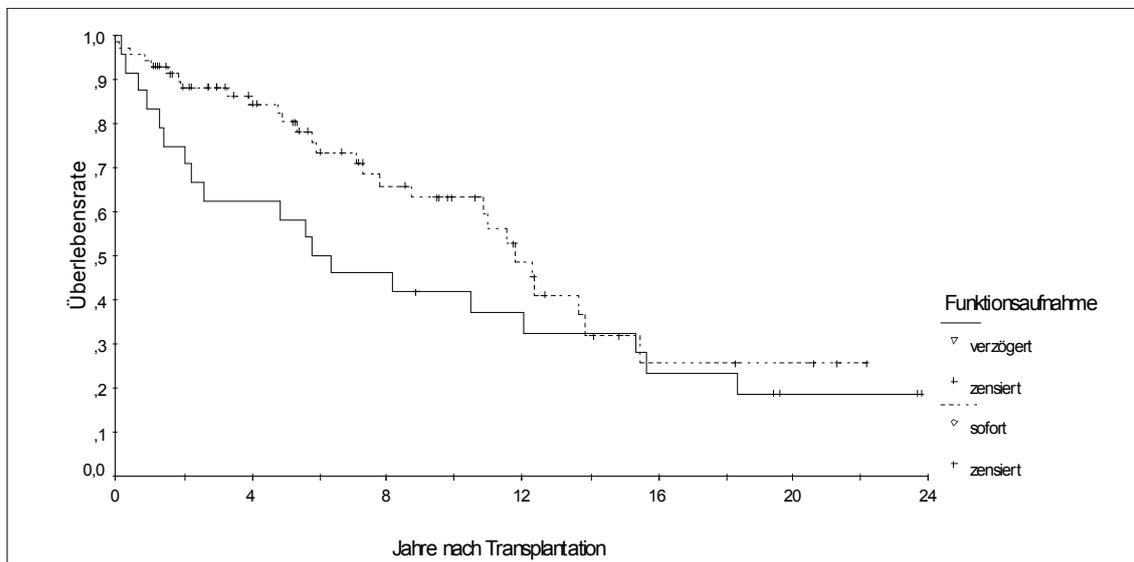


Abbildung 24: Überlebensraten von 95 Transplantaten in Abhängigkeit von ihrer Primärfunktion

Tabelle 11: Überlebensraten von 95 Transplantaten in Abhängigkeit von ihrer Primärfunktion

	1 Jahr	2 Jahre	5 Jahre	10 Jahre
<b>TX ohne verzögerte Funktionsaufnahme (n=71)</b>				
Überlebensrate	93%	88%	78%	60%
Patienten unter Beobachtung	66	54	36	17
<b>TX mit verzögerter Funktionsaufnahme (n=24)</b>				
Überlebensrate	79%	71%	54%	37%
Patienten unter Beobachtung	19	17	13	8

### 4.13 Immunsuppression

Bei 99 Transplantationen wurde die initiale Immunsuppression erfasst. Es wurden vier verschiedene Immunsuppressionsschemata eingesetzt. Die ersten transplantierten Patienten erhielten die Kombination aus Azathioprin und Prednisolon. Insgesamt wurde dieses Schema bei 27 Transplantationen angewandt. Ab November 1982 kam bei dem untersuchten Patientengut erstmals Cyclosporin A in der Kombination mit Prednisolon zur Anwendung (n=10). Ab Mai 1984 wurde die Triple-Immunsuppression von CyclosporinA, Azathioprin und Prednisolon bei insgesamt bei 37 Transplantationen eingesetzt. Das vierte Immunsuppressionsschema kam mit der Kombination von Cyclosporin A, Mycophenolat-Mofetil und Prednisolon ab April 1994 bei insgesamt 25 Transplantationen zur Anwendung.

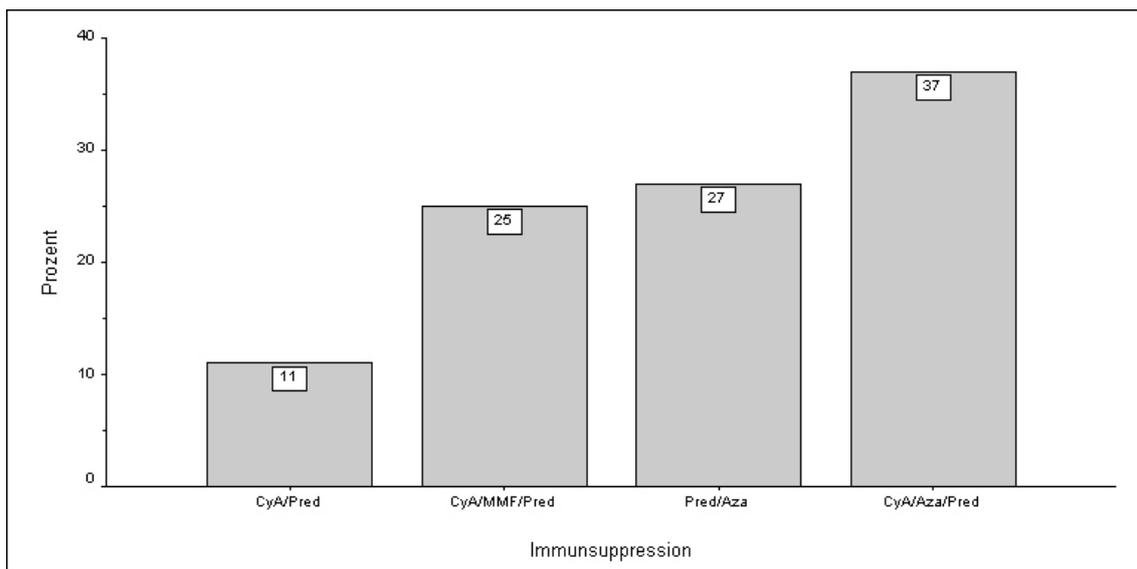


Abbildung 25: Initiale Immunsuppression von 99 Transplantationen bei 89 Patienten (in Prozent).

Es wurde der Einfluss der gewählten Immunsuppressionsschemata bei den 99 durchgeführten Transplantationen auf das Transplantatüberleben untersucht. Dabei wurden analog zu den Behandlungsgruppen vier Gruppen gebildet. Es konnte ein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden (Breslow-Test  $p=0,02$ ). In der Gruppe Cyclosporin A, MMF und Prednisolon betrug die Ein-Jahrestransplantatüberlebensrate 100 Prozent. Bei der Gruppe Cyclosporin A, Azathioprin und Prednisolon betrug die Ein-Jahresüberlebensrate der Transplantate 86,8 Prozent, in der Gruppe Azathioprin und Prednisolon 77,8 Prozent. Bei dem Immunsuppressionsschema Cyclosporin A mit Prednisolon betrug die Überlebensrate nach einem Jahr 60 Prozent. Dabei ist die geringe Gruppegröße bei der CyA/Prednisolon-Gruppe zu beachten, nach einem Jahr standen von den zehn so behandelten Patienten nur noch sechs unter Beobachtung. Da das Immunsuppressionsschema Cyclosporin A, MMF und Prednisolon erst seit 1994 angewandt wird, können noch keine Aussagen über Langzeitüberlebensraten gemacht werden. Nach ungefähr 5 Jahre ist bei dieser Gruppe ein Abfall der Transplantatüberlebensrate von 100 auf 75 Prozent zu beobachten. Zu diesem Zeitpunkt standen aber nur noch vier Patienten unter Beobachtung, wobei ein Transplantat abgestoßen wurde. Die entsprechenden Überlebensraten sind in Tabelle 12 dargestellt.

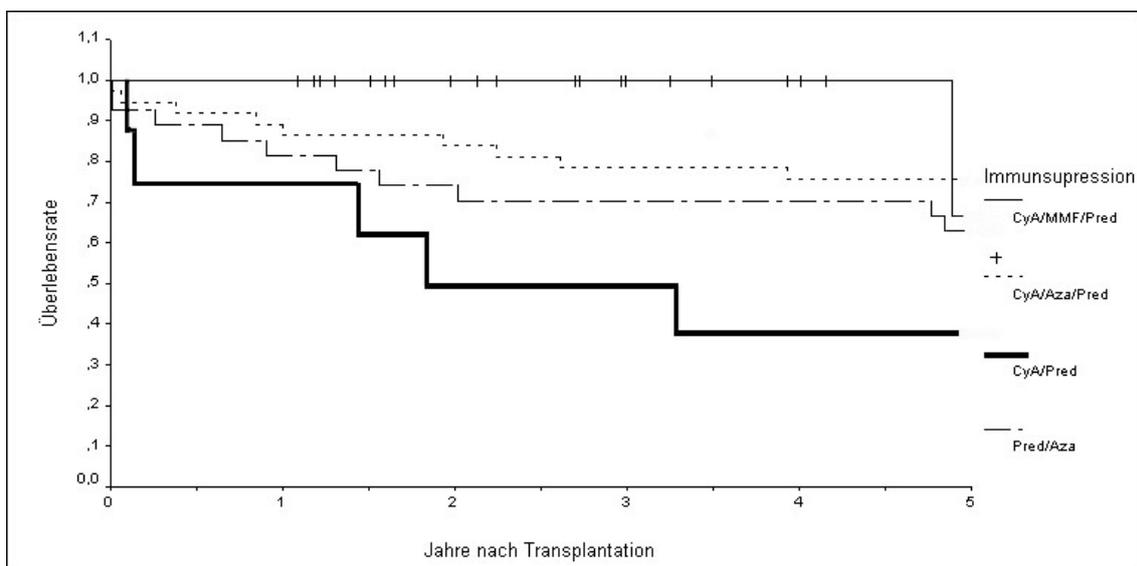


Abbildung 26: Transplantatüberlebensrate von 99 Transplantaten in Abhängigkeit von der Immunsuppression

Tabelle 12: Übersicht über die Transplantatüberlebensraten in Abhängigkeit von der Immunsuppression bei 99 Transplantationen. Es sind die unterschiedlichen Gruppengrößen sowie die unterschiedlich langen Beobachtungszeiträume zu beachten.

	<i>nach 1 Jahr</i>	<i>nach 2 Jahren</i>	<i>nach 5 Jahren</i>	<i>nach 10 Jahren</i>
<b>Azathioprin/Prednisolon (n=27)</b>				
Überlebensrate	77,80%	70,40%	59,00%	39,40%
Patienten unter Beobachtung	22	20	16	11
<b>CyA/Prednisolon (n=10)</b>				
Überlebensrate	60,00%	40,00%	--	--
Patienten unter Beobachtung	7	5		
<b>CyA/Azathioprin/Prednisolon (n=38)</b>				
Überlebensrate	86,80%	81,60%	73,70%	53,30%
Patienten unter Beobachtung	34	32	29	11
<b>CyA/MMF/Prednisolon (n=24)</b>				
Überlebensrate	100,00%	100,00%	75,00%	--
Patienten unter Beobachtung	24	16	3	

Natürlich ist bei der Beurteilung der Überlebensraten zu beachten, dass im zeitlichen Verlauf durch zunehmende Erfahrung viele weitere Faktoren Einfluss auf das Transplantatüberleben genommen haben. Die Verfahren der Transplantatkonservierung zum Beispiel haben sich geändert. Im untersuchten Patientengut wurde bei der Gewebetypisierung nach 1980 der HLA-DR Locus berücksichtigt. Durch die steigende Zahl der Transplantationen und wachsender Erfahrung konnten das operative Vorgehen weiter verbessert werden. In der Transplantationsnachsorge konnte auf immer mehr Erfahrung zurückgegriffen werden. Neben der medizinischen Versorgung wurde eine psychosoziale Betreuung der Dialyse- und Transplantationspatienten durch entsprechend ausgebildete Psychologen eingerichtet.

#### ***4.14 Akute Abstoßungsreaktionen***

Im vorliegenden Patientengut wurden die Anzahl der akuten Abstoßungsreaktionen erfasst, die sich innerhalb der ersten 60 Tage bzw. innerhalb eines Jahres nach Ersttransplantation ereignet haben. Die Diagnose einer akuten Abstoßungsreaktion wurde klinisch gestellt, routinemäßige Biopsien wurden zur Diagnosesicherung nicht durchgeführt. Eine akute Abstoßungsreaktion wurde definiert als Anstieg des Serumkreatinins um 0,3 mg/dl im Vergleich zur vorhergehenden Bestimmung und/oder bei Anstieg des Blutdruckes (nicht volumenbedingt), Rückgang der Diureseleistung mit Anstieg des Morgengewichtes, sowie weitere fakultative Zeichen wie eine zunehmende Proteinurie, ein druckschmerzhaft geschwollenes Transplantat und Fieber größer 38,5 °C. Die Diagnose akute Abstoßungsreaktion wurde erst nach Ausschluss wichtiger Differentialdiagnosen wie z.B. ein Harnwegsinfekt oder eine CMV-Infektion gestellt.

Das Patientengut wurde unter historischen Aspekten in drei unterschiedliche Behandlungsgruppen unterteilt. Eine Gruppe beinhaltet Transplantationen bis zum Jahre 1982, eine Gruppe den Zeitraum von 1983 bis 1994 und die dritte Gruppe berücksichtigt Transplantationen von 1995 bis 2001. Bei 88 Patienten konnten Daten erfasst werden.

Dabei zeigt sich, dass die Anzahl der akuten Abstoßungsreaktionen im zeitlichen Verlauf deutlich reduziert werden konnten. Im Zeitraum bis 1982 wurden zum Beispiel in 91 Prozent der Fälle akute Abstoßungsreaktionen innerhalb eines Jahres nach Transplantation beobachtet. Im Gegensatz dazu ereigneten sich im Zeitraum von 1995 bis 2001 in 59 Prozent der Fälle akute Abstoßungsreaktionen innerhalb des ersten Jahres nach Transplantation.

Tabelle 13: Anteil der Patienten mit akuten Abstoßungsreaktionen innerhalb von 60 Tagen bzw. innerhalb eines Jahres nach Ersttransplantation (n=88)

<b>Abstoßungsreaktionen</b>	<b>innerhalb 60 Tagen</b>	<b>innerhalb eines Jahres</b>
<b>1976-1982</b>	83%	91%
Anzahl Patienten (n=23)	19	21
<b>1983-1994</b>	59%	74%
Anzahl Patienten (n=38)	23	29
<b>1995-2001</b>	41%	59%
Anzahl Patienten (n=27)	11	16
<b>Gesamt (n=88)</b>	<b>53 (60%)</b>	<b>66 (75%)</b>

Es wurden die akuten Abstoßungsreaktionen in Beziehung zur Immunsuppression gesetzt. Die vier Immunsuppressionsschemata Azathioprin/Prednisolon (n= 25); CyA/Prednisolon (n=7); CyA/Azathioprin/Prednisolon (n=33) und CyA/MMF/Prednisolon (n=23) wurden dabei getrennt betrachtet. Dabei wurden, wie oben beschrieben, die Abstoßungsreaktionen innerhalb von 60 Tagen bzw. innerhalb eines Jahres nach Ersttransplantation erfasst.

