

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Klinik und Poliklinik  
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Hermann J. Pavenstädt  
und dem  
Nephrologischen Zentrum Emsland  
Leiter: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Helge Hohage

**Haben ältere Nierentransplantatempfänger ein  
schlechteres Transplantatüberleben?  
Eine retrospektive Untersuchung**

INAUGURAL-DISSERTATION  
zur  
Erlangung des *doctor medicinae dentium*  
der Medizinischen Fakultät der  
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von:  
Krüger, Martin  
aus Baddeckenstedt

2005

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

Dekan: Univ.-Prof. Dr. H.D. Jürgens

1. Berichterstatter: PD Dr. D. Lang

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Dr. H. Hohage

Tag der mündlichen Prüfung: 14. November 2005

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Klinik und Poliklinik  
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Hermann Pavenstädt  
und dem  
Nephrologischen Zentrum Emsland  
Leiter: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Helge Hohage  
Referent: PD Dr. D. Lang  
Korreferent: Prof. Dr. Dr. H. Hohage  
Zusammenfassung

**Haben ältere Nierentransplantatempfänger ein  
schlechteres Transplantatüberleben?  
Eine retrospektive Untersuchung**

Martin Krüger

Nierentransplantationen (NTX) sind nicht nur bei jüngeren Patienten erfolgreich durchführbar, sondern müssen auch im höheren Lebensalter nicht grundsätzlich kontraindiziert sein.

In der vorliegenden Arbeit wurde die Relevanz des Altersfaktors in Bezug auf den Verlauf nach NTX im Rahmen einer retrospektiven, multimodalen Untersuchung über einen 5-Jahres-Zeitraum bewertet. Hierzu wurden n=358 Patienten, die sich zwischen 1979-1990 einer Nierentransplantation unterzogen hatten, am Altersmedian in zwei Gruppen eingeteilt („Jüngere“: Altersmittelwert 30 J.; „Ältere“: Altersmittelwert 51 J.). Fokussiert wurden neben Mortalität, Rejektionsprozessen und Transplantatverlusten die Urin-/Nierenfunktions- und Blutbildwerte sowie Kreislaufparameter.

Die Befunde untermauern die teils schon in der Fachliteratur vertretene Position, dass ältere NTX-Patienten zwar erhöhte Mortalität aufweisen, aber das Auftreten akuter Rejektionsprozesse bzw. eines Transplantatverlusts sogar reduziert ist. Für die multimodal erfassten Parameter lagen ganz überwiegend keine substanziellen Unterschiede zwischen beiden Altersgruppen vor. Die Entwicklung der jeweiligen Parameter über den Untersuchungszeitraum war, abgesehen von erhöhten systolischen RR-Werten der Älteren, für beide Gruppen relativ gleichförmig ausgefallen.

Auf Basis der hier erbrachten Daten beinhaltet erhöhtes Lebensalter *per se* keinen faktisch begründeten Ausschluss von einer Nierentransplantation. Auch ältere Patienten können für diese im Vergleich zur Hämodialyse mit erhöhter Lebensqualität einher gehende Maßnahme berücksichtigt werden.

Tag der mündlichen Prüfung: 14. November 2005

## Inhaltsverzeichnis

	Seite
Abkürzungsverzeichnis	7
1. Einleitung	8
1.1. Vorwort	8
1.2. Nierentransplantationen bei älteren Patienten in der Vergangenheit: Restriktionen und deren Gründe	9
1.3. Neuorientierung aufgrund veränderter Begleitmedikationen	11
1.4. Verhältnis von Transplantatrezipienten- und Spendercharakteristik	15
1.5. Nierentransplantationen und Lebensalter: Jüngster Forschungsstand	17
1.6. Zielsetzung	20
2. Material und Methodik	22
2.1. Patienten	22
2.2. Medikationen	22
2.3. Datenerfassung und Statistik	23
2.4. Messverfahren	25
2.4.1. Blutdruck	25
2.4.2. Blutwerte	25
2.4.3. Urinparameter	26
2.4.4. Cyclosporin A	27
2.4.5. Ischämiezeit	27

3. Ergebnisse	28
3.1. Allgemeiner Teil	28
3.1.1. Empfängeralter Gesamt	28
3.1.2. Geschlechterverteilung	29
3.1.3. Erkrankungen und Mortalität	30
3.1.4. Dialysedauer	33
3.1.5. Ischämiezeit	33
3.1.6. Blutdruck	34
3.1.6.1. Systolisch	34
3.1.6.2. Diastolisch	35
3.1.7. Immunsuppressiva (Cyclosporin A)	36
3.2. Laborwerte	37
3.2.1. Blutwerte	37
3.2.1.1. Harnsäure	37
3.2.1.2. Harnstoff	38
3.2.1.3. Kreatinin	39
3.2.1.4. K <sup>+</sup>	40
3.2.1.5. PO <sub>4</sub> <sup>3-</sup>	41
3.2.2. Urinwerte	42
3.2.2.1. Erythrozyten	42
3.2.2.2. Leukozyten	43
3.2.2.3. Glukose	44
3.2.2.4. Kreatinin	45
3.2.2.5. Proteinurie	46
3.2.2.5.1. Proteinurie (Stix)	46
3.2.2.5.2. Proteinurie (Labor)	47
3.3. Zusammenfassende Korrelationsanalysen	48
4. Diskussion	50

5. Zusammenfassung	55
6. Bibliografie	56
Danksagung	65
Lebenslauf	66

## Abkürzungsverzeichnis

CMV	Cytomegalie-Virus
g/24 h	Gramm pro 24 Stunden
K <sup>+</sup>	Kalium
KHK	Koronare Herzkrankheit
m	männlich
mg/dl	Milligramm pro Deziliter
mm Hg	Blutdruckmaß, Millimeter Quecksilbersäule
mmol/l	Millimol pro Liter
n	Anzahl
ng/dl	Nanogramm pro Deziliter
NTX	Nierentransplantation
p( $\alpha$ )	Signifikanzniveau
PO <sub>4</sub> <sup>3-</sup>	Phosphat
R	Korrelationskoeffizient (Produkt-Moment-Korrelation)
RR	Blutdruck
SEM	Standardfehler des Mittelwertes (standard error of the mean)
UKM	Universitätsklinikum Münster
w	weiblich



## **1. Einleitung**

### **1.1. Vorwort**

Durch eine Langzeitdialyse (Hämodialyse) können dauerhaft lebenserhaltende Effekte bei terminal Nierenkranken selbst bei Fehlen jeglicher Restfunktionen erreicht werden. Es handelt sich bei der Hämodialyse um ein langjährig etabliertes Prozedere, dessen medizinisch-technische Parameter stetig optimiert werden konnten.

Mithin stellt dieses Verfahren angesichts der Notwendigkeit der stetig wiederholten, längeren fachärztlichen Einbestellung für die Betroffenen eine erhebliche Einschränkung ihrer Lebensqualität dar.

Für viele Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz ist daher die Nierentransplantation häufig der letzte Überlebensweg, da auch eine Langzeitdialyse zeitlich begrenzt ist. Des weiteren ist sie eine bevorzugte Behandlungsmethode, da sie bei erfolgreicher Durchführung die genannten Einschränkungen ausschließt und eine weitgehende Alltags- und Gemeinschaftsintegration zulässt. Die hohe Akzeptanz Betroffener für eine solche Transplantation ist insofern unmittelbar nachvollziehbar.

Der Erfolg von Nierentransplantationen bei jüngeren Patienten steht aufgrund der modernen diagnostischen, chirurgischen und medikamentösen Möglichkeiten außer Frage. Immer deutlicher hat sich in der Vergangenheit aber auch gezeigt, dass ein höheres Lebensalter kein Ausschlusskriterium für eine Nierentransplantation sein muß.

Die vorliegende Arbeit will vor diesem Hintergrund einen Beitrag zu einer weiterführenden Bewertung des Altersfaktors in Bezug auf die Anforderungen und den Verlauf bei Nierentransplantationen leisten. Hierfür konnte ein umfassender Fundus multimodaler Daten ausgewertet werden, die aus einer

langfristig angelegten und kontinuierlichen Erfassung von Patienten mit Nierentransplantaten stammten.

## **1.2. Nierentransplantationen bei älteren Patienten in der Vergangenheit: Restriktionen und deren Gründe**

Für ältere Menschen mit gravierender Niereninsuffizienz wurde noch bis in die 1980er Jahre hinein primär die Dialyse in der Fachklinik als geeignete Behandlungsmethode angesehen (Thompson und Chapman, 1984). Als Begründung für die seinerzeit eher seltenen Nierentransplantationen bei Patienten im Alter von 55 Jahren an aufwärts wurden sowohl gesundheitsökonomische als auch genuin medizinische Argumente vorgebracht.

Gemäß Lauffer et al. (1988) erhielten ältere Patienten vergleichsweise selten Nierentransplantate, da die entsprechenden Falldokumentationen bzw. Resultate wenig ermutigend gewesen seien und die knappe Ressource ‚Transplantat‘ eher für jüngere Empfänger vorgehalten werden sollte. Die damaligen Bedenken bezogen sich insbesondere auf Probleme der älteren Patienten mit der nach einer Transplantation erforderlichen Immunsuppression und auf eine im Unterschied zu Jüngeren deutlich erhöhte Anfälligkeit für Begleiterkrankungen.

Die vorgenannten Autoren, die im Übrigen bereits unmissverständlich für Nierentransplantationen auch bei älteren Betroffenen plädierten, räumten allerdings ein, dass in der Vergangenheit ein fortgeschrittenes Alter der Patienten durchaus als Kontraindikation für eine entsprechende Maßnahme anzusehen war, da diese Patienten tatsächlich oftmals eine ungünstige Reaktion auf die erforderliche Immunsuppression nach der Transplantation gezeigt hätten. Zudem wiesen die Autoren auf die im Vergleich zu jüngeren

Transplantatempfängern bei Älteren ausgeprägteren Gefahren bei chirurgischen Eingriffen bzw. bei den Anästhesiemaßnahmen sowie auf die vermehrten postoperativen Komplikationen hin (vgl. zur damaligen Faktizität derartiger Aussagen auch die älteren Arbeiten wie etwa Delmonico et al., 1975; Simmons et al., 1971).

Der Literatur ist zu entnehmen, dass sich tatsächlich erst im Laufe der 1980er Jahre die wissenschaftlichen Belege dafür häuften, dass auch bei älteren Nierentransplantatempfängern ermutigende Resultate erzielbar waren. So wurden beispielsweise in der ersten Hälfte dieser Dekade für die Subgruppe der 55jährigen und älteren Patienten bei einjähriger postoperativer Nachbeobachtung Transplantat-Überlebensraten zwischen 66 und 75 % berichtet (Ost et al., 1985; Sommer et al., 1981; Taube et al., 1983; v. Thiel et al., 1981).