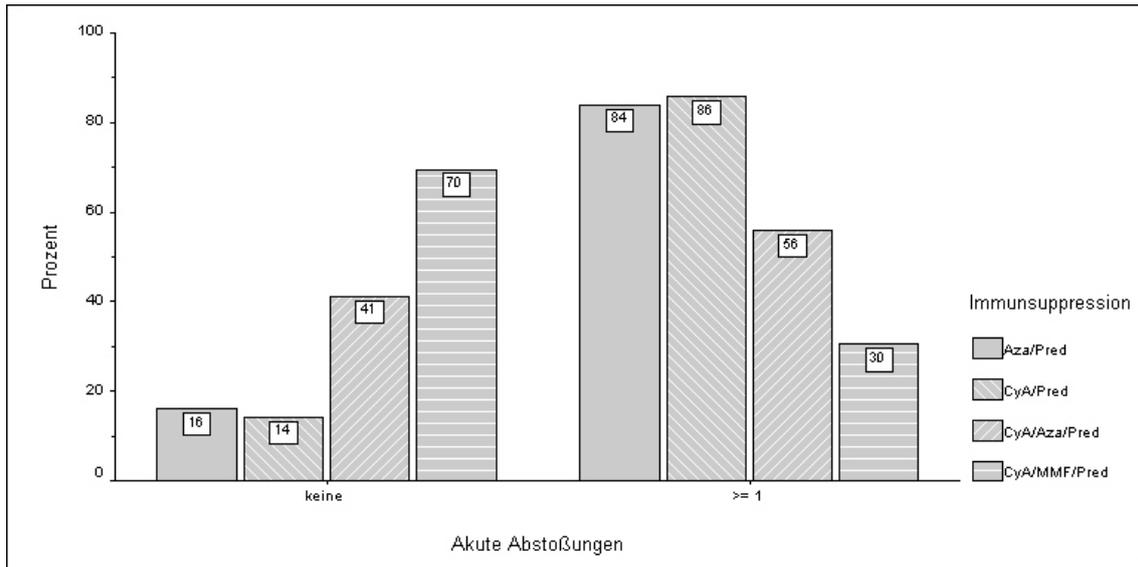


Abbildung 27: Anteil der Patienten mit akuten Abstoßungsreaktionen innerhalb von 60 Tagen nach Ersttransplantation in Abhängigkeit von der Immunsuppression (n=88)

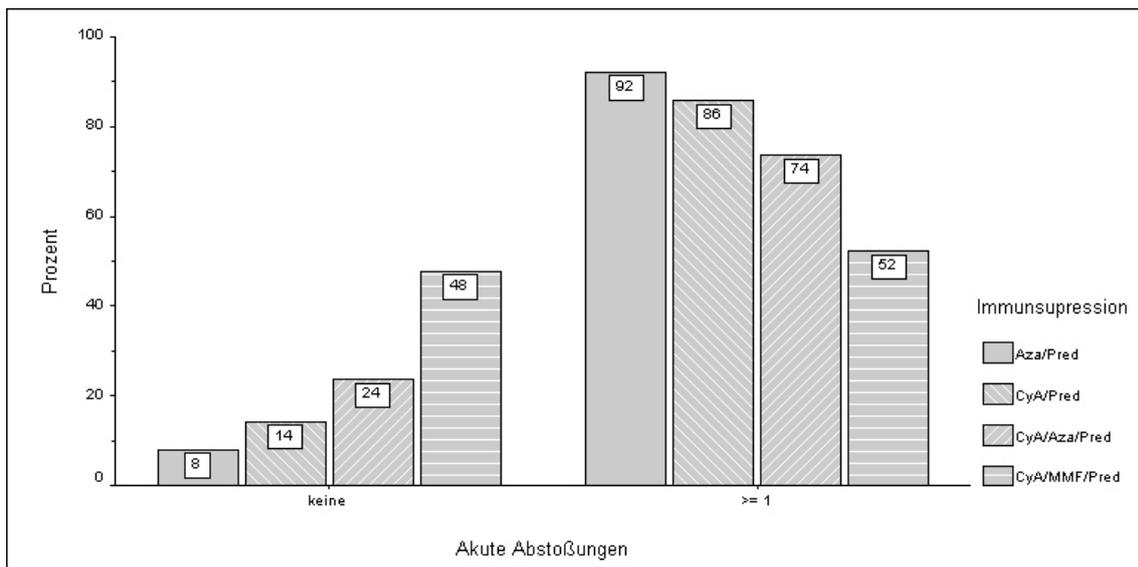


Abbildung 28: Anteil der Patienten mit akuten Abstoßungsreaktionen innerhalb von einem Jahr nach Ersttransplantation in Abhängigkeit von der Immunsuppression (n=88)

Die Abbildungen zeigen einen deutlichen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Bei dem ersten verwandten Immunsuppressionsschema (Azathioprin und Prednisolon) wurde innerhalb von 60 Tagen in 84 Prozent der Fälle eine akute Abstoßungsreaktion beobachtet.

Im Gegensatz dazu wurden in der Behandlungsgruppe CyA/ MMF/Prednisolon nur in 30 Prozent der Fälle eine akute Abstoßungsreaktion beobachtet. Innerhalb eines Jahres zeigte sich in der Azathioprin/Prednisolon-Gruppe bei 91 Prozent der Patienten mindestens eine akute Abstoßungsreaktionen. Innerhalb eines Jahres wurden bei der CyA/MMF/Prednisolon-Gruppe in 52 Prozent der Fälle akute Abstoßungsreaktionen diagnostiziert.

Der Einfluss von akuten Abstoßungsreaktionen auf das Transplantatüberleben wurde untersucht. Sowohl bei akuten Abstoßungsreaktionen innerhalb von 60 Tagen nach Transplantation als auch bei Abstoßungsreaktionen innerhalb von einem Jahr nach Transplantation besteht ein signifikanter Unterschied bezüglich des Transplantatüberlebens. Es konnte somit nachgewiesen werden, dass akute Abstoßungsreaktionen signifikant das Transplantatüberleben verschlechtern. Innerhalb von 60 Tagen nach Transplantation liegt das Signifikanzniveau bei  $p=0,0303$  (Breslow-Test). Bei der Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier liegt das Signifikanzniveau bei akuten Abstoßungsreaktionen innerhalb eines Jahres nach Transplantation bei  $p=0,0391$  (Log-Rank-Test).

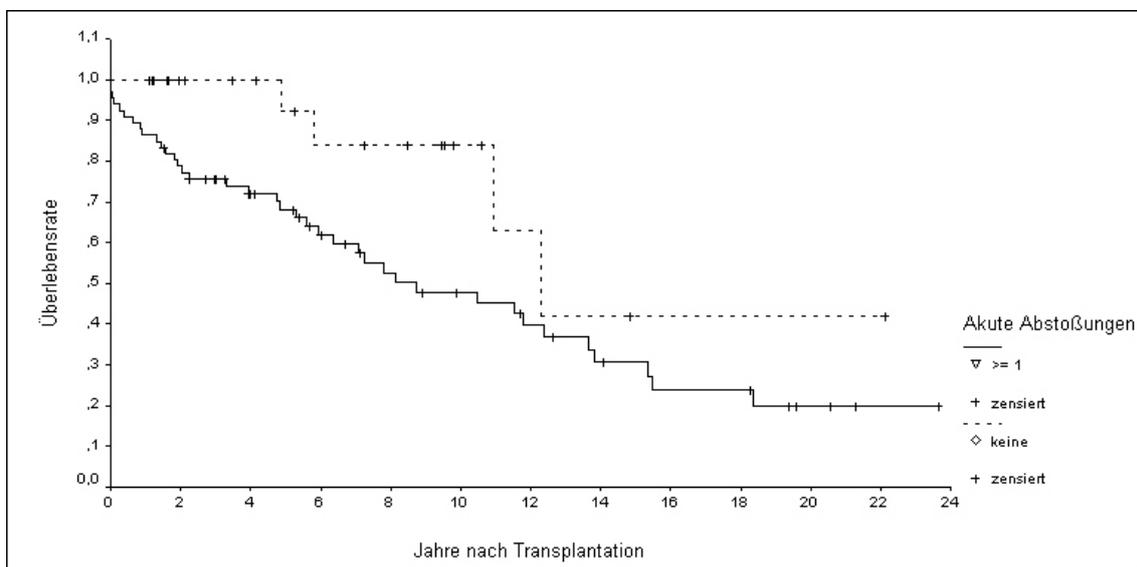


Abbildung 29: Überlebensrate von 88 Ersttransplantaten in Abhängigkeit von akuten Abstoßungsreaktionen innerhalb des ersten Jahres nach Transplantation

Tabelle 14: Transplantatüberlebensraten in Abhängigkeit von akuten Abstoßungskrisen innerhalb von 60 Tagen bzw. eines Jahres nach Transplantation

	<b>1 Jahr</b>	<b>2 Jahre</b>	<b>5 Jahre</b>
<b>Innerhalb 60 Tagen nach TX</b>			
<b>&gt;= 1 Abstoßung</b>			
Überlebensrate	84,9%	75,5%	67,2%
Patienten unter Beobachtung (n=53)	45	40	30
<b>Keine Abstoßung</b>			
Überlebensrate	94,3%	94,3%	84,6%
Patienten unter Beobachtung (n=35)	32	25	16
-----	-----	-----	-----
<b>Innerhalb eines Jahres nach TX</b>			
<b>&gt;= 1 Abstoßung</b>			
Überlebensrate	86,4%	78,7%	68,1%
Patienten unter Beobachtung (n=66)	58	51	35
<b>Keine Abstoßung</b>			
Überlebensrate	100%	100%	92,3%
Patienten unter Beobachtung (n=22)	22	17	12

#### 4.15 Patientenüberleben nach Transplantation

Im gesamten Beobachtungszeitraum sind von 89 transplantierten Patienten zehn Patienten (11,2%) verstorben. Sechs Patienten sind mit funktionierendem Transplantat verstorben. Vier Patienten sind nach Rückkehr an die Dialyse verstorben. Von den Todesursachen der zehn verstorbenen Patienten konnte 80 Prozent erfasst werden. 70 Prozent der Patienten waren zum Zeitpunkt des Todes älter als 18 Jahre. Zwei Patienten sind nach dem Stichpunkt der Erhebung verstorben. Beide Patienten sind mit funktionslosem Transplantat verstorben. Sie sind zur Vollständigkeit in Tabelle 16 aufgeführt.

Tabelle 15: Todesursachen der Patienten mit funktionsfähigem Transplantat zum Todeszeitpunkt.

Patient	Anzahl TX	Verstorben	Alter (a)	Todesursache
WH	3	04/84	16,24	Varzellenezephalitis
AA	1	01/94	20,63	Akute myeloische Leukämie
RJ	2	12/96	24,52	Pilzsepsis im Rahmen einer Lymphomkrankung
BZ	2	12/96	26,59	Ursache unbekannt
BA	1	04/00	28,83	Unklar, angeblich Hyperurikämie
PB	1	12/01	29,54	Atypische Pneumonie mit septischen Schock

Tabelle 16: Todesursachen der Patienten mit funktionslosem Transplantat zum Todeszeitpunkt

Patient	Anzahl TX	Verstorben	Alter (a)	Todesursache
BH	3	01/83	17,93	Akutes Herzversagen bei hypertoniegeschädigtem Herzen
WG	1	12/90	11,73	Pneumocystis-carinii-Infektion
HD	1	12/94	29,50	Zerebro-vaskulärer Insult
PT	1	03/01	21,15	Hyperkaliämie
EB	1	04/04	33,05	Lungeninsuffizienz
DU	3	05/04	33,88	Pneumonie nach schwerer Gefäßthrombose

Das Patientenüberleben nach Nierenersttransplantation (mit/ohne funktionstüchtigem Transplantat) ergab eine Ein-Jahresüberlebensrate von 98,9 Prozent. Die Fünf-Jahresüberlebensrate der untersuchten Patienten beträgt 97,7 Prozent, die 10-Jahresüberlebensrate 94,5 Prozent, die 15-Jahresüberlebensrate 85,4 Prozent, die 20-Jahresüberlebensrate 78,8 Prozent.

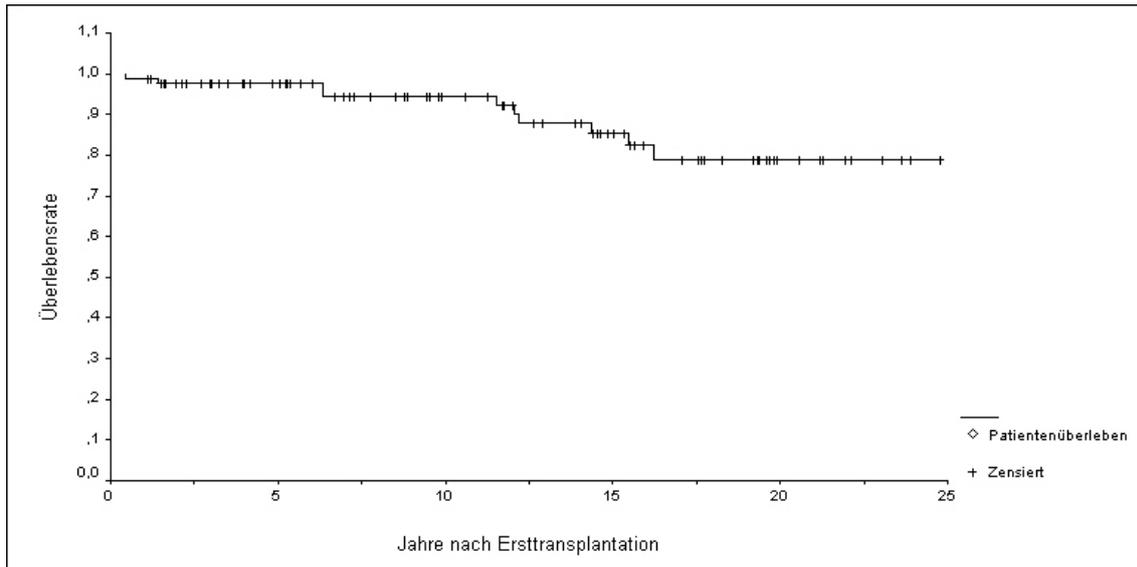


Abbildung 30: Patientenüberleben von 89 Patienten nach Erstnierentransplantation

Tabelle 17: Patientenüberlebensraten nach Ersttransplantation für 89 Patienten

	<b>1 Jahr</b>	<b>5 Jahre</b>	<b>10 Jahre</b>	<b>15 Jahre</b>	<b>20 Jahre</b>
<b>Überlebensrate</b>	98,90%	97,70%	94,50%	85,40%	78,80%
<b>Patienten unter Beobachtung</b>	88	68	47	30	10

#### 4.16 Körperhöhe und Wachstum nach Transplantation

Bei 82 Patienten konnte die Körperhöhe zur Ersttransplantation erfasst werden. Nur 18 Prozent der Patienten wurden vor der Nierentransplantation mit rekombinantem Wachstumshormon behandelt. Die Behandlung mit rekombinantem Wachstumshormon wurde erst Mitte der 90er Jahre zur Therapie bei niereninsuffizienten Kindern zugelassen. Bei 20 Patientinnen (59%) und 35 Patienten (64%) wurde eine Körpergröße unterhalb der 3er-Perzentile bezogen auf das Kalenderalter festgestellt. In dieser Perzentilengruppe sind v.a. Patienten mit kongenitalen und hereditären Erkrankungen anzufinden. 80 Prozent der Patienten waren zur Ersttransplantation unterhalb der 10er-Perzentile.

Da viele Patienten mit ihrer Körperhöhe deutlich unterhalb der 3er-Perzentilengrenze liegen, wurden die Körperhöhen der Patienten zur Ersttransplantation zur optischen Veranschaulichung in Perzentilenkurven dargestellt (Abbildungen 32 und 33).

Es wurde auch die Endgröße der Patienten nach der Transplantation erfasst. Als Endgröße wurde die Körperhöhe der Patienten mit Vollendung des 20. Lebensjahres festgelegt. Es konnten Daten von insgesamt 40 Patienten erfasst werden. Die weiblichen Patienten haben im Mittel eine Körperhöhe von 154,5 cm erreicht. Die männlichen Patienten sind im Mittel 162,7 cm groß. Somit sind die mittleren Körperhöhen sowohl der männlichen als auch der weiblichen Patienten mit Vollendung des 20. Lebensjahres und zumeist erreichtem Wachstumsabschluss unterhalb der 3er-Perzentile anzufinden.

Tabelle 18: Körperhöhe der Patienten zur Ersttransplantation sowie Endhöhe der Patienten

Perzentile	<3er	≥3 - <10er	≥10 - <25er	≥25 - <50er	≥50er
<b>Ersttransplantation</b>					
gesamt (n=82)	55 (67%)	11 (13%)	7 (9%)	6 (7%)	3 (4%)
männlich (n=53)	35 (66%)	9 (17%)	4 (7%)	3 (6%)	2 (4%)
weiblich (n=29)	20 (69%)	2 (7%)	3 (10%)	3 (10%)	1 (4%)
<b>Endgröße</b>					
gesamt (n=40)	24 (60%)	9 (23%)	3 (8%)	--	4 (10%)
männlich (n=23)	16 (70%)	4 (17%)	1 (4%)	--	2 (9%)
weiblich (n=17)	8 (47%)	5 (29%)	2 (12%)	--	2 (12%)

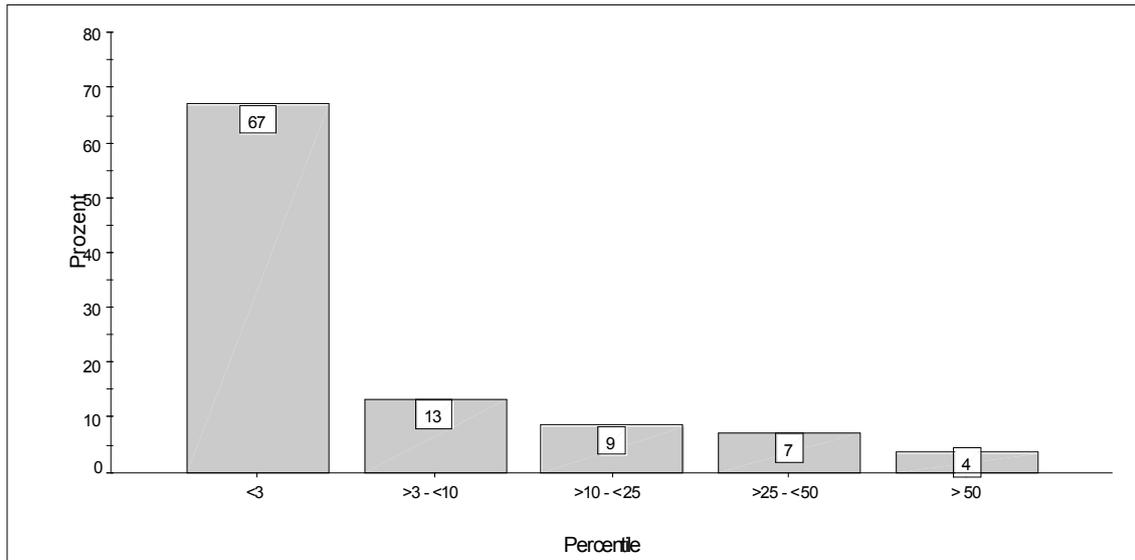


Abbildung 31: Körperhöhenverteilung von 82 Patienten zur Ersttransplantation in Prozent

Von Patienten, bei denen sowohl die Körperhöhe zur Ersttransplantation als auch die Endhöhe erfasst werden konnte, wurde das Wachstum nach Transplantation untersucht. Zur Berechnung konnten Daten von 38 Patienten herangezogen werden. Es wurde berechnet, ob die Patienten aufgrund von Höhenwachstum oder Verlust von Körperhöhe in Relation zum Alter die Perzentilengrenzen überschritten haben. Bei 63 Prozent der Patienten war keine Veränderung zu beobachten. Nur 26 Prozent haben sich um eine oder mehr Perzentilenklassen verbessert. Elf Prozent der Patienten sind in einer der kleineren Perzentilengruppe eingetreten.

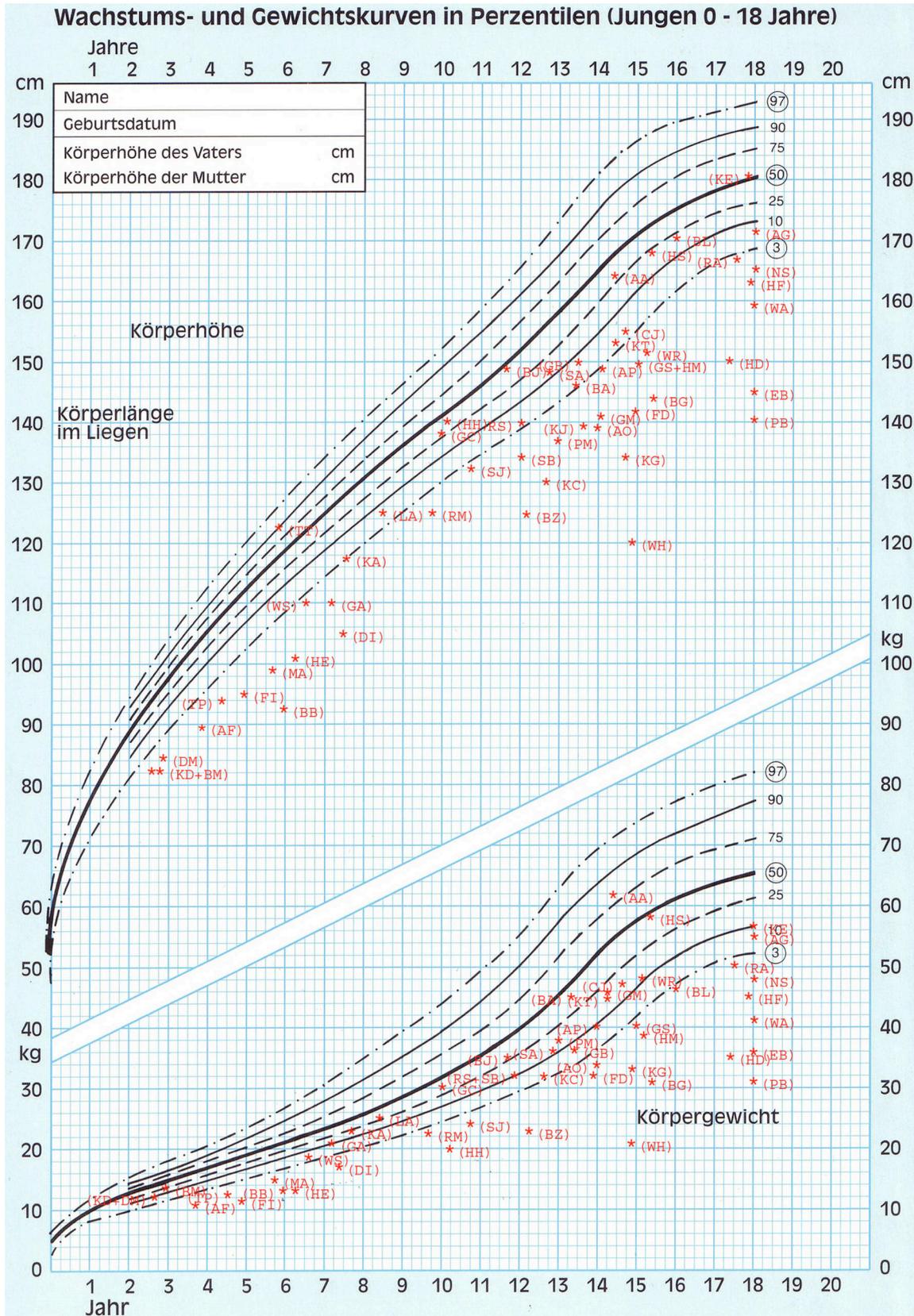


Abbildung 32: Körperhöhe und Gewicht von 53 Patienten zur Ersttransplantation (Perzentilenkurve nach [3-5, 53, 54])

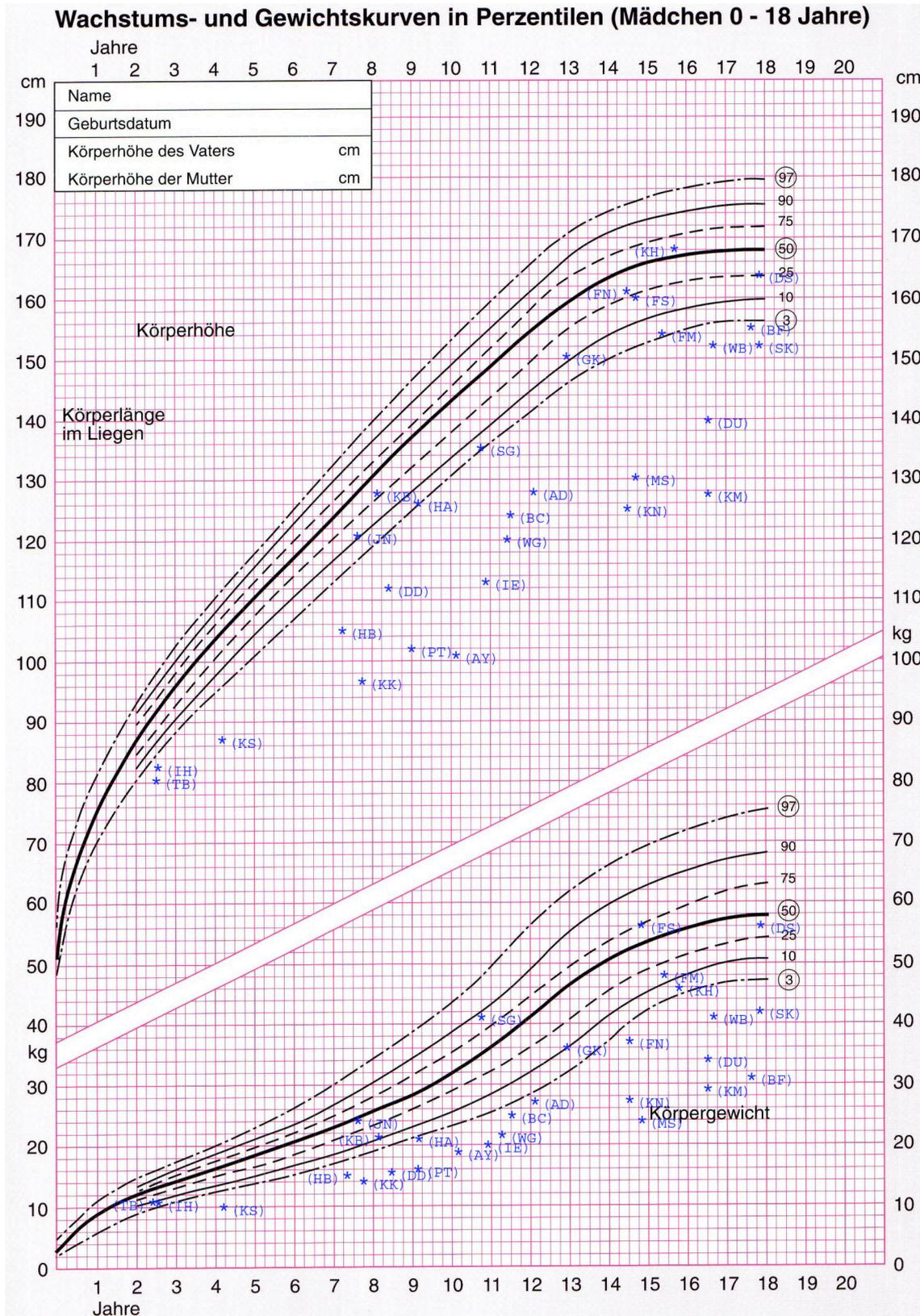


Abbildung 33: Körperhöhe und Gewicht von 29 Patientinnen zur Ersttransplantation (Perzentilenkurve nach [3-5, 53, 54])

#### 4.17 Rehabilitation

Um Daten über die medizinische und soziale Rehabilitation der Patienten zu erheben, wurden alle noch lebenden Patienten, die sich zum Stichtag nicht mehr in der Behandlung der Kinderneurologie befanden, angeschrieben. Insgesamt wurden 54 Patienten angeschrieben. Von 39 Patienten wurde der Fragebogen zurückgesandt (Rücklaufquote 79%). Das mediane Alter der erfassten Patienten beträgt 30,76 Jahre (+/- 5,64 Jahre).

Bei der Auswertung wurde eine Unterteilung in Patienten mit Transplantatfunktion über zehn Jahre und in Patienten mit Transplantatfunktion geringer als zehn Jahre unterteilt.

Es wurde der höchste erreichte Schulabschluss erfasst. Insgesamt haben 95 Prozent der Patienten ihre Schullaufbahn mit einem Schulabschluss abgeschlossen. Vierzehn Patienten haben einen Hauptschulabschluss. Elf Patienten haben die Schullaufbahn mit der Mittleren Reife abgeschlossen. Zehn Patienten haben die Fachhochschulreife, zwei Patienten haben die allgemeine Hochschulreife erreicht. Zwei Patienten haben die Schullausbildung ohne Abschluss beendet. Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied in Bezug auf den erreichten Schulabschluss zwischen Patienten mit Transplantatfunktion von mehr bzw. weniger als zehn Jahren festgestellt werden.

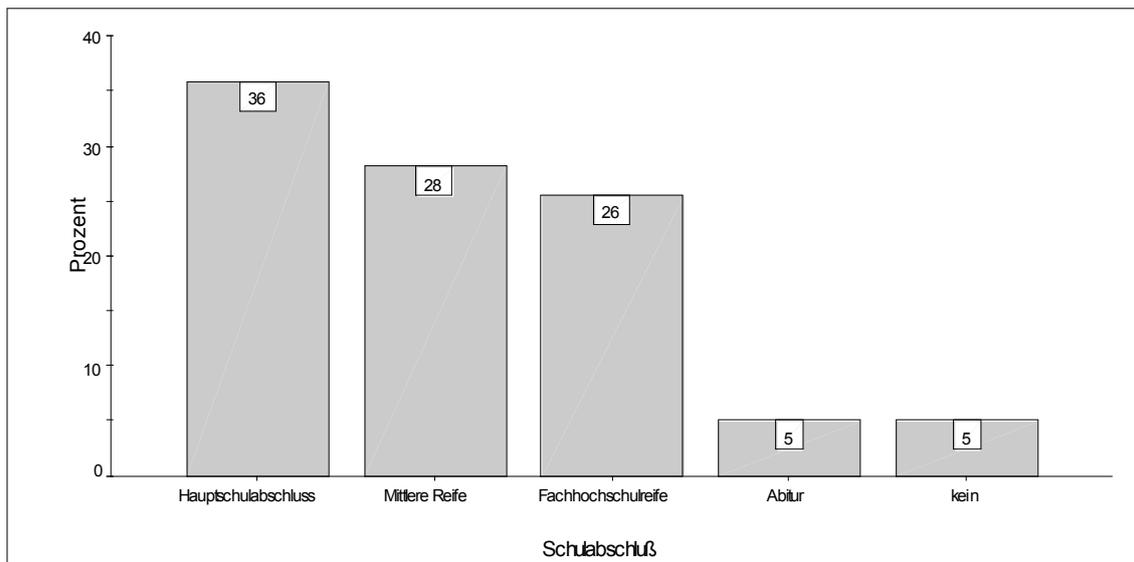


Abbildung 34: Erreichter Schulabschluss von 39 Patienten nach Nierentransplantation (prozentuale Darstellung)

#### 4.18 Berufstätigkeit

Von 39 Patienten mit Schul- und Berufsausbildung sind 23 Patienten (51%) berufstätig. Drei Patienten befanden sich zum Stichtag in einer Ausbildung. 78 Prozent der Patienten arbeiten in einer Vollzeitbeschäftigung, der Rest der Patienten arbeitet in Teilzeitbeschäftigung. Vier Patienten sind arbeitslos, damit beträgt die Arbeitslosigkeit im Patientenkollektiv 10,4 Prozent. Zwölf Patienten sind Rentner (31%).