Hingegen war in den 1970er Jahren bereits für einen Cut-off von 45 Lebensjahren die Position vertreten worden, dass ab diesem Alter die Dialyse einer Nierentransplantation vorzuziehen sei, da letztere mit erhöhter Mortalität einher gehe (Krumlovsky et al., 1976; Najarian et al., 1977; zu den selteneren konträren Ergebnisberichten aus dieser Phase vgl. etwa Gurland et al., 1976; Schmidt et al., 1979). Noch Anfang der 1970er Jahre konnten in einem einjährigen Beobachtungszeitraum nach Nierentransplantation für Patienten, die älter als 45 Jahre waren, teils nur Transplantat-Überlebensraten zwischen 20 und 40 % ermittelt werden (Simmons et al., 1971).

Die früher zumeist ablehnende Haltung gegenüber einer Nierentransplantation bei älteren Betroffenen resultierte also – auf einen vereinfachten Nenner gebracht – daraus, dass insgesamt die Risiken einer solchen Maßnahme als die möglichen Vorteile übersteigend angesehen wurden, was angesichts des damaligen medizinischen Entwicklungsstandes durchaus nachvollziehbar erscheint (Fehrman et al., 1989; Morris et al., 1991; Simmons et al., 1971).

### **1.3. Neuorientierung aufgrund veränderter Begleitmedikationen**

Die restriktive Haltung hinsichtlich von Nierentransplantationen bei betagteren Patienten hatte ihre Wurzeln in jenem Zeitraum, in dem nach einer Nierentransplantation noch kein Cyclosporin zur Verfügung stand und statt dessen Steroide und Azathioprin zum Einsatz kamen (Hickey et al., 1989; Kahan et al., 1985; Pirsch et al., 1989; Vivas et al., 1992). Mit der Anwendung von Cyclosporin und den daraus resultierenden Möglichkeiten der Steroidreduktion ließen sich allerdings seit den 1980er Jahren sowohl die Überlebensraten der Transplantate als auch die Mortalitätsraten gerade der älteren Nierentransplantatempfänger entscheidend verbessern.

Die entsprechenden Daten, die von Vivas et al. (1992) auf Basis einer Auswertung von zwischen 1987 und 1992 publizierten Studien ermittelt werden konnten, gehen aus der nachfolgenden Tabelle 1 hervor. Bei der Einordnung dieser Ergebnisse ist natürlich zu berücksichtigen, dass der Erfolg von Nierentransplantationen bei älteren Patienten durch spezielle Risikofaktoren wie insbesondere kardiovaskuläre Erkrankungen, Bluthochdruck, obstruktive Lungenleiden und gastrointestinale Störungen geschmälert werden kann (Acosta, 1982; Himelman et al., 1988; Vivas et al., 1992). Zudem kann neben Effekten auf die Blutdruckregulation vor allem bei älteren Transplantatempfängern auch Diabetes zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion beitragen (Washer et al., 1983; Shaw, 1994).

Autoren	Alter der Transplantat-Empfänger	Fallzahl der Studie (n)	Patienten-Überlebensrate (%), einjährige postoperative Beobachtung	Transplantat-Überlebensrate (%), einjährige postoperative Beobachtung
Jordan et al., 1985	> 55 Jahre	67	88	70
Tapson et al., 1987	> 60 Jahre	13	74*	61
Fauchald et al., 1988	> 60 Jahre	122	67	87
Korb et al., 1988	> 55 Jahre	24	82	70
Fehrman et al. 1989	> 65 Jahre	55	71	63
Murie et al., 1989	> 55 Jahre	56	87	73
Roza et al., 1989	> 65 Jahre	17	91	81
Vivas et al., 1992	> 65 Jahre	22	89	71

**Tab. 1:** Übersicht zu Ergebnissen empirischer Studien zu Nierentransplantationen bei älteren Patienten nach Durchsetzung des Cyclosporin-Einsatzes in den 1980er Jahren (nach Vivas et al., 1992, S. 991); \* hier zweijähriger Beobachtungszeitraum

Seit 1990 wurden Nierentransplantationen immer häufiger und erfolgreicher bei älteren Patienten durchgeführt (Schulak et al., 1990; Yuge und Cecka, 1991). Auch Tesi et al. (1994) berichteten die Vertretbarkeit dieser Vorgehensweise unterstützende Daten, die in einer umfassenden Studie mit insgesamt 1222 Nierentransplantatempfängern, von denen 133 60 Jahre oder älter waren, gewonnen worden waren.

Das Patientengut dieser Autoren war einer dauerhaften Immunsuppression unterworfen, die aus drei Komponenten bestand (Azathioprin, Prednisolon, Cyclosporin). Hinsichtlich der Überlebenswahrscheinlichkeit des

Transplantats zeigten sich in einem 5-Jahres-Beobachtungszeitraum nach der Transplantation keine systematischen Unterschiede zwischen den beiden Altersgruppen ( $< 60$  Jahre und  $\geq 60$  Jahre), allerdings erwies sich die Mortalitätsrate der Älteren als höher. Immunologisch bedingte Transplantatverluste traten in der älteren Patientengruppe sogar substanziell seltener auf als bei den Angehörigen der Altersgruppe  $< 60$  Jahre. Die Mortalität resultierte in beiden Altersgruppen mithin weniger aus immunsuppressiv bedingten Komplikationen, sondern aus kardiovaskulären Erkrankungen.

Die Autoren zogen auf Basis ihrer Daten den Schluss, dass auch bei einem erhöhten Lebensalter Nierentransplantationen durchaus sinnvoll seien. Dabei könnten selbst für über 60 Jahre alte Nierentransplantatempfänger mit wesentlich jüngeren Patientenstichproben vergleichbare Resultate erzielt werden. Insofern stelle das Alter keinen substanziellen Entscheidungsfaktor pro oder contra Nierentransplantation dar, sofern die grundsätzliche Eignung (allgemeine körperliche Verfassung und Belastbarkeit, etc.) des Patienten für den Eingriff gegeben sei (Tesi et al., 1994, S. 461).

In der ersten Hälfte der 1990er Jahre konnte – in Übereinstimmung mit den vorgenannten in der Fachliteratur berichteten Schlussfolgerungen – sowohl mittels empirischer Primärerhebungen als auch anhand der Auswertungen großer Transplantationsregister wie etwa UNOS wiederholt gezeigt werden, dass Nierentransplantationen, an die sich zumeist eine dauerhafte Medikation mit Cyclosporin anschloss, bei Patienten jenseits des 60. Lebensjahres erfolgreich verliefen.

Die entsprechenden postoperativen Beobachtungszeiträume erstreckten sich auf 12 Monate bis 5 Jahre (Benedetti et al., 1994; Cecka und Terasaki, 1994; Opelz, 1994; Newstead und Dyer, 1992; Phillips et al., 1993).

Zu unterstützenden Schüssen hinsichtlich der Nierentransplantationen bei Älteren gelangten neben Ismail et al. (1994) auch Cantarovich et al. (1994). Letztgenannte Autoren hoben hervor, dass – wiederum unter der

Regelvoraussetzung einer dauerhaften Immunsuppression mittels Cyclosporin – Nierentransplantationen eine sichere und effektive Maßnahme bei Patienten im Alter über 60 Jahren darstellten und dabei selbst Fälle mit ischämischer Herzerkrankung nicht grundsätzlich ausgeschlossen werden sollten (Cantarovich et al., 1994, S. 37).

Schaubel et al. (1995) werteten insgesamt 6.400 Patientenfälle aus, die im Zeitraum 1987-1993 entweder eine Nierentransplantation oder Dialyse erhalten hatten. Diese Autoren, die ihre Daten erstmals bei der 14. Jahrestagung der „American Society of Transplant Physicians“ im Mai 1994 in Chicago vorstellten, kamen ebenfalls zu Erkenntnissen, die sich mit den zuvor beschriebenen Wertungen deckten.

Demnach war für den Datenpool der 6.400 Fälle selbst unter Berücksichtigung verschiedenster demographischer und medizinischer Kontrollvariablen in homogener Weise festzuhalten, dass die Transplantatempfänger im Vergleich zu den Dialysepatienten eine signifikant höhere Überlebenswahrscheinlichkeit aufwiesen.

Reflektiert man zusammenfassend diejenigen Arbeiten, die sich seit 1995 mit den Zusammenhängen zwischen dem Lebensalter und den medizinischen Verlaufsparemtern nach einer Nierentransplantation befassten, so überwogen auch hier die Schlussfolgerungen, wonach diese Eingriffe unabhängig vom Alter durchgeführt werden können bzw. auch bei älteren Patienten grundsätzlich sinnvoll seien (vgl. etwa Berthoux et al., 1996; Cohen et al., 1995; Epstein, 1996; Friedrich et al., 1995).

Exemplarisch sei hier auf die Aussagen von Waiser et al. (1997) verwiesen, wobei jedoch diese Autoren in Bezug auf Nierentransplantationen bei Patienten mit ischämischen Herzbeschwerden eine zurückhaltendere Position einnahmen als Cantarovich et al (1994) in ihrer bereits weiter oben aufgegriffenen Arbeit. Demnach sollten ältere Patienten, die an ischämischen Herzkrankheiten oder ausgeprägten zerebralen und peripheren

Vaskulärerkrankungen leiden, aufgrund reduzierter Erfolgsperspektiven nicht für eine Nierentransplantation herangezogen werden. Auf der anderen Seite sollte älteren Patienten, sofern diese physisch und intellektuell „fit“ sind, nicht wegen des Altersfaktors die Nierentransplantation verwehrt werden. Bei kritischer Abwägung sei daher das Alter „per se“ nicht als eine maßgebliche Kontraindikation für die Nierentransplantation einzustufen (Waiser et al., 1997, S. 143).

#### **1.4 Verhältnis von Transplantatrecipienten- und Spendercharakteristik**

Neben der auch am Patientengut der vorliegenden Untersuchung realisierten Stoßrichtung, durch eine kontinuierliche und möglichst differenzierte Erhebung nicht nur unmittelbar nierenbezogener Parameter, sondern auch anderer Laborwerte und kreislaufassoziierter Funktionsdaten sich möglicherweise abzeichnende Komplikationen gerade bei älteren Nierentransplantatempfängern zu identifizieren, findet sich in den Studien jüngerer Datums das Verhältnis von Transplantatrecipienten- und Spendercharakteristik eingehender reflektiert (vgl. etwa Basar et al., 1999; Lezaic et al., 1996).

Selbstverständlich bauen auch diese Arbeiten auf den Hypothesen und Erkenntnissen auf, die bereits aus Arbeiten älteren Datums zu dieser Fragestellung abgeleitet werden konnten (vgl. etwa Blümke et al., 1992; Donnelly et al., 1990; Isoniemi et al., 1992; Korb et al., 1989; Rao et al., 1990).

Insgesamt kristallisierte sich in der zweiten Hälfte der 1990er Jahre ein auch schon in den älteren Arbeiten zum Tragen kommender Leitgedanke immer stärker heraus, wonach Nieren von älteren Spendern durch eine Reihe nachteiliger Veränderungen gekennzeichnet sind. Demgemäß zeigen sich bei



diesen Nieren glomeruläre, vaskuläre und tubuläre Alterationen, deren Ausprägung durch Krankheiten wie Atherosklerose, Bluthochdruck und Diabetes, also durch gesundheitliche Störungen mit hoher Prävalenz bei älteren Menschen, verstärkt wird (Basar et al., 1999).

Daher forderten einige Autoren, welche im Übrigen grundsätzlich die Angemessenheit von Nierentransplantationen bei älteren Patienten einräumten, angesichts möglicher Komplikationen Nieren älterer Spender nur unter Vorbehalt bzw. in besonderen Ausnahmefällen zu verwenden (vgl. etwa Johnson et al., 1996a, 1996b).

Eine unter gesundheitsökonomischen bzw. versorgungsbezogenen Aspekten etwas anders geprägte Wertung der Frage des Rezipienten- und Spenderalters nahmen Waiser et al. (1997) vor. Sie wiesen darauf hin, dass die Kriterien für die Auswahl von Spendernieren bis dato vergleichsweise rigide gewesen seien und nur eine Minderheit von Transplantationszentren Nieren von Spendern im Alter über 60 Jahren akzeptierte.

Gerade aufgrund der stetig steigenden Anzahl von auf eine Nierentransplantation wartenden älteren Menschen sei die Annahme derartiger Nieren jedoch geboten, um der 'Organknappheit' ("organ shortage") effizient begegnen zu können. Nach Auffassung dieser Autoren begründen weder ein fortgeschrittenes Spenderalter (respektive Transplantatalter) noch Empfängeralter per se den Ausschluss von der entsprechenden Verpflanzungsmaßnahme (Waiser et al., 1997, S. 143 f.).

## **1.5 Nierentransplantationen und Lebensalter: Jüngster Forschungsstand**

Die Vertretbarkeit bzw. Durchführung von Nierentransplantationen bei älteren Patienten grundsätzlich befördernde Forschungsergebnisse und Praxiserfahrungen wurden auch in der jüngsten Vergangenheit berichtet (vgl. orientierend etwa Bodingbauer et al., 2001; Schubert, 2005).

Beispielsweise fanden Solá et al. (2000) in einer Stichprobe von n=53 Nierentransplantations-Patienten, die älter als 60 Jahre waren, und n=154 jüngeren Transplantat-Patienten (Alter < 60 Jahre), im postoperativen 1-Jahres-Beobachtungszeitraum eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 91 % für die Jüngeren und immerhin 85 % für die Älteren (nicht signifikanter Unterschied). Nach Ablauf des 3-Jahres-Beobachtungszeitraums hatten die entsprechenden Werte immer noch einen durchaus hohen Bereich erreicht (Jüngere: 89 %, Ältere: 81 %, wiederum nicht signifikant). Die Kreatinin Clearance, die zur Beurteilung der Nierenfunktion wichtige und auch in der vorliegenden Arbeit genutzte Bezugsgröße, lag an der unteren Grenze des Normbereiches Gesunder und unterschied sich ebenfalls nicht substantiell zwischen beiden Altersgruppen.

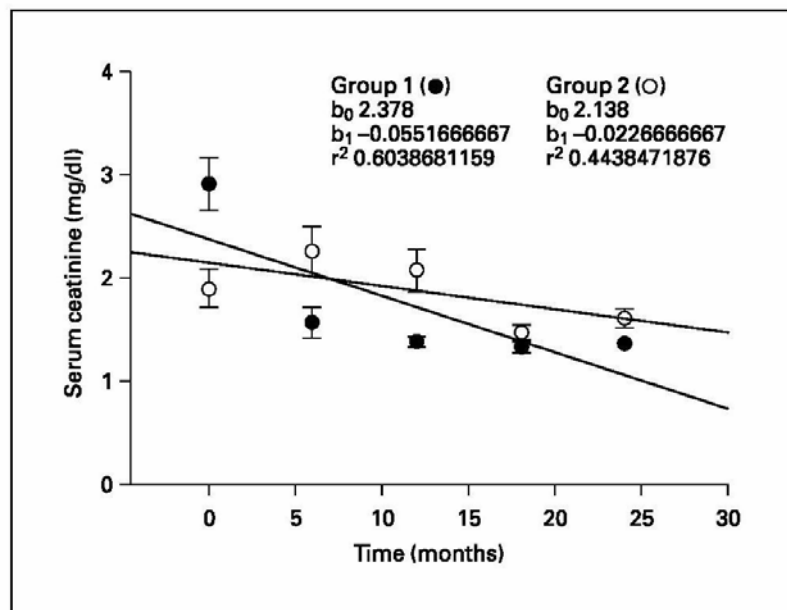
Die Arbeitsgruppe um Hohage von der Medizinischen Poliklinik der Universität Münster untersuchte in der jüngeren Vergangenheit ebenfalls den Einfluss des Empfängeralters auf den Verlauf nach Nierentransplantationen (Kappes et al., 2001).

Der Untersuchung lagen zwei Vergleichsgruppen Nierentransplantierte zugrunde: Jüngere Patienten (im Alter < 60 Jahre, n=60) und ältere Patienten (> 60 Jahre, n=63). Die dauerhafte Immunsuppression erfolgte bei allen Transplantatempfängern mittels Cyclosporin A und Prednisolon.

Am Ende eines postoperativen 6-Jahres-Beobachtungszeitraumes lag in der Gruppe der Jüngeren die Überlebensrate mit 90 % zwar signifikant höher als bei den Älteren (75 %), jedoch wiesen letztere Patienten nach den 6 Jahren eine bessere Transplantat-Überlebensrate (Ältere: 90 %, Jüngere 79 %), zudem gekoppelt mit im Vergleich zu den Jüngeren deutlich weniger Transplantatabstossungen, auf.

Die Patientenmortalität war primär auf kardiovaskuläre Komplikationen zurückzuführen, ein Transplantatversagen wurde hauptsächlich durch Thrombosen bedingt (insofern waren hier durchaus ähnliche Effekte gegeben, wie sie im Kontext mit bereits weiter oben genannten Studien berichtet wurden; vgl. etwa Tesi et al., 1994). Die auf Grundlage der Serumkreatinin-Konzentrationen abzuleitende Funktionsfähigkeit der Nierentransplantate war in beiden Altersgruppen über den hier berücksichtigten Untersuchungszeitraum von zweieinhalb Jahren im Übrigen vergleichbar (siehe Abb. 1).

Diese in der Studie von Kappes et al. (2001) realisierte, differenzierte Untersuchungsanlage mit Erfassung nicht nur der generellen Überlebensraten (Patienten, Nierentransplantate), sondern beispielsweise auch der kardiovaskulären bzw. kreislaufassoziierten Parameter und von weiteren Faktoren wie Kreatinin und Thromboseanfälligkeiten lag im Übrigen modellhaft auch der vorliegenden Arbeit zugrunde (s. insbesondere Darlegung des methodischen Ansatzes, Abschnitt 2.4).



**Abb. 1:** Serum-Kreatinin-Konzentrationen bei nierentransplantierten Patienten über einen Beobachtungszeitraum von 30 Monaten in der Studie von Kappes et al. (2001) (Gruppe 1: Alter < 60 Jahre, Gruppe 2: Alter > 60 Jahre,  $b_0$ : mittleres Serum-Kreatinin-Eingangslevel,  $b_1$  und  $r^2$ : Kennziffern der linearen Regression)

Zieht man auf Basis der bislang publizierten wissenschaftlichen Studien ein Zwischenfazit zur Durchführung von Nierentransplantationen bei älteren Patienten, so bleibt festzuhalten, dass derartige Eingriffe noch bis zu den 1980er Jahren eher skeptisch betrachtet wurden. Erhöhtes Lebensalter sollte jedoch keineswegs eine Kontraindikation für Nierentransplantationen darstellen, obgleich in bestimmten Teilbereichen Ältere eher zu Komplikationen nach diesem Eingriff neigen können. Postoperativ sinnvoll ist allerdings eine möglichst differenzierte und kontinuierliche Diagnostik nicht nur nierenassoziierter, sondern auch anderer medizinischer Parameter. Die Verwendung von Nieren älterer Spender ist nicht ausgeschlossen, aber doch mit kritischem Vorbehalt zu sehen.

## 1.6. Zielsetzung

Die wissenschaftliche Forschung der letzten beiden Dekaden legt den Schluss nahe, dass Nierentransplantationen ein viel versprechendes Behandlungsverfahren auch für ältere Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz darstellen. Diese Patienten waren früher ausschließlich auf die zwar effiziente und lebenserhaltende, jedoch hinsichtlich der Auswirkungen auf das Alltagsleben und die soziale Konstellation problematische Verfahrensweise einer fortgesetzten Hämodialyse angewiesen.

Im Rahmen der modernen Diagnostik einer Indikation zur Nierentransplantation kann das Alter per se nicht als Risikofaktor gelten (Bodingbauer et al., 2001; Kappes et al., 2001; Schubert, 2005). Transplantatabstoßungen werden offenkundig mit erhöhtem Lebensalter sogar unwahrscheinlicher (Tesi et al., 2001; Kappes et al., 2001), während auf der anderen Seite die Wahrscheinlichkeit postoperativer kardiovaskulärer und auch kreislaufassoziierter Risiken bei älteren Empfängern eher zunimmt. Desgleichen ist das vermehrte Auftreten des sog. „Altersdiabetes“ zu berücksichtigen.

Nur auf der Grundlage einer sorgfältigen Kontrolle derartiger Risikofaktoren sowie nierenassoziierter und weiterer medizinischer Parameter (u.a. Labor, Funktionsanalysen) nach erfolgter Nierentransplantation können sich eventuell anbahnende Verschlechterungen der lokalen sowie der gesamtgesundheitlichen Situation identifiziert und die Erfolgsaussichten der Transplantationsmaßnahme für die Patienten maximiert werden.