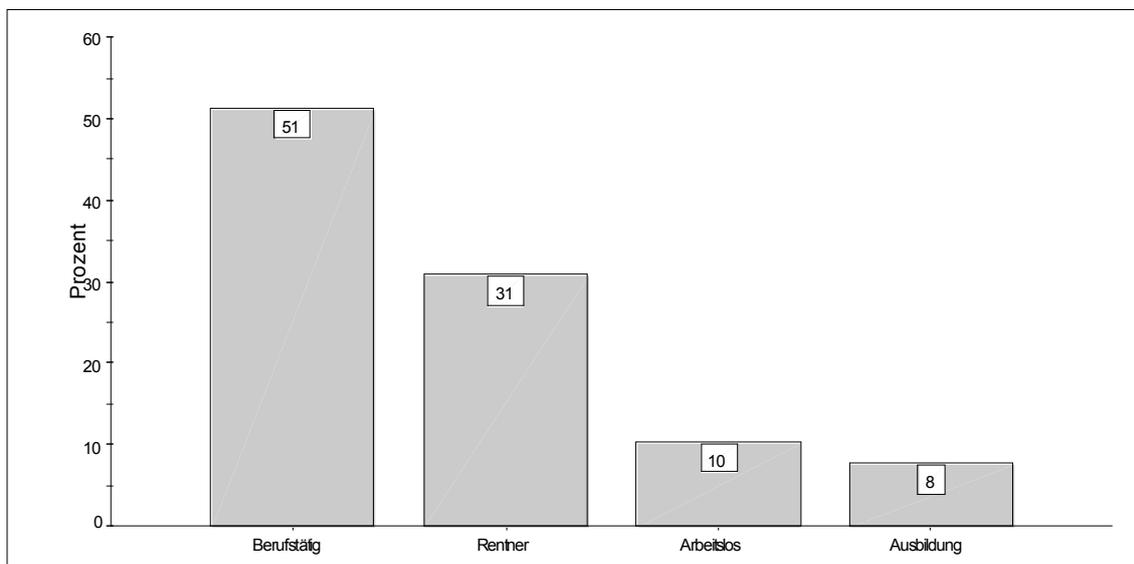


Abbildung 35: Übersicht der Arbeitsverhältnisse von 39 Patienten (prozentuale Darstellung)

Tabelle 19: Schulabschluss, Berufsausbildung und aktueller Beruf bei 19 Patienten mit Transplantatfunktionsraten länger als zehn Jahre

Kürzel	Alter(a)	TX-Fkt(a)	Ge.	Schulabschluss	Berufsausbildung	aktueller Beruf
SG	34,34	23,6	w	Hauptschulabschluss	Einzelhandelskauffrau	Einzelhandelskauffrau
MS	36,89	22,1	w	Fachhochschulreife	Industriekauffrau	Rentner
HS	36,60	21,3	m	Fachhochschulreife	Landwirt	Landwirt
FD	35,44	20,5	m	Hauptschulabschluss	Keine	Rentner
HF	37,52	19,6	m	Fachhochschulreife	Bürokaufmann	Rentner
RA	36,86	19,4	m	Mittlere Reife	Ergotherapeut	Ergotherapeut
RS	31,10	18,4	m	Fachhochschulreife	Wirtschaftingenieur	Controller
KJ	31,94	18,3	m	Hauptschulabschluss	Keine	arbeitslos
GM	34,09	15,4	m	Fachhochschulreife	Industriekaufmann	Rentner
WS	21,41	14,9	m	Hauptschulabschluss	Keine	arbeitslos
KK	21,79	14,1	w	Fachhochschulreife	Bürokauffrau	Bürokauffrau
EB	30,76	12,6	m	Kein	Keine	Lagerarbeiter
BC	29,11	12,4	w	Hauptschulabschluss	Schneiderin	Produktionshelferin
BB	20,63	12,3	m	Hauptschulabschluss	zum Bürokaufmann	Ausbildung
HC	29,74	11,8	w	Hauptschulabschluss	Verkäuferin	Verkäuferin
PM	34,14	10,5	m	Hauptschulabschluss	Hilfsschlosser	Rentner
				<b>Zweittransplantate</b>		
AN	23,21	15,6	w	Hauptschulabschluss	Hauswirtschaftshelferin	Ausbildung
FN	27,36	12,3	w	Abitur	Diplomfinanzwirtin	Steuerinspektorin
TT	29,77	10,9	m	Fachhochschulreife	Kaufmänn. Angestellt.	Kaufmänn. Angestellt.

Tabelle 20: Schulabschluss, Berufsausbildung und aktueller Beruf bei 20 Patienten mit Transplantatfunktionsraten kürzer als zehn Jahre

<b>Kürzel</b>	<b>Alter (a)</b>	<b>Ge.</b>	<b>Schulabschluss</b>	<b>Berufsausbildung</b>	<b>aktueller Beruf</b>
BD	39,55	w	Fachhochschulreife	Verwaltungsangestellte	Rentner
KM	35,79	w	Mittlere Reife	Sekretärin	Sekretärin
BF	35,26	w	Hauptschulabschluss	Damenschneiderin	Rentner
WR	34,82	m	Abitur	Bürokaufmann	Bürokaufmann
SK	33,32	w	Mittlere Reife	Einzelhandelskauffrau	Einzelhandelskauffrau
WB	32,31	w	Fachhochschulreife	Beamtin mittlerer Dienst	Rentner
DC	32,06	w	Mittlere Reife	Apothekenhelferin	Bürokauffrau
AO	31,56	m	Mittlere Reife	Einzelhandelskaufmann	Musiker/Rentner
DU	31,51	w	Mittlere Reife	Bürokauffrau	Rentner
DS	29,83	w	Hauptschulabschluss	Keine	Raumpflegerin
AG	28,06	m	Keiner	Keine	arbeitslos
IE	26,78	w	Hauptschulabschluss	Damenschneiderin	Damenschneiderin
NS	26,10	m	Hauptschulabschluss	Keine	Rentner
KN	25,79	w	Mittlere Reife	Keine	Rentner
HA	25,11	w	Hauptschulabschluss	Keine	arbeitslos
KH	23,00	w	Mittlere Reife	Zahnarzthelferin	Zahnarzthelferin
BL	21,42	m	Mittlere Reife	Schornsteinfeger	Schornsteinfeger
KT	20,97	m	Fachhochschulreife	Ausbildung zum Bürokaufmann	Bürokaufmann
KE	20,71	m	Mittlere Reife	Keine	arbeitslos
GS	20,62	m	Mittlere Reife	Ausbildung zum Bürokaufmann	Bürokaufmann

#### 4.19 Familienstand

Bei 39 Patienten konnte der Familienstand erfasst werden. 14 Patienten waren zum Stichtag verheiratet. Von den 25 ledigen Patientinnen und Patienten leben sieben Patienten zusammen mit ihrer/m Lebensgefährten/in. Acht Patienten haben Kinder. Fünf Patienten sind Vater geworden, drei Patientinnen Mutter. Davon haben fünf Patienten ein Kind, drei Patienten sind Eltern von zwei Kindern.

Als Indikator für die Selbständigkeit und Beziehungsfähigkeit der Patienten wurde das Wohnverhältnis gewählt. Dabei zeigte sich, dass 21 Patienten (54%) mit ihrem Partner zusammen wohnen. Bei ihren Eltern wohnen 15 Patienten (18%). Davon sind acht Patienten älter als 25 Jahre. Alleine wohnen drei Patienten.

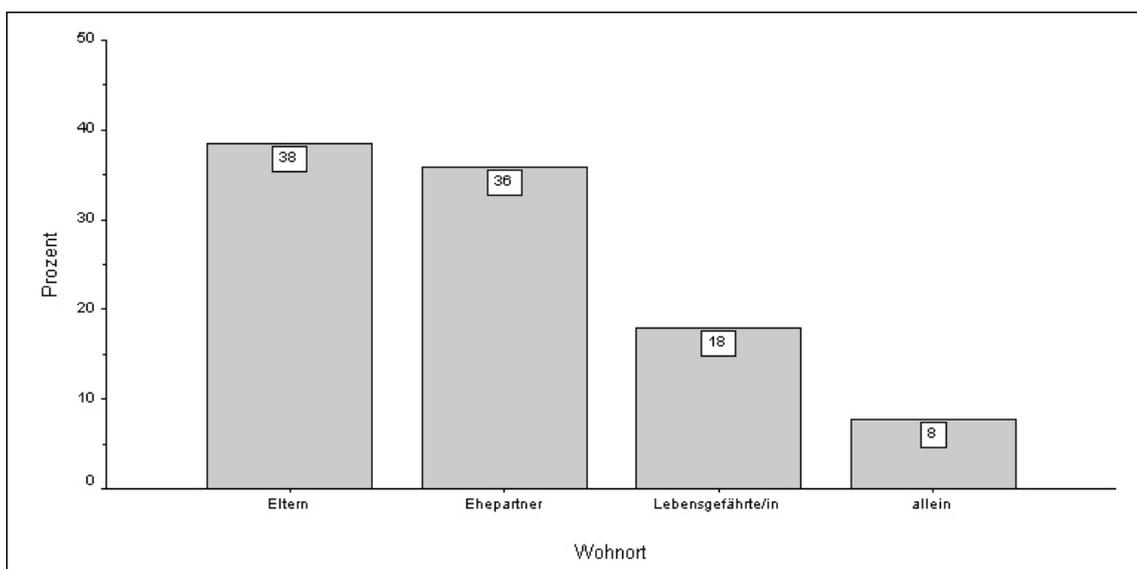


Abbildung 36: Wohnverhältnis von 39 Patienten (Angaben in Prozent)

Tabelle 21: Familienstand und Wohnverhältnis von 19 Patienten mit Transplantatfunktionsraten länger als zehn Jahre

Kürzel	TX	Zustand	Alter(a)	TX-Fkt.(a)	Ge.	Familienstand	Kinder	Wohnverhältnis
SG	1	FU	34,34	23,6	w	verheiratet	2	Ehepartner
MS	1	FU	36,89	22,1	w	ledig	--	Eltern
HS	1	FU	36,60	21,3	m	verheiratet	2	Ehepartner
FD	1	FU	35,44	20,5	m	ledig	--	Eltern
HF	1	FU	37,52	19,6	m	ledig	--	Lebensgefährtin
RA	1	FU	36,86	19,4	m	verheiratet	1	Ehepartner
RS	2	FU	31,10	18,4	m	ledig	--	allein
KJ	1	FU	31,94	18,3	m	ledig	--	Eltern
GM	2	FU	34,09	15,4	m	ledig	--	Eltern
WS	1	FU	21,41	14,9	m	ledig	--	Eltern
KK	1	FU	21,79	14,1	w	ledig	--	allein
EB	1	FU	30,76	12,6	m	verheiratet	1	Ehepartner
BC	2	FU	29,11	12,4	w	ledig	--	Lebensgefährten
BB	1	WL	20,63	12,3	m	ledig	--	Eltern
HC	3	FU	29,74	11,8	w	verheiratet	1	Ehepartner
PM	2	FU	34,14	10,5	m	ledig	--	Eltern
Zweittransplantate								
AN	3	FU	23,21	15,6	w	ledig	--	Eltern
FN	2	FU	27,36	12,3	w	ledig	--	Lebensgefährten
TT	3	FU	29,77	10,9	m	verheiratet	1	Ehepartner

Tabelle 22: Familienstand und Wohnverhältnis von 20 Patienten mit Transplantat-funktionsraten geringer als zehn Jahre

Kürzel	TX	Zustand	Alter(a)	Ge.	Familienst	Kinder	Wohnverhältnis
BD	2	FU	39,55	w	verheiratet	1	Ehepartner
KM	2	WL	35,79	w	verheiratet	--	Ehepartner
BF	2	WL	35,26	w	verheiratet	--	Ehepartner
WR	2	WL	34,82	m	ledig	--	Eltern
SK	2	FU	33,32	w	verheiratet	--	Ehepartner
WB	2	FU	32,31	w	ledig	--	Lebensgefährte
DC	4	FU	32,06	w	ledig	--	Allein
AO	2	WL	31,56	m	ledig	--	Lebensgefährtin
DU	3	FU	31,51	w	verheiratet	--	Ehepartner
DS	2	FU	29,83	w	verheiratet	--	Ehepartner
AG	1	FU	28,06	m	verheiratet	2	Ehepartner
IE	3	WL	26,78	w	ledig	--	Eltern
NS	1	WL	26,10	m	ledig	--	Lebensgefährten
KN	2	WL	25,79	w	ledig	--	Lebensgefährte
HA	2	FU	25,11	w	ledig	--	Eltern
KH	1	FU	23,00	w	verheiratet	--	Ehepartner
BL	1	FU	21,42	m	ledig	--	Eltern
KT	1	FU	20,97	m	ledig	--	Eltern
KE	1	FU	20,71	m	ledig	--	Eltern
GS	1	FU	20,62	m	ledig	--	Eltern

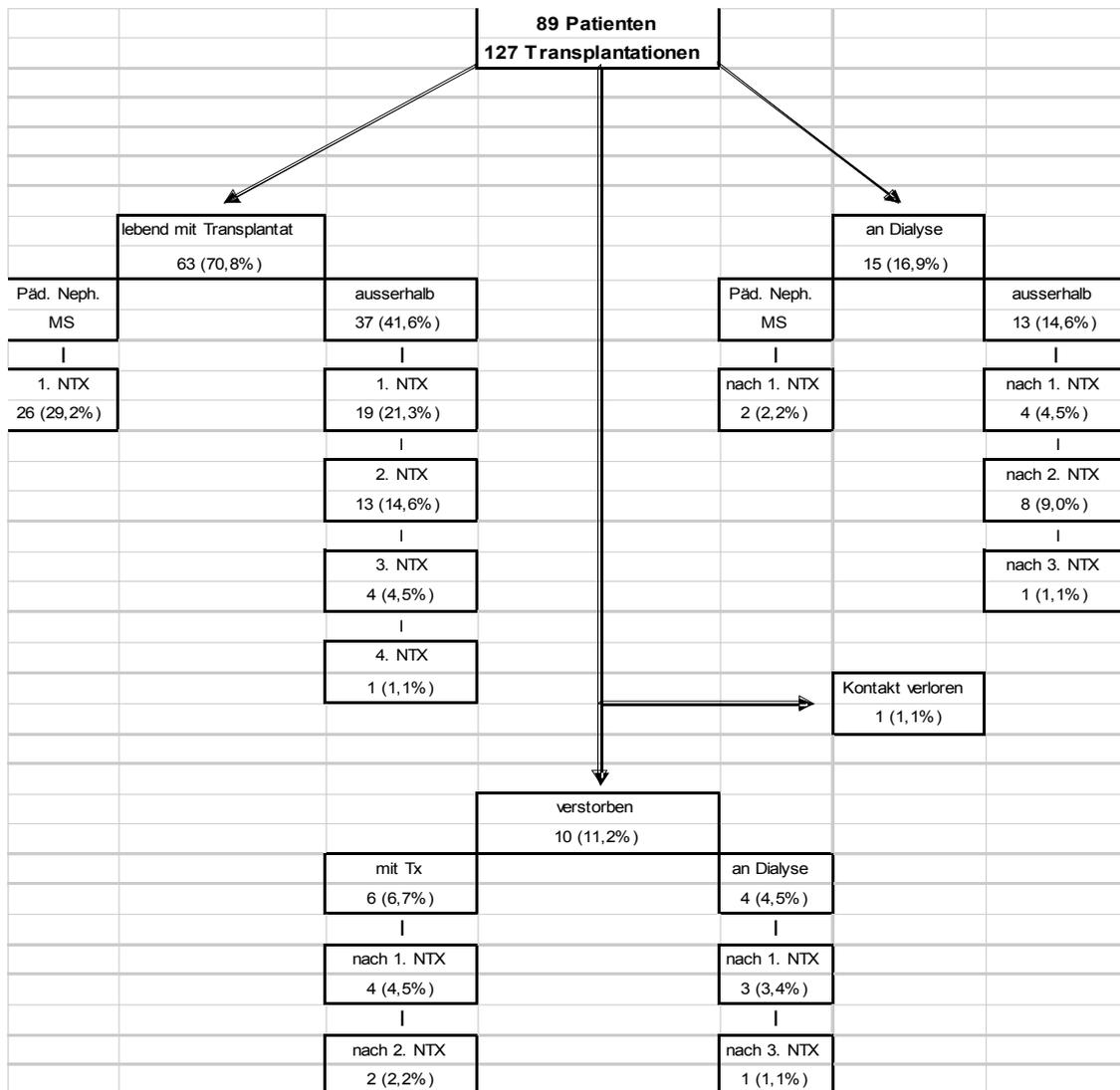


Abbildung 37: Zusammenfassende Darstellung über den Verbleib von 89 transplantierten Patienten der pädiatrischen Nephrologie Münster (Pad.Neph.MS)