Die insofern zu erhebende Forderung nach einer multimodalen Verlaufskontrolle bezieht sich dabei natürlich nicht nur auf ältere, sondern auf Patienten jeden Alters.

In der vorliegenden Untersuchung wurde auf die Dokumentation solch einer kontinuierlichen, multimodal orientierten Verlaufskontrolle abgezielt. Mit weit über 300 Nierentransplantierten, die über einen langfristigen Zeitraum von insgesamt 5 Jahren kontinuierlich mittels verschiedener diagnostischer Verfahren untersucht wurden, stand ein aussagekräftiges und im Hinblick auf die Altersvariable ausreichend heterogenes Patientengut zur Verfügung.

Es konnte eine Vielzahl von nierenassoziierten, laborchemischen, Herz-Kreislauf-funktionellen und weiteren Einzelvariablen erfasst werden, von denen an dieser Stelle exemplarisch die Erhebungen der Ischämiezeiten, des Blutdrucks, der Kreatininwerte (Blut, Urin), sowie der Uringlukosewerte genannt seien.

Die Auswertung der Daten soll Aufschluss darüber erteilen, ob auf den verschiedenen Messebenen (Variablen) altersbedingte Unterschiede gegeben sind bzw. ob sich ein bestimmtes Altersprofil im Verlauf nach einer Nierentransplantation abzeichnet. Im Sinne einer heuristischen Zielorientierung sollen die Untersuchungsergebnisse zum erweiterten Erkenntnisgewinn hinsichtlich der Durchführbarkeit und Konsequenzen von Nierentransplantationen bei jüngeren und älteren Patienten beitragen.

## **2. Material und Methodik**

### **2.1. Patienten**

Für die vorliegende retrospektive, monozentrische Studie konnten 358 Patienten aus dem Transplantationszentrum der Poliklinik der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster ausgewertet werden, die in den Jahren 1979 bis 1990 eine Nierentransplantation (NTX) erhalten hatten und vom Transplantationszeitpunkt an über einen 5-Jahres-Zeitraum kontinuierlich nachbeobachtet wurden. Berücksichtigt wurden alle Fälle beiderlei Geschlechts im Alter zwischen 16 und 68 Jahren (tatsächliches empirisches Maximum). Fälle mit einem Lebensalter unter 16 Jahren flossen nicht in die Untersuchung mit ein.

Auf die Auswahl der Patienten wurden unabhängig vom Lebensalter per se die üblichen Ausschlusskriterien für die Durchführung einer Nierentransplantation angewendet (generelle körperliche Verfassung, Herz-Kreislauf-Insuffizienz, Anämie, Infektionen, gastrointestinale Ulcera, etc.). Das untersuchte Patientengut kann insoweit dem Anspruch an eine aussagefähige respektive für die Bedingungen eines westlichen, industrialisierten Landes repräsentative Auswahl von NTX-Fällen gerecht werden.

### **2.2. Medikationen**

Die Patienten unterlagen weit überwiegend einer Medikation mit dem immunsuppressiven Präparat Cyclosporin A. Die Dosis wurde in Abhängigkeit von den therapeutischen Erfordernissen über den hier maßgeblichen Untersuchungszeitraum sukzessive reduziert.

Die Gabe von Cyclosporin A erfolgte allerdings nur für jene Patienten, die seit 1983 die Nierentransplantation durchliefen. Die Patienten mit NTX-Datum in den Jahren 1979-1982 wurden zunächst mit den in dieser Phase geläufigen Medikamenten behandelt (Azathioprin). Mithin betraf die Nichtanwendung von Cyclosporin A nur einen geringen Bruchteil der Stichprobe, nämlich 23 der 358 Fälle und damit 6,42 %, die sich darüber hinaus in völlig unsystematischer Weise auf die gebildeten Altersgruppen und die Geschlechtergruppen (s. Kap. 3.1.1., 3.1.2) verteilten.

### **2.3. Datenerfassung und Statistik**

Die Patientendaten und Untersuchungsergebnisse wurden auf hierfür vorbereiteten Datenerfassungsbögen manuell dokumentiert, dann zunächst über das Standard-Tabellenkalkulationsprogramm Excel erfasst und für die hier durchgeführten statistischen Analysen schließlich in das wissenschaftliche Statistikprogramm SPSS (SPSS GmbH München, Version 11.0) übertragen. Die Patienten waren dahin gehend informiert, dass ihre demografischen und krankheitsbezogenen Daten in anonymisierter Form gespeichert wurden.

Für die auf Intervallskalenniveau vorliegenden Parameter (Laborbefunde, sonstige kontinuierliche Angaben) wurden im Rahmen von SPSS die relevanten statistischen Kennwerte (Maße der zentralen Tendenz und Dispersion: Mittelwerte und Standardfehler) berechnet. Im Falle von nominalskalierten / kategorialen Variablen (etwa Geschlechtszugehörigkeit, Zutreffen bestimmter Erkrankungen: gegeben versus nicht gegeben) erfolgte die Bestimmung der absoluten und relativen Häufigkeiten.

Auf Basis einer varianzanalytischen und damit parametrischen Untersuchungsanlage mit Gruppierungsfaktor (hier: Untersuchungsgruppen



„Ältere“ versus „Jüngere“, Dichotomisierung der Gruppen am Lebensaltersmedian) unter Berücksichtigung des Zeitfaktors (hier: wiederholte Messungen im 5-Jahres-Zeitraum) wurde inferenzstatistisch die Hauptfragestellung überprüft, inwieweit überzufällige Unterschiede zwischen den beiden Altersgruppen gegeben waren. Der Auswertungsfokus lag insofern auf dem generellen Altersfaktor. Die auf Nominalskalenniveau vorliegenden Daten konnten hinsichtlich einer möglicherweise überzufälligen Koppelung mit dem dichotomen Altersfaktor mittels der üblichen  $\chi$ -Quadrat-Tests statistisch analysiert werden.

Eine detaillierte Darstellung des gewählten parametrisch-statistischen Ansatzes findet sich bei Rochel (1983). Der Autor setzt sich auch differenziert mit den für die Umsetzung solch eines Analysedesigns erforderlichen messtheoretischen Voraussetzungen auseinander. Vorliegend waren neben der notwendigen Intervallskalenapproximation der (kontinuierlichen) Daten auch die Voraussetzungen hinsichtlich der Datenverteilungsmuster gewährleistet (Prüfung mittels Kolmogorov-Smirnov-Tests).

An mögliche Signifikanzschlüsse wurden die üblichen Kriterien angelegt [also  $p(\alpha) < 5\%$ ]. Weiter führende Hinweise zu diesen Kriterien, aber auch zum varianzanalytischen Prozedere und zum Standardverfahren der  $\chi$ -Quadrat-Tests, finden sich auch in der einschlägigen Fachliteratur (etwa Weber, 1972; Harms, 1992; Bortz und Lienert, 1998).

Das vorgenannte Signifikanzkriterium galt auch für die Korrelationsanalysen, die zur Quantifizierung möglicher Zusammenhänge zwischen dem Lebensalter und den verschiedenen intervallskalierten Parametern (Blut- und Laborwerte, Urinparameter) zur Anwendung kamen.

Berechnet wurde jeweils die konventionelle Produkt-Moment-Korrelation nach Pearson (vgl. Haseloff und Hoffmann, 1965; Köhler, 2004), da ausreichende Messwertvariabilitäten und Verteilungen ohne gravierende Abweichungen

zur Form einer Normalverteilung vorlagen. In diesem Kontext sei darauf hingewiesen, dass die Pearsonschen Korrelationsaussagen selbst bei gewissen Verletzungen dieser Voraussetzungen noch relative Robustheit beanspruchen können (Havlicek und Peterson, 1977).

## **2.4. Messverfahren**

### **2.4.1. Blutdruck**

Die Blutdruckmessungen erfolgten mittels geläufiger Manschetten gemäß der Richtlinien der ‚World Health Organization‘ (WHO, zuständige Sektion: ‚Society of Hypertension‘).

Die Blutdruckmessungen wurden grundsätzlich am sitzenden Patienten durchgeführt, nur im Falle älterer Patienten wurde der Blutdruck im Stehen erfasst. Die Manschette befand sich allerdings stets auf Herzhöhe.

Die Ablassgeschwindigkeit lag bei den Messungen bei 2 bis 3 mm Hg pro Sekunde. Der systolische Blutdruck entsprach demjenigen Wert, bei dem die ersten Korotkoff-Töne auftraten. Das Verschwinden des letzten Korotkoff-Geräusches definierte den diastolischen Blutdruck. Die Blutdruckwerte wurden ohne Auf- oder Abrunden dokumentiert.

### **2.4.2. Blutwerte**

Folgende Blutwerte wurden erfasst:

Harnsäure (mg/dl),

Harnstoff (mg/dl),

Kreatinin (mg/dl),  
 $K^+$  (mmol/l),  
 $PO_4^{3-}$  (mg/dl).

Die Bestimmung der vorgenannten Parameter erfolgte mittels Standard-Blutuntersuchungen mit den im Untersuchungszeitraum üblichen Methoden (Roche Diagnostics, Basel; Blutbild Technicon, Bayer AG, Leverkusen / Wuppertal; Hitachi Analyser, Hitachi Medizintechnik GmbH, Wiesbaden / Düsseldorf) im Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, Zentrallaboratorium des UKM.

### **2.4.3. Urinparameter**

Es wurde das Auftreten bzw. die Ausprägung folgender Urinparameter untersucht:

Erythrozytenanzahl,  
Leukozytenanzahl,  
Glukose (mg/dl),  
Kreatinin (g/24 h),  
Proteinurie (Stix [mg/dl] und Labor [g/24 h]).

Die quantitativen Analysen der Urinparameter (Urinstatus) erfolgten wiederum im Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, Zentrallaboratorium des UKM. Sie wurden zwecks Vereinheitlichung auf Basis des Sediments von 24-Stunden-Sammelurin vorgenommen, da Spontanurin stets verschieden stark konzentriert ist.

Im Einzelnen gestaltete sich das Prozedere wie folgt: Am Morgen des Sammeltages wurde zunächst die Blase entleert, wobei diese Urinprobe keine weitere Berücksichtigung fand. In der Folge wurde der gesamte Urin

gesammelt. Zum Abschluss der 24-stündigen Sammelperiode wurde die Blase letztmalig entleert, der Urin wieder gesammelt, dem bis dahin erhaltenen Gesamtvolumen hinzu gefügt und dieses anschließend gründlich durchgemischt.

#### **2.4.4. Cyclosporin A**

Die Bestimmung von Cyclosporin A wurde auf Basis von EDTA-Blut nach Zusatz von Cyclosporin D (CyD) als internem Standard und Aufarbeitung durch Festphasenextraktion vorgenommen. Die Quantifizierung des Cyclosporin A erfolgte mittels Massenspektrometer. Kalibrierung, Überprüfung und Validität der Analysemethode waren in Anbetracht der Durchführung im Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, Zentrallaboratorium des UKM, sichergestellt.

#### **2.4.5. Ischämiezeit**

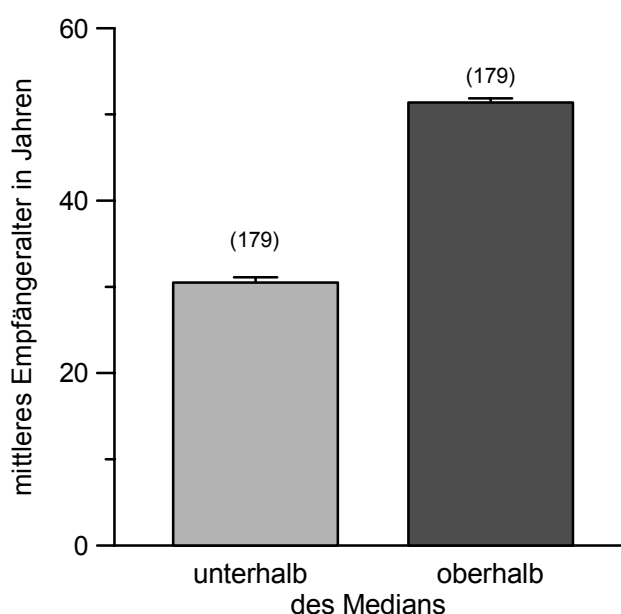
Die so genannte ‚kalte‘ Ischämiezeit definiert den Zeitraum zwischen der Organperfusion bei Explantation und der Reperfusion nach Transplantation. Sie wurde vorliegend in Stunden auf den für die einzelnen Patienten vorgesehenen Erfassungsbögen dokumentiert.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Allgemeiner Teil

##### 3.1.1. Empfängeralter Gesamt

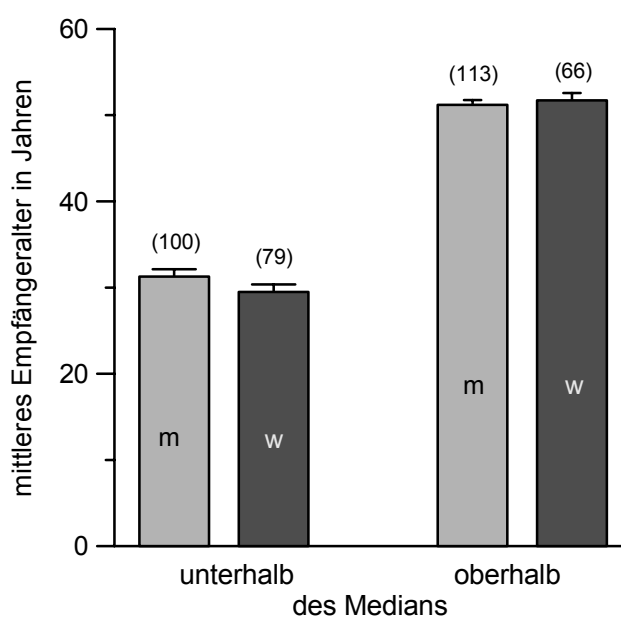
Die vorliegende Stichprobe wurde auf Basis des Alters der Nierentransplantat-Empfänger bei Untersuchungsbeginn in zwei Gruppen gleichen Umfangs eingeteilt (Dichotomisierung am Median). Für die Gruppe der „Älteren“ resultierte hierbei ein mittleres Lebensalter von über 50 Jahren, in der Gruppe der „Jüngeren“ lag das mittlere Lebensalter im Bereich von rund 30 Jahren. Insofern waren die beiden auf diese Weise gebildeten Patientengruppen eindeutig voneinander differenzierbar (Abb. 2).



**Abb. 2:** Mittleres Empfängeralter (bei NTX) von über einen 5-Jahres-Zeitraum untersuchten Langzeittransplantierten. Dargestellt sind Mittelwerte  $\pm$  SEM mit n=179 Nierentransplantierten unterhalb (Patientengruppe A) und oberhalb des Altersmedians (Patientengruppe B).

### 3.1.2. Geschlechterverteilung

In der untersuchten Stichprobe mit n=358 Patienten wiesen n=213 Patienten männliche und n=145 Patienten weibliche Geschlechtszugehörigkeit auf. Mithin bestanden hinsichtlich des Lebensalters bei Untersuchungsbeginn innerhalb der beiden gebildeten Altersgruppen keine systematischen Unterschiede (Abb. 3). Auch in der Gesamtbetrachtung (n=358) ließ sich ein bedeutsamer Einfluss der Geschlechtszugehörigkeit auf das Lebensalter nicht zeigen.



**Abb. 3:** Mittleres Empfängeralter (bei NTX) von über einen 5-Jahres-Zeitraum untersuchten Langzeittransplantierten, unterteilt nach Geschlechtern. Dargestellt sind Mittelwerte  $\pm$  SEM mit 100 männlichen und 79 weiblichen Nierentransplantierten unterhalb des Altersmedians (Patientengruppe A) und 113 männlichen und 66 weiblichen Nierentransplantierten oberhalb des Altersmedians (Patientengruppe B). Die Verteilung zwischen den Geschlechtern innerhalb der Patientengruppen war nicht signifikant unterschiedlich.

### 3.1.3. Erkrankungen und Mortalität

Über den gesamten Untersuchungszeitraum wurde für die beiden Patientengruppen unterschiedlichen Alters das Auftreten von Krankheiten bzw. gesundheitlichen Komplikationen einschließlich einer möglichen Rejektions-Problematik erhoben. Das entsprechende Befundmuster findet sich in der Tab. 2 zusammengefasst.

Ferner erfolgte für die Patientengruppen die Bestimmung der Patienten- sowie der Transplantat-Überlebenswahrscheinlichkeit (jeweils prozentuale Quoten) zum Ende des Untersuchungszeitraumes. Hierbei ergaben sich die folgenden Werte:

Ältere, Patientenüberlebensquote: 96,65 % (n=6 der 179 Patienten dieser Gruppe verstarben im 5-Jahres Untersuchungszeitraum).

Ältere, Transplantatüberlebensquote: 81,56 % (bei n=33 der 179 Patienten dieser Gruppe lag ein Verlust des Transplantats vor).

Jüngere, Patientenüberlebensquote: 99,44 % (n=1 der 179 Patienten dieser Gruppe verstarb im 5-Jahres-Untersuchungszeitraum).

Jüngere, Transplantatüberlebensquote: 69,83 % (bei n=54 der 179 Patienten dieser Gruppe lag ein Verlust des Transplantats vor).

Insbesondere die Transplantatüberlebensquoten zeigten folgerichtig eine enge Koppelung mit den Häufigkeiten von akuten und zumeist infektiös begleiteten Rejektionsproblemen, wie sie in der nachfolgenden Tab. 2 dargestellt sind.

Bei inferenzstatistischer Betrachtung erwies sich, wesentlich mitbedingt durch die gruppenweise unterschiedlich ausgeprägte Rejektionsproblematik, die Überlebensquote der Transplantate in der Untersuchungsgruppe der älteren Patienten als signifikant höher als die Vergleichsquote in der Gruppe der

Jüngeren [ $p(\alpha) < 0,05$ ;  $\chi$ -Quadrat-Befund; Prüfung auf überzufällige Koppelung der Parameter Gruppe (Alte vs. Junge) und Transplantatüberleben (gegeben vs. nicht gegeben)].

Ein gleichartiger Effekt lag, wiederum folgerichtig, hinsichtlich der Ausprägung der Rejektionsproblematik in den beiden Untersuchungsgruppen vor; die älteren Probanden wiesen eine signifikant niedrigere Quote auf [ $p(\alpha) < 0,05$ ;  $\chi$ -Quadrat-Befund; Prüfung auf überzufällige Koppelung der Parameter Gruppe (Alte vs. Junge) und Rejektionsproblematik (gegeben vs. nicht gegeben)].

In inferenzstatistischer Hinsicht ( $\chi$ -Quadrat-Test) war die Diskrepanz in der Patientenüberlebensquote zwischen beiden Gruppen nicht als signifikant zu kennzeichnen.

Jedoch ist hierbei zu beachten, dass die entsprechenden Beobachtungs- und Erwartungshäufigkeiten sehr gering waren und insofern ein so genannter ‚Deckeneffekt‘ vorlag (darunter ist eine eingeschränkte Aussagekraft statistischer Prozeduren angesichts äußerst geringer oder auch äußerst hoher Werteausprägungen bzw. „-Klumpungen“ bei Untersuchungsgruppen zu verstehen). Mithin lag die Mortalität der Älteren erkennbar oberhalb derjenigen der Jüngeren ( $n=6$  zu  $n=1$ ).

Diabeteserkrankungen waren unter den älteren Untersuchungsteilnehmern signifikant häufiger als bei den Jüngeren gegeben ( $n=17$  gegenüber  $n=3$  Fällen).

Auch Herz-Kreislauf-Probleme einschließlich des Bluthochdrucks sowie Nierenarterienstenosen fanden sich in der Gruppe der Älteren häufiger, wobei jedoch diese Diskrepanzen noch nicht als statistisch überzufällig einzustufen waren. Die Auftretenshäufigkeit von Harnwegsinfekten und des nephrotischen Syndroms konnte im untersuchten Patientenkollektiv insgesamt gering gehalten werden (Tab. 2).