## **5 Diskussion**

### ***5.1 Einleitung***

Ende des Jahres 2001 bestanden in Deutschland über 30 Jahre Erfahrungen mit Nierentransplantationen bei Kindern. Dabei wurden Nierentransplantationen und auch Dialyseverfahren bei Kindern noch um 1968 als gefährliches und unethisches Verfahren zur Therapie der chronischen Niereninsuffizienz angesehen [56, 68]. Heutzutage gilt die Nierentransplantation als Therapie der Wahl bei terminaler Niereninsuffizienz sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen [17, 47, 51, 77].

Verbesserungen der immunsuppressiven Therapie, im HLA-Matching, der peri- und postoperativen Betreuung, sowie der Diagnostik und Therapie von Abstoßungsreaktionen haben dazu beigetragen, dass sich die Ergebnisse bei Nierentransplantationen von Kindern und Jugendlichen ständig verbessert haben [77]. Eine erfolgreiche Transplantation verbessert die kognitive und sexuelle Entwicklung der Kinder. Ebenso zeigt sich eine signifikant bessere psychosoziale Entwicklung. Insgesamt kann bei einem Kind mit gut funktionierendem Transplantat eine Lebensqualität erreicht werden, die durch keine Dialysetherapie erreichbar ist [17].

Bei Kindern und Jugendlichen in der Altersklasse von 0 bis 19 Jahren wird die Inzidenz der terminalen Niereninsuffizienz je nach Register mit 9-11 Erkrankungen pro Millionen altersbezogener Population angegeben [75, 77]. Insgesamt beträgt in Deutschland der Anteil der Kinder und Jugendliche im Alter bis 18 Jahren weniger als 1 Prozent an allen sich in Nierenersatztherapie befindlichen Patienten. Deutschlandweit befanden sich im Jahre 2002 insgesamt 806 Kinder und Jugendliche in chronischer Nierenersatztherapie. In Deutschland stehen zur Behandlung dieser Kinder und Jugendlichen 22 Zentren für pädiatrische Nephrologie zur Verfügung [21]. Insgesamt gibt es in Deutschland jedoch nur wenige Zentren, wie die pädiatrische Nephrologie Münster, die über mehr als 24 Jahre Erfahrungen mit Nierentransplantationen bei pädiatrischen Patienten haben. Studien, die nierentransplantierte Kinder über einen längeren Zeitraum (10-20 Jahre) beobachten, sind immer noch selten [16, 47, 51, 74]. Die meisten Langzeitstudien beziehen sich dabei auf die Transplantatfunktion, nur wenige Studien untersuchen die soziale Rehabilitation und die Lebensumstände von

erwachsenen Transplantatempfängern, die in ihrer Kindheit transplantiert worden sind [22, 47, 52]. Somit ist eine systematische retrospektive Erhebung des Patientenguts der pädiatrischen Nephrologie Münster sinnvoll, um entsprechende Langzeitergebnisse zu gewinnen.

## **5.2 Statistik**

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Erhebung anhand von Krankenblättern und Daten der Transplantationszentrale Münster. Bei der Beurteilung der Ergebnisse sind die Schwächen einer retrospektiven Erhebung zu beachten. Bei der Datenerhebung ist eine lückenlose Dokumentation in den Krankenakten nötig, um vergleichbare Ergebnisse zu erhalten. Daher mussten 3 Patienten von der Studie ausgeschlossen werden. Insgesamt ist die Aussagekraft retrospektiver Studien im Gegensatz zu anderen Studientypen, wie prospektiven Studientypen, eingeschränkt. Um den Transplantationserfolg messen zu können sind eine ausreichend große Stichprobe, ausreichend große Gruppengrößen, sowie ausreichend lange Beobachtungszeiträume notwendig. Der minimale Nachbeobachtungszeitraum wurde auf ein Jahr festgelegt. Bei einigen Patienten bestehen somit nur relativ kurze Nachbeobachtungszeiten, weshalb für diese Patienten keine Langzeitergebnisse berechnet werden konnten.

## **5.3 Grunderkrankungen**

Die Ursachen der terminalen Niereninsuffizienz bei Erwachsenen und Kindern unterscheiden sich deutlich. Bei erwachsenen Patienten stellen die diabetische Nephropathie sowie Glomerulonephritiden nahezu 50 Prozent der Grunderkrankungen. Hereditäre sowie kongenitale Erkrankungen stellen bei Erwachsenen nur 11 Prozent der Grunderkrankungen [21].

Im untersuchten Patientengut wurden 89 niereninsuffiziente Patienten nierentransplantiert. 66 Prozent der Patienten sind aufgrund angeborener sowie hereditärer Erkrankungen terminal niereninsuffizient geworden. Bei den restlichen 34 Prozent waren erworbene Erkrankungen Ursache der terminalen Niereninsuffizienz.

Diese Verteilung der Grunderkrankungen deckt sich sowohl mit Berichten von deutschen Zentren [20, 21, 47], als auch großer internationaler Erhebungen [60, 75]. Somit ist das untersuchte Patientengut mit den Patientenkollektiven anderer Studien vergleichbar.

#### **5.4 Dialyse**

Im eigenen Patientengut wurden nahezu 80 Prozent der Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz mittels Hämodialyse dialysiert. Nur ein Patient wurde präemptiv transplantiert. Die European Dialysis and Transplant Association (EDTA) beschreibt für den Zeitraum von 1995 bis 2000 in 48 Prozent der Fälle die Hämodialyse als primäre Form der Nierenersatztherapie. 34 Prozent der Patienten wurden mit Peritonealdialyse behandelt und 18 Prozent der Patienten präemptiv transplantiert [75]. Der hohe Anteil von Hämodialysepatienten im eigenen Patientengut erklärt durch verschiedene Ursachen. Zu Beginn des Beobachtungszeitraumes war im eigenen Zentrum nur die intermittierende Hämodialyse verfügbar. Zu dieser Zeit wurden Peritonealdialysen fast nur in Erwachsenenzentren angeboten. Ab 1980 war die Peritonealdialyse auch als Heimdialyse verfügbar. Ein hoher Anteil von berufstätigen, allein erziehenden sowie ausländischen Eltern im eigenen Patientengut machten häufig eine ambulante Peritonealdialyse nicht möglich. Die Peritonealdialyse wurde häufig von Patienten die weit von Münster entfernt wohnten oder aber Patienten die eine höhere Schulausbildung anstrebten gewählt.

Laut QuaSi-Niere-Bericht 2002/2003 werden in Deutschland 53 Prozent der Kinder und Jugendliche mit terminaler Niereninsuffizienz mittels Peritonealdialyse behandelt, die restlichen 47 Prozent der Patienten werden hämodialysiert [21].

In der zeitlichen Entwicklung zeigte sich eine Zunahme der Erstdialysen bei Patienten im jüngeren Lebensalter, v.a. in der Altersklasse unter 5 Jahren. So betrug der Anteil der Patienten im Alter bis zu 5 Jahren von 1973 bis 1982 an allen Patienten nur 7 Prozent. In den Jahren von 1983 bis 2000 stieg der Anteil dieser Altersklasse auf 22 Prozent. Ähnliche Tendenzen zeigten sich bei dem Alter zur Ersttransplantation. Auch

international wurden im zeitlichen Verlauf immer mehr jüngere Patienten erstdialysiert und transplantiert [46, 75].

### ***5.5 Transplantation***

Im eigenen Patientengut konnten international vergleichbare Transplantationsergebnisse erzielt werden. So betragen die 1-,2- und 5 –Jahresüberlebensraten aller Transplantate der pädiatrischen Nephrologie Münster 86,9, 80,4 und 70,1 Prozent. Lebendnierenspenden zeigen ein signifikant besseres Transplantatüberleben als Verstorbennierenspenden [2, 37, 60, 77]. So stehen laut der North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS) 1-, 3-, 5- Jahrestransplantatüberlebensraten von 91, 85 und 80 Prozent bei Lebendnierenspenden Überlebensraten von 83,73 und 65 Prozent bei Nierenspenden von Verstorbenen gegenüber [60]. In der pädiatrischen Nephrologie Münster wurden im Beobachtungszeitraum insgesamt erst sieben Lebendtransplantationen durchgeführt. Bis zum Stichtag wurde keines der Transplantate abgestoßen. Aufgrund der kleinen Anzahl lassen sich für unser Patientengut noch keine statistisch verwertbaren Aussagen machen, jedoch zeigt sich im Vergleich zur Verstorbennierenspende ein tendenziell besseres Transplantatüberleben. Die erzielten Ergebnisse bei Nierenspenden von Verstorbenen sind tendenziell etwas besser als die bei großen Multicenterstudien erzielten Ergebnisse. Nach Broyer sind die Transplantationsergebnisse einzelner Zentren jedoch häufig besser als die Ergebnisse großer Multicenterstudien [8].

Bei der Analyse der Überlebensrate von Ersttransplantaten gegenüber Re-Transplantaten zeigten sich bei Retransplantationen schlechtere Überlebensraten, jedoch konnte kein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen werden. Tejani konnte bei der Untersuchung von nahezu 600 Retransplantationen ein signifikant schlechteres Outcome sowohl bei Verstorbenen- als auch bei Lebendnierenspenden nachweisen [71]. Im Gegensatz dazu wurde bei einer Langzeitanalyse eines schwedischen Transplantationszentrums kein Unterschied zwischen Erst- und Retransplantationen

festgestellt [16]. In dieser Studie wurde allerdings nur 17 Retransplantationen untersucht.

### ***5.6 Immunsuppression***

Die immunsuppressive Therapie hat einen entscheidenden Einfluss auf den Verlauf einer Nierentransplantation. Nach Einführung von Cyclosporin konnten die Transplantationsergebnisse deutlich verbessert werden [7, 37]. So betrug bei Verstorbennierentransplantationen vor der Einführung von Cyclosporin die 1-Jahresüberlebensrate 55-60 Prozent, unter Therapie mit Cyclosporin stieg die Überlebensrate auf 75-89 Prozent [77]. Auch im eigenen Patientengut konnte der positive Einfluss von Cyclosporin A auf das Transplantatüberleben nachgewiesen werden. Im Vergleich zur Behandlungsgruppe mit der Immunsuppression mittels Prednison/Azathioprin zeigte sich bei allen Behandlungsschemata mit Cyclosporin A, mit Ausnahme der Therapiegruppe CyA/Pred, signifikant bessere Transplantatüberlebensraten. So beträgt die 5-Jahresüberlebensrate von der Gruppe Aza/Pred 59 Prozent. Bei Therapie mit CyA/Pred/Aza beträgt die Überlebensrate 73,7 Prozent. Zu ähnlichen Ergebnissen kommt auch die pädiatrische Nephrologie Hannover, dort betragen die Überlebensraten in den beiden Behandlungsgruppen 5 Jahre nach Transplantation 54 vs. 76 Prozent [46]. Der Benefit bei Behandlung mit Cyclosporin A konnte bei den Patienten der pädiatrischen Nephrologie Hannover nur für die ersten sieben Jahre nach Transplantation nachgewiesen werden. Danach war ein besseres Transplantatüberleben bei Therapie mit Cyclosporin A nicht mehr nachweisbar [47]. Als Ursachen werden sowohl die Cyclosporin bedingte Nephrotoxizität als auch die chronische Rejektion diskutiert [69]. Beim eigenen Patientengut konnte dieser Einfluss von Cyclosporin nicht nachgewiesen werden, es sind dabei jedoch die geringen Behandlungsgruppengrößen zu beachten. Andere Autoren konnten jedoch auch bei Langzeittherapie mit CyA keine Progression der toxischen CyA-bedingten Nephropathie nachweisen [9]. Ein Vorteil der Therapiegruppe CyA/Pred gegenüber Aza/Pred konnte nicht nachgewiesen werden. Die Ergebnisse der Therapiegruppe

CyA/Pred waren sogar schlechter. Dieses Ergebnis ist wahrscheinlich durch die geringe Gruppengröße (n=10) bedingt.

Ab 1994 wurde in der pädiatrischen Nephrologie Münster Mycophenolat-Mofetil (MMF) erstmals als Ersatz für Azathioprin eingesetzt. Insgesamt wurde 24 Patienten mit dem Immunsuppressionsschema CyA/MMF/Pred behandelt. Die ermittelten 1- und 2-Jahres-Transplantatüberlebensraten ergaben 100 Prozent. In einer großen Studie mit einer MMF basierten Immunsuppression ohne Induktionstherapie, an der auch die pädiatrische Nephrologie Münster teilnahm, konnte ein signifikanter Vorteil der MMF basierten Immunsuppression auf das Transplantatüberleben nachgewiesen werden. Die 3- Jahrestransplantatüberlebensrate unter CyA/MMF/Pred betrug 98% [31, 67]. Bei der Gruppe CyA/Aza/Pred wurde eine 3 Jahresüberlebensrate der Transplantate von 80% erreicht. Somit sind die Ergebnisse der pädiatrischen Nephrologie mit den in der Literatur angegebenen Ergebnissen vergleichbar.

### ***5.7 Zeitpunkt der Funktionsaufnahme der Transplantate***

Der Einfluss einer verzögerten Funktionsaufnahme des Transplantates, definiert durch die Notwendigkeit von Dialysebehandlungen innerhalb der ersten Woche nach Transplantation, auf das Transplantatüberleben wird in der Literatur kontrovers diskutiert. In einer Vielzahl von Publikationen wird ein negativer Einfluss auf das Transplantatüberleben angegeben [33, 50]. Andere Publikationen beschreiben keinen Einfluss einer verzögerten Funktionsaufnahme des Transplantates auf das Transplantatüberleben, oder es wird ein geringeres Transplantatüberleben nur für Spendernieren von Spendern, die älter als 60 Jahre sind, angegeben [35, 63]. Insgesamt wird meist eine Inzidenz einer verzögerten Funktionsaufnahme des Transplantates von ungefähr 20 bis 25 Prozent angegeben [26, 33, 50]. Jedoch ist in den verschiedenen Publikationen eine breite Streubreite der Inzidenz der verzögerten Funktionsaufnahme zwischen 6 Prozent [61] und 50 Prozent [18, 35, 55] zu beobachten. Im eigenen Patientengut wurde über den ganzen Beobachtungszeitraum in 24 Prozent der Fälle eine verzögerte Funktionsaufnahme des Transplantates beobachtet. Im Zeitraum 1976 bis 1982 wurde eine verzögerte Funktion in 62 Prozent der Fälle beobachtet. Im weiteren

Verlauf nahm der Anteil der verzögerten Funktionsaufnahmen kontinuierlich ab, im Zeitraum von 1995 bis 2000 wurde kein Fall einer verzögerter Funktionsaufnahme bei den 28 durchgeführten Transplantationen beobachtet. In der Literatur werden verschiedenste Ursachen für eine verzögerte Funktionsaufnahme diskutiert. Häufig konnten sowohl die kalte, als auch die warme Ischämiezeit, ältere Spender (>50-60 Jahre), die Todesursache des Spenders (traumatisch-unfallbedingte Todesursachen haben einen Vorteil gegenüber dem Tod durch medizinisch-grunderkrankungsbedingte Ursachen) als auch die Konservierungslösung (Vorteil der University of Wisconsin Lösung) als Risikofaktoren identifiziert werden [33, 35, 50, 63]. Im eigenen Patientengut könnte so die im zeitlichen Verlauf abnehmende Häufigkeit der verzögerten Transplantatfunktion erklärt werden. Mit zunehmender Erfahrung konnte das perioperative Management verbessert werden. Die kalte Ischämiezeit konnte durch bessere Transportorganisation verkürzt werden, die Anastomosenzeit konnte bei zunehmender chirurgischer Erfahrung verkürzt werden [46, 45]. Bei der Zuordnung von Spenderorganen zu den Empfängern wurden bevorzugt jüngere Patienten ausgewählt. Bei einem so langen Beobachtungszeitraum müssen viele Einflussfaktoren vermutet werden, die bei einer Patientengruppe von 89 Patienten nicht einzeln ermittelt werden konnten. Bei den Studien, die einen negativen Einfluss einer verzögerten Funktionsaufnahme des Transplantates auf das Transplantatüberleben beschreiben, wird eine Reduktion des Transplantatüberlebens von 10 bis 17 Prozent nach einem Jahr und 10 bis 22 Prozent 5 Jahre nach Transplantation beschrieben [33, 50]. Im eigenen Patientengut wurde eine Reduktion des Transplantatüberlebens von 14 Prozent nach einem Jahr und 24 Prozent nach 5 Jahren bei Patienten mit einer verzögerten Funktionsaufnahme des Transplantates beobachtet. Diese Ergebnisse sind statistisch signifikant. Also konnte beim eigenen Patientengut ein negativer Einfluss von verzögerter Funktionsaufnahme auf das Transplantatüberleben nachgewiesen werden.

### ***5.8 Akute Abstoßungsepisoden***

Akute Abstoßungsepisoden sind ein Hauptrisikofaktor für die Entwicklung einer chronischen Transplantatabstoßung und somit auch ein Prädiktor für ein schlechteres Transplantatüberleben [24, 36, 38, 72]. Im eigenen Patientengut zeigt sich in der Zeitraumanalyse von 1976 bis 2001 eine ständige Abnahme von akuten Abstoßungsreaktionen, sowohl innerhalb von 60 Tagen, als auch innerhalb von einem Jahr nach Ersttransplantation. So konnten bei 91 Prozent der Patienten im Zeitraum von 1976 bis 1983 akute Abstoßungsreaktionen innerhalb eines Jahres nach Transplantation beobachtet werden. Im Zeitraum von 1995 bis 2001 wurden Abstoßungskrisen bei nur 59 Prozent der Patienten beobachtet. In der Literatur werden vergleichbare Ergebnisse beschrieben. So wurden bei der North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS) in den Jahren 1993-1995 eine Wahrscheinlichkeit von akuten Abstoßungsepisoden innerhalb eines Jahres nach Transplantation mit 55,7 Prozent für Leichennierentransplantate angegeben [2]. In der weiteren Analyse wurden die beobachteten akuten Abstoßungsepisoden in Beziehung zur Immunsuppression gesetzt. Es zeigt sich ein deutlicher Vorteil der auf Cyclosporin basierenden Immunsuppressionsschemata gegenüber einer Immunsuppression ohne Cyclosporin. So wurden in der Gruppe Cya/Aza/Pred innerhalb eines Jahres in 74 Prozent der Fälle akute Abstoßungen beobachtet. In der Therapiegruppe Aza/Pred ereigneten sich bei 94 Prozent der Patienten akute Abstoßungsreaktionen. Damit konnte auch im eigenen Patientengut nachgewiesen werden, dass Cyclosporin die Inzidenz akuter Abstoßungsreaktion reduzieren kann [38]. Eine weitere Reduktion akuter Abstoßungsreaktionen konnte mit der Einführung von MMF an Stelle von Azathioprin in Kombination mit Cyclosporin und Prednisolon erreicht werden. Im eigenen Patientengut sank die Anzahl der akuten Abstoßungsepisoden innerhalb der ersten 60 Tage nach Transplantation von 56 auf 30 Prozent. Die German Pediatric Renal Transplantation Group hat diesen positiven Effekt von MMF auf akute Abstoßungsepisoden auch an größeren Patientenkollektiven nachweisen können. So wird bei einer MMF basierten Immunsuppression die Häufigkeit akuter Abstoßungskrisen innerhalb von sechs Monaten nach Transplantation mit 27,7 Prozent

angegeben. In der Kontrollgruppe CyA/Aza/Pred wurden 59,3 Prozent akute Abstoßungskrisen beobachtet [67].

Akute Abstoßungskrisen sind neben der Gefahr des akuten Transplantatverlustes besonders wegen der Entwicklung einer chronischen Abstoßung und somit der Gefahr des Transplantatverlustes von Bedeutung [38]. So konnte in einer großen Studie mit nahezu 3500 pädiatrischen Transplantatempfängern nachgewiesen werden, dass bei einer Abstoßungsepisode ein 3,1-fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer chronischen Abstoßungsreaktion besteht. Bei zwei oder mehr akuten Abstoßungsreaktionen besteht ein 4,3fach erhöhtes Risiko [70]. Beim eigenen Patientengut konnte ein signifikanter Einfluss von akuten Abstoßungskrisen auf das Transplantatüberleben nachgewiesen werden. Es besteht ein signifikant schlechteres Transplantatüberleben, wenn sich eine oder mehrere akute Abstoßungskrisen innerhalb von 60 Tagen, bzw. innerhalb eines Jahres nach Transplantation ereignet haben.

### ***5.9 HLA-Matching***

Sowohl bei kindlichen, als auch bei erwachsenen Transplantatempfängern ist ein gutes HLA-Matching zwischen Spendern und Empfängern mit einem besseren Transplantationsoutcome verbunden. Je höher die Anzahl der verträglichen HLA-Antigene, desto besser ist das Transplantationsergebnis [48]. So wird bei kompletten HLA-Matching im HLA-A,B- und DR-Locus eine 90-prozentige Transplantatüberlebensrate zehn Jahre nach Transplantation beschrieben [43]. Im eigenen Patientengut konnte kein statistisch signifikanter Einfluss des HLA-Matchings auf das Transplantatüberleben nachgewiesen werden. Wahrscheinlich ließ sich der Effekt bei der relativ kleinen Patientenzahl noch nicht signifikant zeigen. Erfreulicherweise konnten aber 42 Prozent der Patienten mit keinen Mismatch, sowie 56 Prozent der Patienten mit nur einem Mismatch im HLA-DR-Locus transplantiert werden.

### ***5.10 Patientenüberleben***

Wichtig für die Beurteilung des Transplantationserfolges ist nicht nur das erfolgreiche Transplantatüberleben, sondern selbstverständlich auch das Patientenüberleben. Über den ganzen Beobachtungszeitraum konnten 1-, 5-, 10-, 15-, 20-Jahresüberlebensraten nach Transplantation von 99, 98, 95, 85 und 79 Prozent beim untersuchten Patientengut erzielt werden. Verschiedene Studien haben ähnliche Patientenüberlebenszeiten ermittelt. Eine schwedische Langzeitstudie hat 1, 5 und 10 Jahre nach Transplantation Patientenüberlebensraten von 91, 89 und 89 Prozent ermittelt [16]. Die pädiatrische Nephrologie Hannover gibt eine 20-Jahresüberlebensrate von 83 Prozent an, die 25-Jahresüberlebensrate beträgt 81 Prozent [46, 47]. Es konnten mit anderen Zentren vergleichbare Überlebensraten erreicht werden. Gerade die Berechnung von Langzeitüberlebensraten ist als schwierig anzusehen, da sich zum Zeitpunkt der Berechnung viele Patienten nicht mehr in Behandlung der pädiatrischen Nephrologie befanden und u.a. auf Daten der Transplantationszentrale Münster zurückgegriffen werden musste. Dabei stellte sich jedoch nach Anschreiben der ehemaligen Patienten heraus, dass ein Patient (PB) verstorben war, obwohl er laut Transplantationszentrale Münster im Nachsorgeprogramm gemeldet war. Daher ist anzunehmen, dass die realen Patientenüberlebensraten tendenziell etwas schlechter sind als die hier berechneten.

Im eigenen Patientengut sind kardiopulmonale Erkrankungen sowie Infektionskrankheiten die führenden Todesursachen, an dritter Stelle folgen Tumorerkrankungen (Lymphom und AML).

Die North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study beschreibt eine ähnliche Verteilung der Todesursachen. Haupttodesursachen in dieser Studie sind bei nahezu 6000 transplantierten Patienten bakterielle und kardiopulmonale Erkrankungen. Es folgen virale Infektionen und maligne Tumoren. Bei den malignen Erkrankungen wurden v.a lymphoproliferative Erkrankungen beobachtet [60]. Im eigenen Patientengut sind die an malignen Tumoren verstorbenen Patienten an akuter myeloischer Leukämie und einem Lymphom erkrankt.

### ***5.11 Körperhöhe und Wachstum nach Transplantation***

Bei pädiatrischen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz wird regelmäßig eine Wachstumsverzögerung beobachtet. Die Schwere der Wachstumsverzögerung korreliert mit dem Zeitpunkt des Eintritts der Niereninsuffizienz. Je früher die Niereninsuffizienz auftritt, desto größer ist die Wachstumsverzögerung [17]. Zum Zeitpunkt der Ersttransplantation befanden sich in der pädiatrischen Nephrologie Erlangen und Heidelberg 64 Prozent der männlichen und 40 Prozent der weiblichen Patienten mit ihrer Körpergröße unterhalb der 3. Perzentile [59]. Im eigenen Patientengut befanden sich 67 Prozent der Patienten mit ihrer Körpergröße unterhalb der 3. Perzentile.

Junge Patienten zeigen nach einer Transplantation das beste Wachstum. Die NAPRTCS konnte bei Patienten, die im ersten Lebensjahr transplantiert worden sind, sogar ein Aufholwachstum zeigen [15,76]. Die EDTA konnte eine bessere Wachstumsgeschwindigkeit bei Kindern mit Transplantation vor dem 12. Lebensjahr zeigen. Bei Kindern, die nach ihrem 12. Lebensjahr transplantiert wurden, zeigte sich eine ähnlich verzögerte Wachstumsgeschwindigkeit wie unter Dialysetherapie [12]. Bei der eigenen Untersuchung wurde eine so differenzierte Untersuchung aufgrund der kleinen Patientengruppe nicht vorgenommen. Bei Untersuchung der Endgröße aller Patienten über 20 Jahren überschritten 63 Prozent der Patienten nicht die jeweiligen Perzentilengrenzen verglichen mit der Körperhöhe vor Transplantation. Auf die Berechnung des sonst üblichen Standard-Deviation-Scores (SDS) wurde verzichtet. Das Aufholwachstum nach Transplantation ist beim eigenen Patientengut als eher schlecht zu beurteilen. Dabei ist jedoch zu beachten, dass es sich bei Ermittlung des Patientenwachstums um Patienten handelte, die zur Ermittlung der Endhöhe älter als 20 Jahre waren. Es handelt sich also um Patienten, die tendenziell in einem höheren Lebensalter transplantiert worden sind. Damit sind diese Ergebnisse mit den oben von der EDTA beschriebenen Ergebnissen in Einklang zu bringen. In einer niederländischen Studie war die Endhöhe von 52 Patienten, die alle mit Azathioprin und Prednisolon behandelt wurden, bei 77 Prozent der männlichen und 71 Prozent der weiblichen Patienten unterhalb der 3. Perzentile [28]. Im eigenen Patientengut war die Endhöhe von 70 Prozent der männlichen und 47 Prozent der weiblichen Patienten unterhalb der 3. Perzentile. Jedoch ist bei unserem Patientengut auch Cyclosporin A als

Immunsuppressivum eingesetzt worden. Dadurch konnte bei einem Teil der Patienten die Prednisolondosis reduziert werden. Hohe Kortikosteroiddosen haben einen negativen Einfluss auf das Wachstum, somit lassen sich die tendenziell etwas besseren eigenen Ergebnisse in Bezug auf die Endhöhe erklären [6, 30]. Die NAPRTCS beschreibt für 237 Transplantatempfänger eine Endhöhe von 161,6 cm für männliche und 149,7 cm für weibliche Patienten [19]. Offner beschreibt für das Patientengut der pädiatrischen Nephrologie Hannover eine Endhöhe von 168,7 cm für männliche und 158,5 cm für weibliche Patienten [47]. Vergleichbare Endhöhen konnten für das eigene Patientengut beobachtet werden, die Endhöhe für männliche Patienten betrug 162,7 cm, die für weibliche Patienten 154,5 cm. Insgesamt ist eine deutliche Wachstumsverzögerung und Reduktion der Endhöhe beim eigenen Patientengut zu beobachten. Es wurde nur bei 18 Prozent der Patienten rekombinantes Wachstumshormon zur Verbesserung des Wachstums eingesetzt, da es erst Mitte der neunziger Jahre zur Therapie bei chronisch niereninsuffizienten Kindern zugelassen wurde. Studien, die den Einfluss von rekombinantem Wachstumshormon auf das Wachstum untersucht haben, zeigen ein deutlich besseres Wachstum bei chronischer Niereninsuffizienz [27, 73].

### ***5.12 Rehabilitation***

Durch terminale Niereninsuffizienz und die resultierende Erfordernis einer Nierenersatztherapie ist die Entwicklung eines Kindes nicht nur durch medizinische Komplikationen bedroht, sondern auch die Persönlichkeitsentwicklung, die schulische Entwicklung und die soziale Integration. Als relativ grobes Maß der Rehabilitation wurden in der vorliegenden Arbeit der erreichte Schulabschluss, die Berufstätigkeit, der Familienstand und das Wohnverhältnis untersucht.