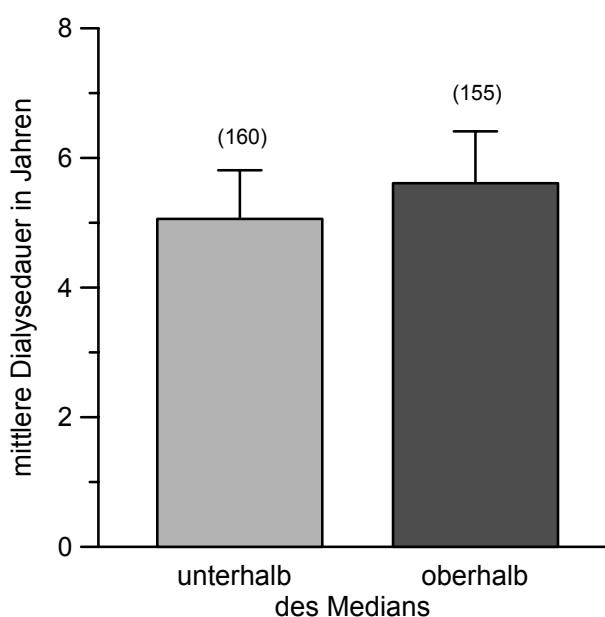


Erkrankung / Komplikation	Patientengruppe A („Jüngere“, n=179)		Patientengruppe B („Ältere“, n=179)	
	n	%	n	%
Rejektionsproblematik, akut/infektiös*	59	32,96	42	23,46
Diabetes*	3	1,68	17	9,50
Nephrotisches Syndrom	4	2,23	6	3,35
Nierenarterienstenose	2	1,12	6	3,35
KHK-Problematik (einschließlich Hypertonie)	2	1,12	7	3,91
Harnwegsinfekte	3	1,68	2	1,12
Herpes	1	0,56	3	1,68
Hepatiden	1	0,56	2	1,12
Pneumonien	1	0,56	1	0,56
Thrombosen	0	0,00	2	1,12
CMV	2	1,12	1	0,56

**Tab. 2:** Auftreten von Erkrankungen und gesundheitlichen Komplikationen über den 5-Jahres-Untersuchungszeitraum bei den n=358 Langzeittransplantierten der beiden unterschiedlichen Altersgruppen (absolute und relative Häufigkeiten, Mehrfacherkrankungen möglich); [ $\chi^2$ -Quadrat-Test, Gruppe x Komplikation gegeben/nicht gegeben; \* $p(\alpha)<0,05$ ]

### 3.1.4. Dialysedauer

Für beide Patientengruppen, Ältere und Jüngere, wurde die Dauer der Dialyse in Jahren errechnet. Mithin bewegte sich, wie aus der Abb. 4 ersichtlich wird, die mittlere Dialysedauer sowohl bei den älteren als auch jüngeren Patienten im Bereich um etwa 5 Jahre. Die Unterschiede zwischen den beiden Altersgruppen waren nicht signifikant unterschiedlich.

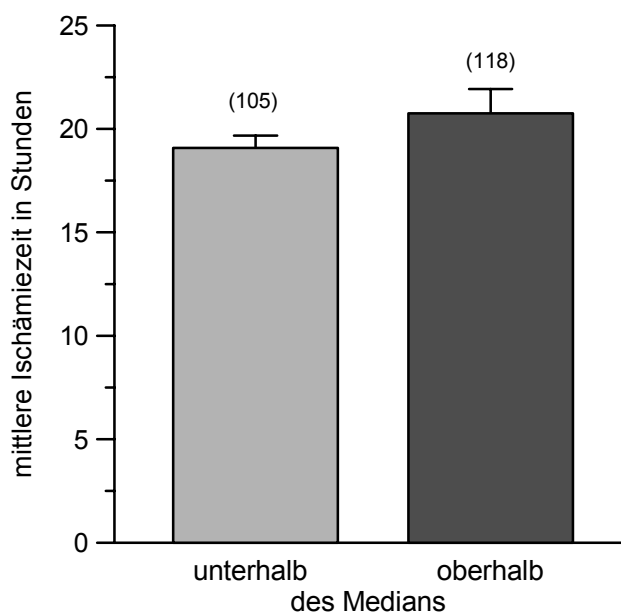


**Abb. 4:** Untersuchung der Dialysedauer unterhalb (Patientengruppe A) und oberhalb (Patientengruppe B) des Medians des Empfängeralters. Die Dialysedauer zwischen der Patientengruppe A mit n=160 und der Patientengruppe B mit n=155 war nicht signifikant unterschiedlich.

### 3.1.5. Ischämiezeit

Hinsichtlich der in Stunden erfassten Ischämiezeit lagen keine substanziellen Diskrepanzen zwischen den beiden gebildeten Altersgruppen (Patientengruppe A: „Ältere“, Patientengruppe B: „Jüngere“) vor. Sowohl die

jüngeren als auch die älteren Nierentransplantatempfänger wiesen im Mittel Ischämiezeiten im Bereich um 20 Stunden auf, die Ischämiezeiten der älteren Patienten überschritten insofern die Vergleichswerte der jüngeren Patienten nicht signifikant (Abb. 5).



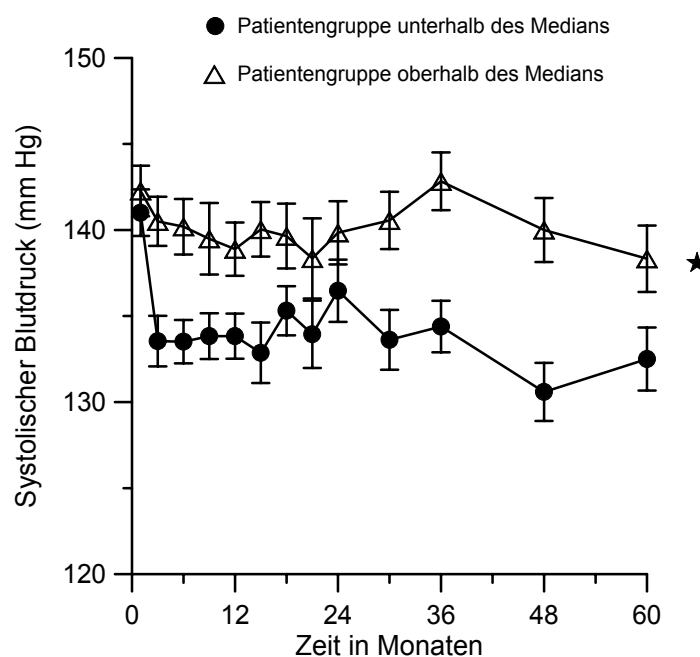
**Abb. 5:** Untersuchung der Ischämiezeit unterhalb (Patientengruppe A) und oberhalb (Patientengruppe B) des Medians des Empfängeralters. Die Ischämiezeit zwischen der Patientengruppe A mit n=105 und der Patientengruppe B mit n=118 war nicht signifikant unterschiedlich.

### 3.1.6. Blutdruck

#### 3.1.6.1. Systolisch

Die systolischen Blutdruckwerte der Nierentransplantierten bewegten sich über den Untersuchungszeitraum in einer vergleichsweise engen Bandbreite, wobei für die älteren Untersuchungsteilnehmer (Patientengruppe A) etwas höhere Werte gegeben waren. Die Werte dieser Untersuchungsgruppe lagen

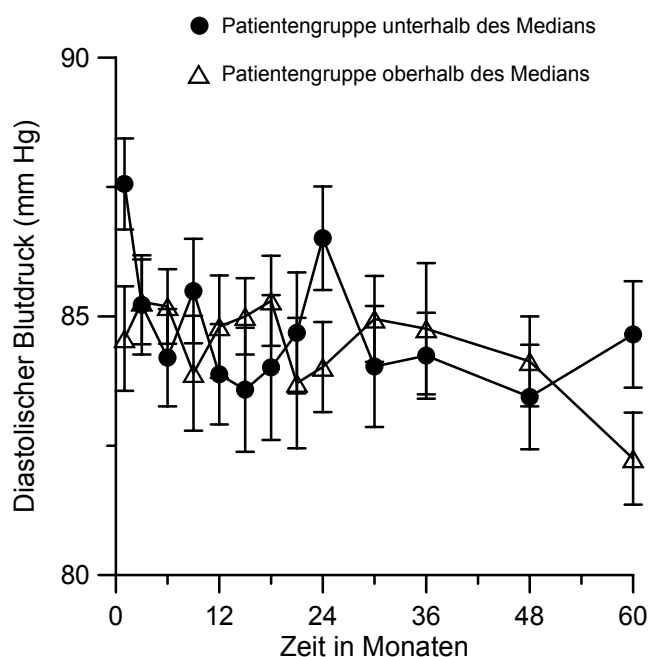
im Mittel überwiegend um 140 mm Hg, die Werte der jüngeren Patienten um 135 mm Hg. Diese Diskrepanz war aufgrund ihrer Homogenität als insgesamt noch statistisch bedeutsam [ $p(\alpha) < 0,05$  bei einseitiger Signifikanz-Testung] einzustufen (Abb. 6).



**Abb. 6:** Einfluss des Empfängeralters auf den systolischen Blutdruck in einem Zeitraum von 5 Jahren. Dargestellt sind Mittelwerte  $\pm$  SEM mit  $n=72-159$  Nierentransplantierten unterhalb (Patientengruppe A) bzw.  $n=69-150$  oberhalb des Medians (Patientengruppe B). Die Kurvenverläufe sind signifikant unterschiedlich voneinander (\*).  $p < 0,05$ .

### 3.1.6.2. Diastolisch

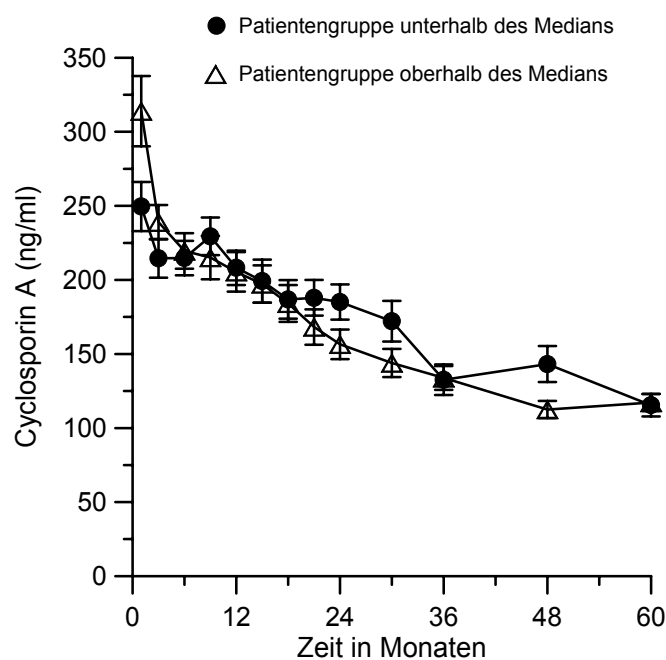
Bei den diastolischen Blutdruckwerten waren Diskrepanzen zwischen den älteren und jüngeren Nierentransplantierten noch schwächer ausgeprägt als im Falle des systolischen Blutdrucks. Es resultierte ein insgesamt unspezifischer Verlauf über den Untersuchungszeitraum, die Messwerte lagen im Mittel in einem vergleichsweise engen Korridor (Abb. 7).