Bei Patienten der Kinderklinik Köln, die im Kindesalter transplantiert worden sind, haben jeweils 33 Prozent der Patienten die Hauptschule und Realschule abgeschlossen, 20 Prozent haben das Gymnasium mit Abitur abgeschlossen [52]. Im eigenen Patientengut konnte ein ähnlicher Anteil der Patienten die Hauptschule und Realschule abschließen. Jedoch haben 26 Prozent der Patienten die Fachhochschulreife erreicht und

5 Prozent das Abitur. Der Anteil der Patienten mit Fachhochschulreife wurde von der Kinderklinik Köln nicht ermittelt. Erfreulicherweise haben nur 5 Prozent der eigenen Patienten die weiterführende Schule nicht erfolgreich abschließen können. Die European Dialysis and Transplantat Association (EDTA) beschreibt in diesem Zusammenhang bei 617 Patienten einen Anteil von 27 Prozent, die eine weiterführende Schule besucht haben und keinen Schulabschluss erreicht haben [13].

Im Bericht des EDTA-Registers sind 85 Prozent der pädiatrischen Patienten in einem Arbeitsverhältnis, in Deutschland waren zum Erhebungszeitpunkt 69 Prozent erwerbstätig [13,57]. Im eigenen Patientengut sind 59 Prozent in einem Arbeitsverhältnis (inkl. Ausbildung). Zehn Prozent der Patienten waren zum Erhebungszeitpunkt arbeitslos. Dieser Arbeitslosigkeitsanteil ist im Vergleich zur allgemeinen Arbeitsplatzsituation in Deutschland (Arbeitslosenquote 2003 10,5%) als niedrig zu betrachten, besonders vor dem Hintergrund der chronischen Krankheit, häufiger notwendigen Hospitalisationen, sowie Arztbesuchen und evtl. notwendigen Dialysebehandlungen bei den Patienten. Nahezu ein Drittel der Patienten (31%) war zum Erhebungszeitpunkt berentet. Dieser hohe Anteil von Rentnern zeigt, dass ein beträchtlicher Teil der Patienten trotz erfolgreicher Transplantation nicht vollständig in das Berufsleben integriert werden konnte; sei es nun durch einen Transplantatverlust, der Notwendigkeit von weiteren Dialysetherapien oder aber bedingt durch Behinderungen, die entweder Folge der Grundkrankheit oder aber Folge der chronischen Niereninsuffizienz sind. Die EDTA beschreibt bei ihrer Untersuchung von erwachsenen Patienten, die im Kindesalter transplantiert worden sind, bei einem Fünftel das Vorhandensein einer Behinderung, 11 Prozent der Patienten haben mehr als eine Behinderung [57].

Durch chronische Krankheit in der Kindheit entwickelt sich zwischen den Eltern und dem erkrankten Kind in der Regel eine besonders enge Bindung. In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, inwieweit die heranwachsenden Patienten in der Lage sind, sich vom Elternhaus zu lösen und eine Partnerschaft aufzubauen. Laut EDTA-Report aus dem Jahre 1992 waren bei Patienten, die im Kindesalter transplantiert worden sind, in der Altersklasse von 20-29 Jahren in Deutschland 12 Prozent der Patienten verheiratet [13]. Im eigenen Patientengut waren 36 Prozent der Patienten verheiratet. Es wurde ein im Vergleich zur EDTA etwas älteres Patientengut untersucht (medianes Alter 31

Jahre). Jedoch wohnt immer noch ein relativ hoher Anteil der Patienten bei den Eltern (38%). Andere deutsche Studien beschreiben einen Anteil von 33 bzw. 54% der Patienten, die noch bei ihren Eltern wohnen [47, 52]. Dieser im Vergleich zur deutschen Bevölkerung hohe Anteil von Patienten, die auch im Erwachsenenalter noch bei ihren Eltern wohnen, wird als charakteristisch für junge Erwachsene mit chronischem Nierenversagen beschrieben [58].

### ***5.13 Zusammenfassung und Ausblick***

Zusammenfassend konnten die Ergebnisse nach Nierentransplantation, bei den in der pädiatrischen Nephrologie behandelten Patienten, im zeitlichen Verlauf ständig verbessert werden. Die erzielten Ergebnisse sind sowohl mit nationalen als auch mit internationalen Behandlungszentren vergleichbar. Die Transplantat- und die Patientenüberlebensraten konnten stetig verbessert werden. Mit wachsender Erfahrung konnte auch jüngeren Patienten die Möglichkeit einer Nierentransplantation gewährt werden. Im zeitlichen Verlauf standen immer bessere Immunsuppressiva zur Verfügung, die signifikant bessere Transplantationsergebnisse ermöglichten. In den letzten Jahren vor dem Stichtag der Arbeit wurde bei allen Transplantaten eine sofortige Funktionsaufnahme beobachtet, die akuten Abstoßungsreaktionen konnten im Vergleich zu den Vorjahren deutlich reduziert werden. Auch die soziale Rehabilitation ist als günstig zu beurteilen. Ein Großteil der Patienten konnte einen Schulabschluss erreichen und steht im Berufsleben. Über die Hälfte der Patienten lebt in einer festen Partnerschaft.

Trotz der durchaus positiven Ergebnisse nach einer Nierentransplantation im Kindesalter sind weitere Verbesserungen in der Transplantationsmedizin nötig, um den Patienten langfristig ein normales Leben zu ermöglichen. So benötigt ein im Kindesalter transplantiertes Kind trotz optimaler Therapie mit hoher Wahrscheinlichkeit in seinem Leben weitere Transplantate. Wünschenswert wäre, v.a. bei dem immer noch vorherrschenden Organmangel, wenn ein niereninsuffizientes Kind mit nur einem Transplantat sein ganzes Leben sorgenfrei leben könnte.

## **Zusammenfassung**

In den Jahren von 1976 bis 2000 wurden in der nephrologischen Abteilung der Universitätskinderklinik Münster bei 89 Patienten 99 Nierentransplantationen durchgeführt. Es wurden 92 Nieren von verstorbenen Spendern sowie 7 Nieren von lebenden Spendern transplantiert.

Zur terminalen Niereninsuffizienz führten in 66 Prozent der Fälle kongenitale sowie hereditäre Grunderkrankungen und zu 34 Prozent erworbene Grunderkrankungen. Die häufigsten Grunderkrankungen waren Nierendysplasien sowie Uropathien (30%), zystische Nierenerkrankungen (16%), das Hämolytisch-urämische-Syndrom (10%) und Glomerulonephritiden (7%).

Das mediane Alter zur Erstdialyse betrug 10,2 Jahre (0,6 bis 18,1 Jahre). Achtzig Prozent der Patienten wurden mittels Hämodialyse dialysiert. Die mediane Wartezeit an der Dialyse bis zur Transplantation betrug 1,65 Jahre (24 Tage bis 9,43 Jahre). Ein Patient wurde präemptiv transplantiert. Die Patienten hatten zur Ersttransplantation ein medianes Alter von 12,2 Jahren (2,3 bis 19,7 Jahre). Mit zunehmender Erfahrung konnten immer mehr jüngere Patienten sowohl dialysiert als auch transplantiert werden. So waren in den Jahren von 1976 bis 1985 14 Prozent der Patienten zum Zeitpunkt der Ersttransplantation jünger als 10 Jahre. In den Jahren 1986 bis 2000 waren 42 Prozent der Patienten zur Ersttransplantation jünger als 10 Jahre.

Die 1-, 5-, 10-, 15- und 20- Jahresüberlebensraten der Patienten nach Transplantation betrugen 98,9; 97,7; 94,5; 85,4 und 78,8 Prozent. Insgesamt sind innerhalb des Beobachtungszeitraumes zehn Patienten verstorben. Todesursachen waren vor allem Herzkreislauferkrankungen, schwere Infektionen und Tumorerkrankungen. Die Transplantatüberlebensrate bei den 99 durchgeführten Transplantationen betrugen 86,9; 80,4; 70,1; und 52,5 Prozent 1, 2, 5 und 10 Jahre nach Transplantation. Es wurde ein medianes Transplantatüberleben von 11,0 Jahren (+/- 1,8 Jahre) ermittelt.

Die Transplantatüberlebensraten der 89 Ersttransplantationen waren im Vergleich zu den 10 Retransplantationen tendenziell etwas besser. Die 1-, 2-, 5-, und 10-Jahrestransplantatüberlebensraten nach Ersttransplantation betrugen 88,9; 81,6; 71,3 und 52,8 Prozent. Ein statistisch signifikanter Unterschied war nicht nachweisbar.

Es wurden 7 Lebendnierentransplantationen durchgeführt, wobei bis zum Stichtag noch kein Transplantat abgestoßen wurde. Die längste Nachbeobachtungszeit nach Lebendnierentransplantation betrug 10,6 Jahre. Ein statistisch signifikanter Unterschied gegenüber der Verstorbennierenspende konnte nicht nachgewiesen werden.

Ein signifikant negativer Einfluss auf Transplantatüberleben konnte für eine verzögerte Funktionsaufnahme des Transplantates, definiert als Notwendigkeit von Dialysebehandlungen innerhalb von einer Woche nach Transplantation, gezeigt werden ( $p=0,02$ ). Die 5-Jahresüberlebensrate von Transplantaten mit verzögerter Funktionsaufnahme betrug 54 Prozent, die Überlebensrate von Transplantaten ohne verzögerte Funktionsaufnahme hingegen 78 Prozent. Wurden im Zeitraum von 1976 bis 1982 noch in 62 Prozent der Fälle verzögerten Funktionsaufnahmen der Transplantate beobachtet, wurde im Zeitraum von 1995 bis 2000 kein Fall einer verzögerten Funktionsaufnahme verzeichnet. Über den ganzen Beobachtungszeitraum zeigte sich in 24 Prozent der Fälle eine verzögerte Funktionsaufnahme der Transplantate.

Während des Beobachtungszeitraums wurden vier verschiedene Immunsuppressionsschemata eingesetzt. Die besten Überlebensraten wurden bei dem neuesten Immunsuppressionsschema CyclosporinA (CyA)/ Mycophenolat-Mofetil (MMF)/ Prednisolon (Pred) beobachtet (2-Jahres-Transplantatüberlebensrate 100%). Bei der Immunsuppression mit CyA/Azathioprin (Aza)/ Pred betrug die 2-Jahres-Transplantatüberlebensrate 81,6 Prozent. Bei der Behandlungsgruppe Aza/Pred bestand eine Überlebensrate der Transplantate von 70,4 Prozent zwei Jahre nach Transplantation. Die schlechtesten Ergebnisse wurden in der Gruppe CyA/Pred mit einer Transplantatüberlebensrate von 40 Prozent zwei Jahre nach Transplantation erzielt. Allerdings wurden nur zehn Patienten mit diesem Immunsuppressionsschema behandelt. Die Unterschiede zwischen den verschiedenen Immunsuppressionsschemata sind statistisch signifikant ( $p=0,02$ ).

Für das Patientengut der Kindernephrologie Münster konnte sowohl für Abstoßungsreaktionen innerhalb von 60 Tagen ( $p=0,03$ ) als auch für Abstoßungsreaktionen innerhalb von einem Jahr nach Ersttransplantation ( $p=0,04$ ) ein statistisch signifikant schlechteres Transplantatüberleben nachgewiesen werden. Die 5-Jahresüberlebensrate der Transplantate mit akuten Abstoßungskrisen innerhalb von 60

Tagen betrug 67,2 Prozent, bei Transplantaten ohne akute Abstoßungsreaktionen war die Überlebensrate 94,3 Prozent. Im gesamten Patientengut wurden bei 60 Prozent der Patienten akute Abstoßungsreaktionen innerhalb von 60 Tagen nach Transplantation beobachtet. Bei 75 Prozent der Patienten wurden innerhalb eines Jahres akute Abstoßungsreaktionen beobachtet. Insgesamt konnte im zeitlichen Verlauf eine deutliche Reduktion von akuten Abstoßungsepisoden beobachtet werden. In den Jahren 1976 bis 1983 wurden in 83 Prozent der Fälle akute Abstoßungskrisen innerhalb von 60 Tagen nach Transplantation beobachtet, von 1995 bis 2001 kam es nur bei 41 Prozent der Patienten zu akuten Abstoßungen. Es konnte auch ein Einfluss der Immunsuppression auf die akuten Abstoßungsreaktionen nachgewiesen werden. Unter Immunsuppression mit Aza/Pred zeigten sich bei 92 Prozent der Patienten akute Abstoßungsreaktionen innerhalb eines Jahres nach Transplantation. In der Gruppe CyA/MMF/Pred wurde akute Abstoßungen nur bei 52 Prozent der Patienten beobachtet (Cya/Pred 86%; CyA/Aza/Pred 74%).

Bei 82 Patienten wurde die Körperhöhe zur Transplantation erfasst. Nur 18 Prozent der Patienten wurden mit rekombinantem Wachstumshormon behandelt. Bei 80 Prozent der Patienten war die Körperhöhe unterhalb der 10er-Perzentile, davon waren 67 Prozent unterhalb der 3er-Perzentile. Für 40 Patienten, die zum Stichtag älter als 20 Jahre waren, wurde die Endhöhe bestimmt. Die mittlere Körperhöhe betrug für die Patientinnen 154,5 cm, bei den Patienten 162,7 cm. Insgesamt befanden sich 83 Prozent der Patienten mit ihrer Endhöhe unterhalb der 10er-Perzentile, davon 60 Prozent unterhalb der 3er-Perzentile.

Von 39 erwachsenen Patienten die als Kinder während der Behandlungszeit in der pädiatrischen Nephrologie Münster transplantiert worden sind, wurden Daten zur medizinischen und sozialen Rehabilitation erhoben. Das mediane Patientenalter betrug zum Erhebungszeitpunkt 30,76 Jahre (+/- 5,64 Jahre). 95 Prozent der Patienten konnte ihre Schulausbildung erfolgreich abschließen (36% Hauptschulabschluss, 28% Mittlere Reife, 26% Fachhochschulreife, 5%Abitur, 5% kein Abschluss).

51 Prozent der Patienten waren zum Erhebungszeitpunkt berufstätig, 8 Prozent befanden sich in einer Ausbildung, 10 Prozent der Patienten waren arbeitslos. Nahezu jeder dritte Patient (31%) war berentet.

Es wurde die aktuelle Wohnsituation dieser Patienten erfasst. Dabei wohnten 38 Prozent der erwachsenen Patienten bei ihren Eltern, 36 Prozent zusammen mit ihrem Ehepartner, 18 Prozent zusammen mit dem Lebensgefährten und 8 Prozent wohnten alleine. Acht ehemalige Patienten haben eigene Kinder, dabei handelt es sich um fünf männliche und drei weibliche ehemalige Patienten.

Die pädiatrische Nephrologie Münster hat bei ihrem Patientengut mit sowohl nationalen als auch internationalen Behandlungszentren vergleichbare Ergebnisse erzielen können. Im zeitlichen Verlauf konnten dem Patienten immer effektivere Behandlungsmöglichkeiten angeboten werden. Trotz der Vielzahl der Verbesserungen in der Transplantationsmedizin, muss auch ein in heutiger Zeit transplantiertes pädiatrischer Patient mit weiteren notwendigen Transplantationen und Dialysebehandlungen in seinem Leben rechnen. Gerade vor dem Hintergrund des Organmangels, den damit verbundenen Wartezeiten an der Dialyse und entsprechenden Einschränkungen des täglichen Lebens, wäre es wünschenswert, wenn die Transplantationsergebnisse soweit verbessert werden könnten, dass ein niereninsuffizienter Patient mit einem Transplantat sein ganzes Leben sorgenfrei leben könnte.