**Abb. 7:** Einfluss des Empfängeralters auf den diastolischen Blutdruck in einem Zeitraum von 5 Jahren. Dargestellt sind Mittelwerte  $\pm$  SEM mit  $n=71-160$  Nierentransplantierten unterhalb (Patientengruppe A) bzw.  $n=69-150$  oberhalb des Medians (Patientengruppe B). Die Kurvenverläufe sind nicht signifikant unterschiedlich voneinander.

### 3.1.7. Immunsuppressiva (Cyclosporin A)

Das Transplantat-Empfängeralter stand in keinem systematischen Zusammenhang mit den Cyclosporin A-Werten im Blut. In beiden Altersgruppen (Patientengruppe A und B) zeigte sich über den Untersuchungszeitraum ein sehr ähnliches Verlaufsmuster mit sich insgesamt deutlich reduzierenden Cyclosporin A-Werten, wobei lediglich die Werte der älteren Patienten unmittelbar zum Beginn der Erhebungen höher als diejenigen der Jüngeren lagen (Abb. 8).



**Abb. 8:** Einfluss des Empfängeralters auf die Cyclosporin A-Werte im Blut über einen Zeitraum von 5 Jahren. Dargestellt sind Mittelwerte  $\pm$  SEM mit  $n=57-147$  Nierentransplantierten unterhalb (Patientengruppe A) bzw.  $n=71-156$  oberhalb des Medians (Patientengruppe B). Die Kurvenverläufe sind nicht signifikant unterschiedlich voneinander.

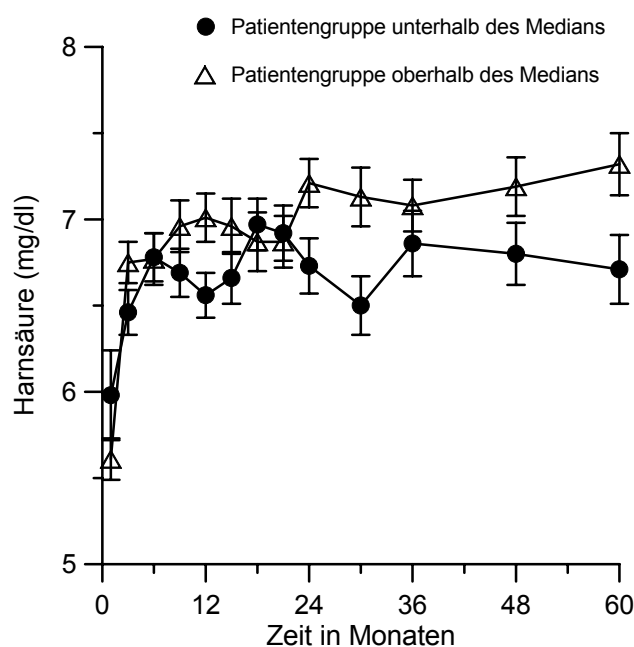
## 3.2. Laborwerte

### 3.2.1. Blutwerte

#### 3.2.1.1. Harnsäure

Die Harnsäurewerte im Blut sowohl der älteren als auch der jüngeren Nierentransplantierten zeigten zum Beginn des Untersuchungszeitraumes einen gewissen Anstieg. In der Folge „pendelten“ sich diese Werte jedoch auf einem insgesamt weitgehend konstanten Niveau ein, das für die älteren Empfänger (Patientengruppe A) ab dem 24. Erhebungsmonat tendenziell erhöht war. Über den gesamten Untersuchungsverlauf erwiesen sich die

Diskrepanzen zwischen den beiden Patientengruppen allerdings als letztlich marginal (Abb. 9).

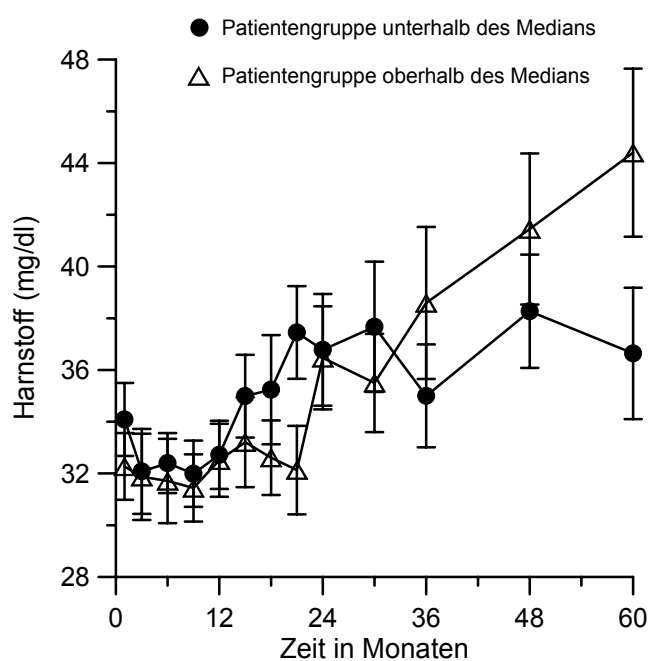


**Abb. 9:** Einfluss des Empfängeralters auf die Harnsäure-Werte im Blut über einen Zeitraum von 5 Jahren. Dargestellt sind Mittelwerte  $\pm$  SEM mit  $n=76-170$  Nierentransplantierten unterhalb (Patientengruppe A) bzw.  $n=80-169$  oberhalb des Medians (Patientengruppe B). Die Kurvenverläufe sind nicht signifikant unterschiedlich voneinander.

### 3.2.1.2. Harnstoff

Hinsichtlich der Blut-Harnstoffwerte der Untersuchten waren gewisse Parallelen zur zuvor dargelegten Konstellation bei den Harnsäurewerten zu verzeichnen: Die Harnstoff-Messwerte nahmen über den Untersuchungszeitraum zu, wobei insbesondere in den ersten 12 Erhebungsmonaten nicht einmal ansatzweise Diskrepanzen der Messwerte Älterer und Jüngerer gegeben waren. Ab dem 36. Untersuchungsmonat

wiesen die älteren im Vergleich zu den jüngeren Transplantatempfängern tendenziell erhöhte Harnstoffausprägungen auf. In Anbetracht der Messwertvariabilität und des gesamten Verlaufsmusters in beiden Patientengruppen war hier mithin keinerlei Schluss auf einen systematischen Alterseffekt zu ziehen (Abb. 10).



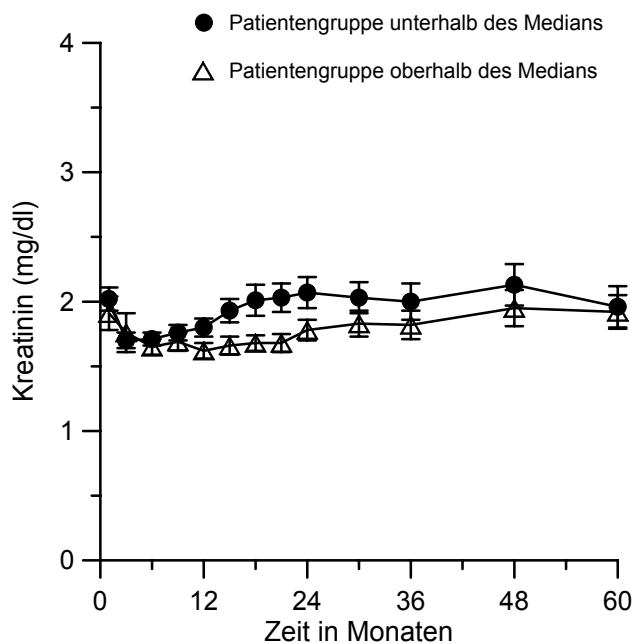
**Abb. 10:** Einfluss des Empfängeralters auf die Harnstoff-Werte im Blut über einen Zeitraum von 5 Jahren. Dargestellt sind Mittelwerte  $\pm$  SEM mit  $n=75-169$  Nierentransplantierten unterhalb (Patientengruppe A) bzw.  $n=88-163$  oberhalb des Medians (Patientengruppe B). Die Kurvenverläufe sind nicht signifikant unterschiedlich voneinander.

### 3.2.1.3. Kreatinin

Der empirisch ermittelte Verlauf der Blut-Kreatininwerte erwies sich über den Untersuchungszeitraum als weitestgehend altersunabhängig. In beiden Patientengruppen zeigten sich die Blut-Kreatininwerte zudem im Mittel als



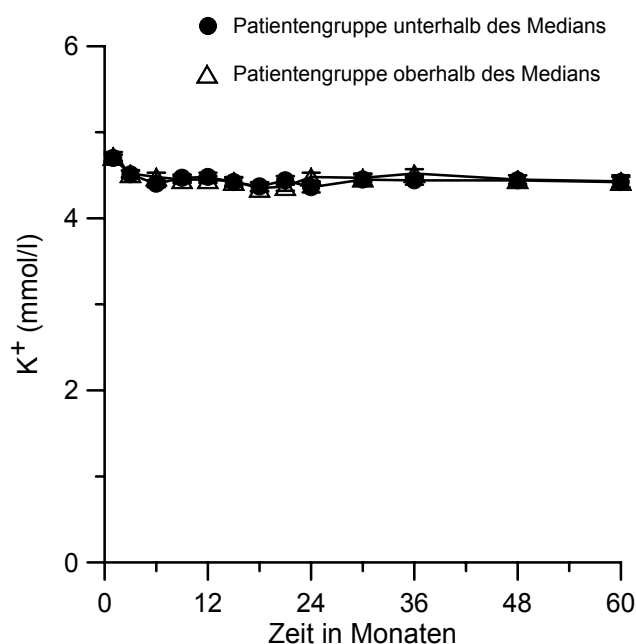
durchaus konstant und bewegten sich insofern in einer vergleichsweise engen Bandbreite (Abb. 11).



**Abb. 11:** Einfluss des Empfängeralters auf die Kreatinin-Werte im Blut über einen Zeitraum von 5 Jahren. Dargestellt sind Mittelwerte  $\pm$  SEM mit n=81-177 Nierentransplantierten unterhalb (Patientengruppe A) bzw. n=90-177 oberhalb des Medians (Patientengruppe B). Die Kurvenverläufe sind nicht signifikant unterschiedlich voneinander.