## Literaturverzeichnis

1. Beato, M., *Gene regulation by steroid hormones*. Cell, 1989. **56**(3): p. 335-44.
2. Benfield, M.R., et al., *Changing trends in pediatric transplantation: 2001 Annual Report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study*. *Pediatr Transplant*, 2003. **7**(4): p. 321-35.
3. Brandt, I., *Wachstums- und Gewichtskurven in Perzentilen*. *Der Kinderarzt*, 1980(11): p. 43-51.
4. Brandt, I., in *Human Growth. A Comprehensive Treatise*, F. Falkner and J.M. Tanner, Editors. 1986, Plenum Press 2: New York.
5. Brandt, I. and L. Reinken, *Klin. Pädiatr.*, 1988. **200**: p. 451-456.
6. Broyer, M., G. Guest, and M.F. Gagnadoux, *Growth rate in children receiving alternate-day corticosteroid treatment after kidney transplantation*. *J Pediatr*, 1992. **120**(5): p. 721-5.
7. Broyer, M., et al., *Five year survival of kidney transplantation in children: data from the European (EDTA-ERA) Registry*. *Kidney Int Suppl*, 1993. **43**: p. S22-5.
8. Broyer, M. and R.N. Fine, *Renal transplantation in children: Current practices Commentary*, in *Transplantation*, L.C. Ginns, A.B. Cosimi, and P.J. Morris, Editors. 1999: Massachusetts, USA. p. 1999.
9. Burke, J.F., Jr., et al., *Long-term efficacy and safety of cyclosporine in renal-transplant recipients*. *N Engl J Med*, 1994. **331**(6): p. 358-63.
10. Cosini, A.B., *The donor and donor nephrectomy*, in *Kidney transplantation : Principles and Practise 4th Edition*, P.J. Morris, Editor. 1999: Philadelphia. p. 56-60.
11. Dausset, J., *Iso-leuco-anticorps*. *Acta Haematol.*, 1958(20): p. 156.
12. Ehrich, J.H., et al., *Report on management of renal failure in children in Europe, XXII, 1991*. *Nephrol Dial Transplant*, 1992. **7 Suppl 2**: p. 36-48.
13. Ehrich, J.H., et al., *Rehabilitation of young adults during renal replacement therapy in Europe. 2. Schooling, employment, and social situation*. *Nephrol Dial Transplant*, 1992. **7**(7): p. 579-86.

14. Ellis, D., et al., *Renal Transplantation in Infants und Children*, in *Renal Transplantation*, R. Shapiro, R. Simmons, and T.E. Starzl, Editors. 1998: Appleton Lange, Stamford.
15. Elshihabi, I., et al., *Continuing improvement in cadaver donor graft survival in North American children: the 1998 annual report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS)*. *Pediatr Transplant*, 2000. **4**(3): p. 235-46.
16. Englund, M., U. Berg, and G. Tyden, *A longitudinal study of children who received renal transplants 10-20 years ago*. *Transplantation*, 2003. **76**(2): p. 311-8.
17. Ettenger, R. and S.I. Al-Akash, *Kidney Transplantation in Children*, in *Handbook of Kidney Transplantation Third Edition*, G.M. Danovitch, Editor. 2000, Lippincott Williams & Wilkins. p. 332-364.
18. Feldman, H.I., et al., *Delayed function reduces renal allograft survival independent of acute rejection*. *Nephrol Dial Transplant*, 1996. **11**(7): p. 1306-13.
19. Fine, R.N., M. Ho, and A. Tejani, *The contribution of renal transplantation to final adult height: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS)*. *Pediatr Nephrol*, 2001. **16**(12): p. 951-6.
20. Frei, U. and H. Schober-Halstenberg, -J., *Nierenersatztherapie in Deutschland Bericht über die Dialysetherapie und Nierentransplantation in Deutschland 2000,2001*, QuaSi-Niere gGmbH. p. 1-67.
21. Frei, U. and H. Schober-Halstenberg, -J., *Nierenersatztherapie in Deutschland Bericht über Dialysebehandlung und Nierentransplantation in Deutschland 2002/2003,2004*, QuaSi-Niere gGmbH: Berlin. p. 1-65.
22. Gamperli, A., et al., *[25 years of dialysis and kidney transplantation in children and adolescents]*. *Schweiz Med Wochenschr*, 1996. **126**(3): p. 77-85.
23. Group, T.T.M.M.R.T.S., *A blinded, randomized clinical trial of mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in cadaveric renal transplantation. The Tricontinental Mycophenolate Mofetil Renal Transplantation Study Group*. *Transplantation*, 1996. **61**(7): p. 1029-37.

24. Gulanikar, A.C., et al., *The incidence and impact of early rejection episodes on graft outcome in recipients of first cadaver kidney transplants*. Transplantation, 1992. **53**(2): p. 323-8.
25. Halloran, P., et al., *Mycophenolate mofetil in renal allograft recipients: a pooled efficacy analysis of three randomized, double-blind, clinical studies in prevention of rejection. The International Mycophenolate Mofetil Renal Transplant Study Groups*. Transplantation, 1997. **63**(1): p. 39-47.
26. Hariharan, S., et al., *Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996*. N Engl J Med, 2000. **342**(9): p. 605-12.
27. Hokken-Koelega, A.C., et al., *Placebo-controlled, double-blind, cross-over trial of growth hormone treatment in prepubertal children with chronic renal failure*. Lancet, 1991. **338**(8767): p. 585-90.
28. Hokken-Koelega, A.C., et al., *Final height and its predictive factors after renal transplantation in childhood*. Pediatr Res, 1994. **36**(3): p. 323-8.
29. Horrocks, A., et al., *Influence of systemic cyclosporin A on interleukin-2 and epidermal growth factor receptor expression in psoriatic skin lesions*. Clin Exp Immunol, 1989. **78**(2): p. 166-71.
30. Jabs, K., et al., *Alternate-day steroid dosing improves growth without adversely affecting graft survival or long-term graft function. A report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study*. Transplantation, 1996. **61**(1): p. 31-6.
31. Jungrathmayr, T., et al., *Pediatric renal transplantation with mycophenolate mofetil-based immunosuppression without induction: results after three years*. Transplantation, 2003. **75**(4): p. 454-61.
32. Kahan, B.D., *Cyclosporine*. N Engl J Med, 1989. **321**(25): p. 1725-38.
33. Koning, O.H., et al., *Risk factors for delayed graft function in cadaveric kidney transplantation: a prospective study of renal function and graft survival after preservation with University of Wisconsin solution in multi-organ donors. European Multicenter Study Group*. Transplantation, 1997. **63**(11): p. 1620-8.
34. Krensky, A.M., *Transplantation Immunobiology*, in *Pediatric Nephrology Third Edition*, M.A. Holliday, T.M. Barrat, and E.D. Avner, Editors. 1993: Baltimore. p. 1373-1389.

35. Marcen, R., et al., *Delayed graft function does not reduce the survival of renal transplant allografts*. *Transplantation*, 1998. **66**(4): p. 461-6.
36. Matas, A.J., *Impact of acute rejection on development of chronic rejection in pediatric renal transplant recipients*. *Pediatr Transplant*, 2000. **4**(2): p. 92-9.
37. McEnery, P.T., et al., *Renal transplantation in children. A report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study*. *N Engl J Med*, 1992. **326**(26): p. 1727-32.
38. Melter, M. and D.M. Briscoe, *Challenges after pediatric transplantation*. *Semin Nephrol*, 2000. **20**(2): p. 199-208.
39. Merrill, J.P., J.E. Murray, and J.H. Harrison, *Successful homotransplantation of the human kidney between identical twins*. *J.A.M.A.*, 1956(160): p. 277.
40. Molzahn M., et al., *Organspende und Transplantation in Deutschland 1998;*1989, Deutsche Stiftung für Organspende Neu-Isenburg.
41. Molzahn M., et al., *Organspende und Transplantation in Deutschland 2003*. 2004.
42. Murray, J.E., J.P. Merrill, and J.H. Harrison, *Renal homotransplantation in identical twins*. *Surg. Forum*, 1955(6): p. 432.
43. Najarian, J.S., et al., *The outcome of 304 primary renal transplants in children (1968-1985)*. *Ann Surg*, 1986. **204**(3): p. 246-58.
44. Norman, D.J. and M.R. Leone, *The role of OKT3 in clinical transplantation*. *Pediatr Nephrol*, 1991. **5**(1): p. 130-6.
45. Offner, G., et al., *Release of human natriuretic peptide in kidney transplantation*. *Contrib Nephrol*, 1988. **67**: p. 48-52.
46. Offner, G., et al., *Langfristige Prognose nach Nierentransplantation im Kindesalter*. *Monatszeitschrift Kinderheilkunde*, 1996(144): p. 496-502.
47. Offner, G., et al., *Kidney transplanted children come of age*. *Kidney Int*, 1999. **55**(4): p. 1509-17.
48. Opelz, G., *Prognostische Faktoren für den Verlauf nach Nierentransplantation*. *Urologe [A]*, 1994. **33**: p. 377-382.
49. Pape, L., et al., *Single centre experience with basiliximab in paediatric renal transplantation*. *Nephrol Dial Transplant*, 2002. **17**(2): p. 276-80.

50. Pfaff, W.W., et al., *Delayed graft function after renal transplantation*. Transplantation, 1998. **65**(2): p. 219-23.
51. Potter, D.E., *Long-term results of renal transplantation in children*. Nephron, 1993. **63**(4): p. 373-8.
52. Querfeld, U., et al., *Medical and psychosocial rehabilitation of young adults receiving renal replacement therapy since childhood: a single-centre experience*. Nephrol Dial Transplant, 1997. **12**(1): p. 33-7.
53. Reinken, L., *Wachstums- und Gewichtskurven in Perzentilen*. Klin. Pädiatr., 1980(192): p. 25-33.
54. Reinken, L. and G. v. Oost, Klin. Pädiatr., 1992(204): p. 129-133.
55. Ricart, M.J., et al., *Acute renal failure after renal transplantation under various immunosuppressive regimens*. Transplant Proc, 1988. **20**(5 Suppl 6): p. 36-7.
56. Riley, C.M., *Thoughts about kidney homotransplantation in children*. J. Pediatr., 1964. **65**(797).
57. Rizzoni, G., et al., *Rehabilitation of young adults during renal replacement therapy in Europe. 1. The presence of disabilities*. Nephrol Dial Transplant, 1992. **7**(7): p. 573-8.
58. Rosenkranz, J., et al., *Psychosocial adaptation of children and adolescents with chronic renal failure*. Pediatr Nephrol, 1992. **6**(5): p. 459-63.
59. Ruder, H., *Nierentransplantation im Kindes- und Jugendalter*. Monatszeitschrift Kinderheilkunde, 1996(144): p. 951-964.
60. Seikaly, M., et al., *The 12th Annual Report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study: renal transplantation from 1987 through 1998*. Pediatr Transplant, 2001. **5**(3): p. 215-31.
61. Shackleton, C.R., et al., *Cadaver kidney transplantation with minimal delayed function: experience with perioperative strategies to enhance initial renal allograft function*. Transplant Proc, 1995. **27**(1): p. 1075-7.
62. Shapiro, R., *Chapter 6, The Transplant Procedure*, in *Renal Transplantation*, R. Shapiro, T.E. Starzl, and R. Simmons, Editors. 1998: Appleton Lange, Stanford.
63. Sola, R., et al., *The influence of delayed graft function*. Nephrol Dial Transplant, 2004. **19 Suppl 3**: p. iii32-7.

64. Sollinger, H.W., *Mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in primary cadaveric renal allograft recipients. U.S. Renal Transplant Mycophenolate Mofetil Study Group*. *Transplantation*, 1995. **60**(3): p. 225-32.
65. Starzl, T.E., T.L. Marchioro, and W.R. Waddell, *The reversal of rejection in human renal homografts with subsequent development of homograft tolerance*. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 1963(117): p. 385.
66. Starzl, T.E., et al., *FK 506 for liver, kidney, and pancreas transplantation*. *Lancet*, 1989. **2**(8670): p. 1000-4.
67. Staskewitz, A., et al., *Mycophenolate mofetil in pediatric renal transplantation without induction therapy: results after 12 months of treatment. German Pediatric Renal Transplantation Study Group*. *Transplantation*, 2001. **71**(5): p. 638-44.
68. Streicher, E. and H. Fischbach, *Dialysebehandlung im Kindesalter*. *pädiat. prax.*, 1968. **7**: p. 273.
69. Sutherland, F., et al., *Post-transplant conversion from cyclosporin to azathioprine: effect on cardiovascular risk profile*. *Transpl Int*, 1993. **6**(3): p. 129-32.
70. Tejani, A., L. Cortes, and D. Stablein, *Clinical correlates of chronic rejection in pediatric renal transplantation. A report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study*. *Transplantation*, 1996. **61**(7): p. 1054-8.
71. Tejani, A. and E.K. Sullivan, *Factors that impact on the outcome of second renal transplants in children*. *Transplantation*, 1996. **62**(5): p. 606-11.
72. Tejani, A. and E.K. Sullivan, *The impact of acute rejection on chronic rejection: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study*. *Pediatr Transplant*, 2000. **4**(2): p. 107-11.
73. Tonshoff, B., et al., *Effects of two years of growth hormone treatment in short children with renal disease. The German Study Group for Growth Hormone Treatment in Chronic Renal Failure*. *Acta Paediatr Scand Suppl*, 1991. **379**: p. 33-41.
74. Van Damme-Lombaerts, R., et al., *Pediatric renal transplantation: a single Belgian center experience over 20 years*. *Pediatr Transplant*, 2001. **5**(6): p. 447-51.

75. van der Heijden, B.J., et al., *Renal replacement therapy in children: data from 12 registries in Europe*. *Pediatr Nephrol*, 2004. **19**(2): p. 213-21.
76. Warady, B.A., et al., *Renal transplantation, chronic dialysis, and chronic renal insufficiency in children and adolescents. The 1995 Annual Report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study*. *Pediatr Nephrol*, 1997. **11**(1): p. 49-64.
77. Yadin, O., P. Grimm, and R. Ettinger, *Renal Transplantation in Children: Clinical Aspects*, in *Pediatric Nephrology*, M.A. Holliday, T.M. Barrat, and E.D. Avner, Editors. 1994. p. 1390-1418.

## **Danksagung**

Mein herzlicher Dank gilt Frau Prof. Dr. med. Bulla für die Überlassung des Dissertationsthemas sowie für die ausgezeichnete Betreuung bei der Durchführung und Fertigstellung dieser Arbeit.

Den Mitarbeitern der pädiatrischen Nephrologie Münster danke ich für die vielen wertvollen Tipps und die aufmunternden Worte während der Erhebung der Patientendaten.

Danken möchte ich schließlich auch meinen Eltern, meiner Schwester sowie all jenen, denen es bei der Durchführung dieser Arbeit gelungen ist, meine Motivation auch und gerade auf Durststrecken wach zu halten.

**CURRICULUM VITAE****Persönliche Daten:**

Name: Frank Lenze  
Geburtsdatum: 18.04.1977  
Geburtsort: Warstein  
Staatsangehörigkeit: deutsch  
Familienstand: ledig  
Eltern: Heinrich-Josef Lenze (Krankenpfleger)  
Anna-Margarete Lenze, geb. Schrewe (Hausfrau)

**Schulbildung:**

1984-1988 Johannes-Grundschule Warstein-Allagen  
1988-1997 Archigymnasium Soest  
06/1997 Allgemeine Hochschulreife

**Zivildienst:**

08/1997-08/1998 Rettungsdienst Kreis Soest

**Hochschulausbildung:**

10/1998 Immatrikulation für Humanmedizin an der  
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster  
09/2000 Ärztliche Vorprüfung  
08/2001 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
03/2004 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
05/2005 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung und Approbation

**Tätigkeiten:**

07/2005 Wissenschaftlicher Mitarbeiter an der Medizinischen  
Klinik und Poliklinik B, Universitätsklinikum Münster  
(Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. W. Domschke)

Münster, den 14.07. 2005