#### 3.2.1.4. K<sup>+</sup>

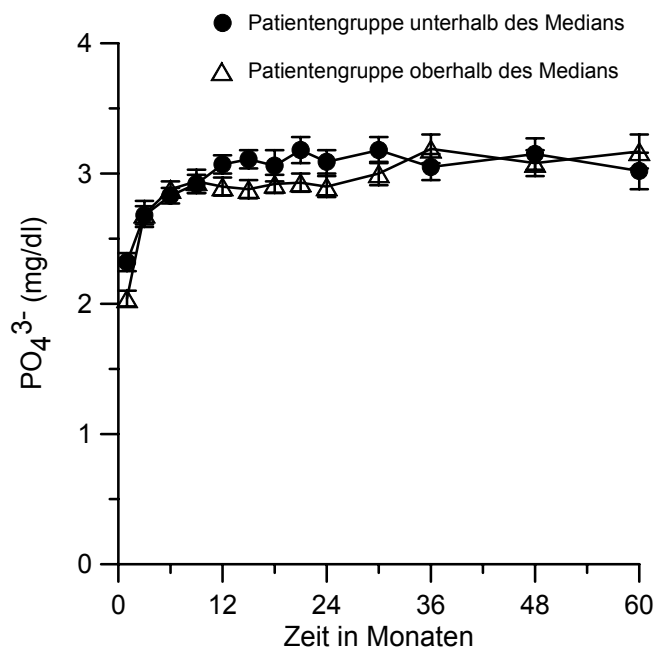
Die Betrachtung der K<sup>+</sup>-Werte im Blut erbrachte ebenfalls keinerlei Anhaltspunkte für systematische Diskrepanzen zwischen den beiden Patientengruppen. Die mittleren K<sup>+</sup>-Ausprägungen waren für die älteren und jüngeren Nierentransplantatempfänger nahezu identisch und erwiesen sich über den gesamten Untersuchungszeitraum als sehr konstant (Bereich um 4,5 mmol/l, Abb. 12).



**Abb. 12:** Einfluss des Empfängeralters auf die K<sup>+</sup>-Werte im Blut über einen Zeitraum von 5 Jahren. Dargestellt sind Mittelwerte  $\pm$  SEM mit n=79-176 Nierentransplantierten unterhalb (Patientengruppe A) bzw. n=86-175 oberhalb des Medians (Patientengruppe B). Die Kurvenverläufe sind nicht signifikant unterschiedlich voneinander.

### 3.1.2.5. PO<sub>4</sub><sup>3-</sup>

Zwischen den PO<sub>4</sub><sup>3-</sup>-Werten im Blut und dem Alter der Nierentransplantierten zeigte sich keine systematische Koppelung. In beiden Patientengruppen war ein ähnliches Verlaufsmuster gegeben, das durch einen gewissen Anstieg der PO<sub>4</sub><sup>3-</sup>-Werte bis etwa zum 12. Erhebungsmonat zu charakterisieren war und in der Folge ein Verharren der Werte auf etwa gleichförmigem Niveau offenbarte. Die PO<sub>4</sub><sup>3-</sup>-Werte der älteren und jüngeren Patienten bewegten sich dabei im Mittel in homogener Weise im Bereich um 3,0 mg/dl (Abb. 13).

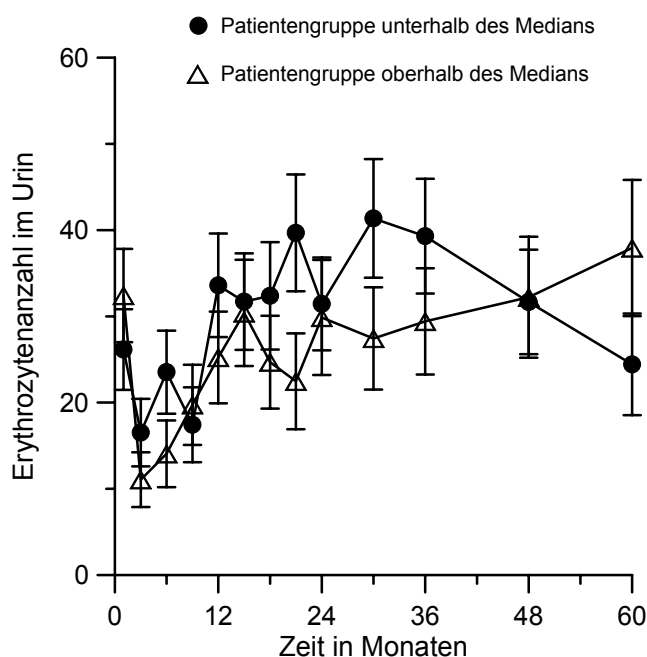


**Abb. 13:** Einfluss des Empfängeralters auf die PO<sub>4</sub><sup>3-</sup>-Werte im Blut über einen Zeitraum von 5 Jahren. Dargestellt sind Mittelwerte ± SEM mit n=75-173 Nierentransplantierten unterhalb (Patientengruppe A) bzw. n=81-173 oberhalb des Medians (Patientengruppe B). Die Kurvenverläufe sind nicht signifikant unterschiedlich voneinander.

### 3.2.2. Urinwerte

#### 3.2.2.1. Erythrozyten

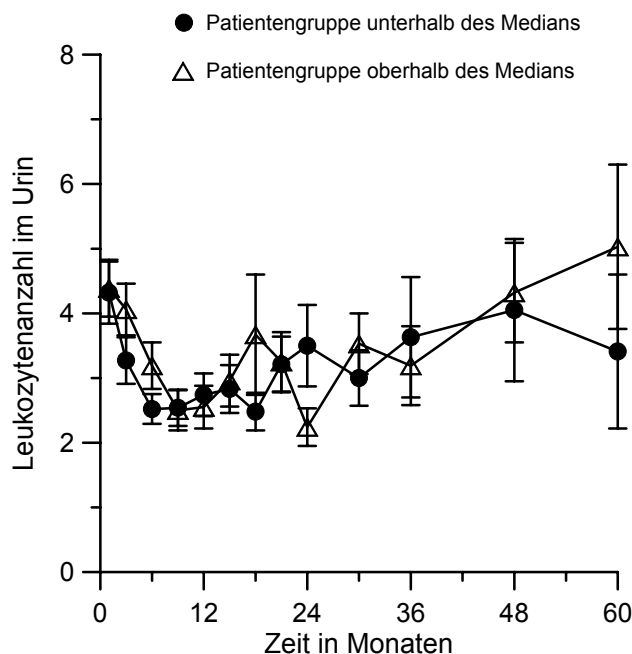
Die Erythrozytenanzahl im Urin wies in beiden Patientengruppen über den Untersuchungszeitraum einen uneinheitlichen und von beträchtlicher Messwertvariabilität geprägten Verlauf auf. Systematische Diskrepanzen zwischen den älteren und jüngeren Patienten waren auch bei diesem Parameter bereits auf deskriptiver Ebene nicht ersichtlich (Abb. 14).



**Abb. 14:** Einfluss des Empfängeralters auf die Erythrozytenanzahl im Urin über einen Zeitraum von 5 Jahren. Dargestellt sind Mittelwerte  $\pm$  SEM mit  $n=93-177$  Nierentransplantierten unterhalb (Patientengruppe A) bzw.  $n=91-178$  oberhalb des Medians (Patientengruppe B). Die Kurvenverläufe sind nicht signifikant unterschiedlich voneinander.

### 3.2.2.2. Leukozyten

Hinsichtlich der Leukozytenanzahl im Urin zeigten sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen: Insgesamt erwiesen sich die mittleren Leukozytenausprägungen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten für ältere und jüngere Nierentransplantierte als vergleichsweise ähnlich und auch der Messwerteverlauf per se offenbarte gewisse Parallelen beider Patientengruppen (zunächst erkennbare Messwertereduktion am Beginn des Untersuchungszeitraums, gefolgt von einer tendenziellen Messwertezunahme in etwa ab der Mitte des Untersuchungszeitraums, Abb. 15).

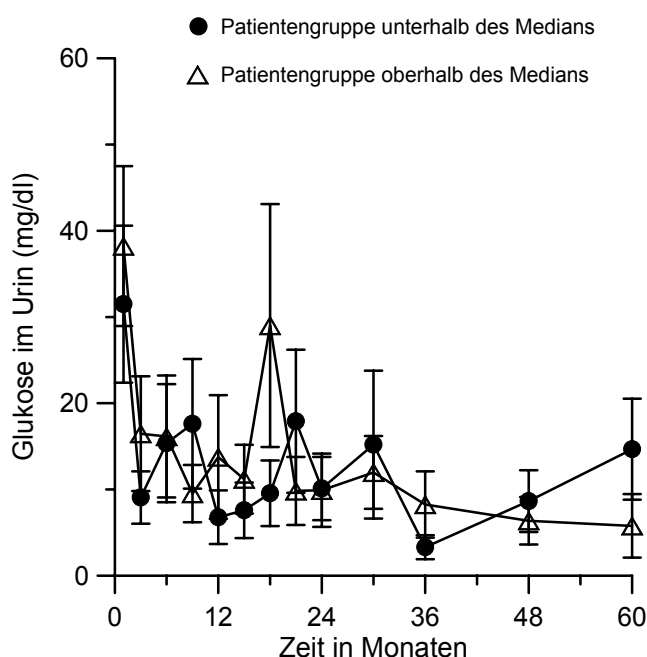


**Abb. 15:** Einfluss des Empfängeralters auf die Leukozytenanzahl im Urin über einen Zeitraum von 5 Jahren. Dargestellt sind Mittelwerte  $\pm$  SEM mit  $n=93-177$  Nierentransplantierten unterhalb (Patientengruppe A) bzw.  $n=91-175$  oberhalb des Medians (Patientengruppe B). Die Kurvenverläufe sind nicht signifikant unterschiedlich voneinander.

### 3.2.2.3. Glukose

In Bezug auf das Glukosevorkommen im Urin, das vorliegend eine beträchtliche Messwertvariabilität aufwies, waren über den Untersuchungszeitraum in der Gesamtbetrachtung systematische Unterschiede zwischen beiden Patientengruppen nicht erkennbar. Auffallend ist die Tatsache, dass sowohl bei den älteren als auch jüngeren Nierentransplantierten unmittelbar zum Beginn der Erhebungen eine deutliche Reduktion der mittleren Uringlukose-Ausprägung vorlag und die Glukosewerte über den folgenden Zeitraum (bis zum Ende der Erhebungen)

trotz singulärer „Ausreißerkonstellationen“ die Anfangswerte nicht mehr erreichten (Abb. 16).

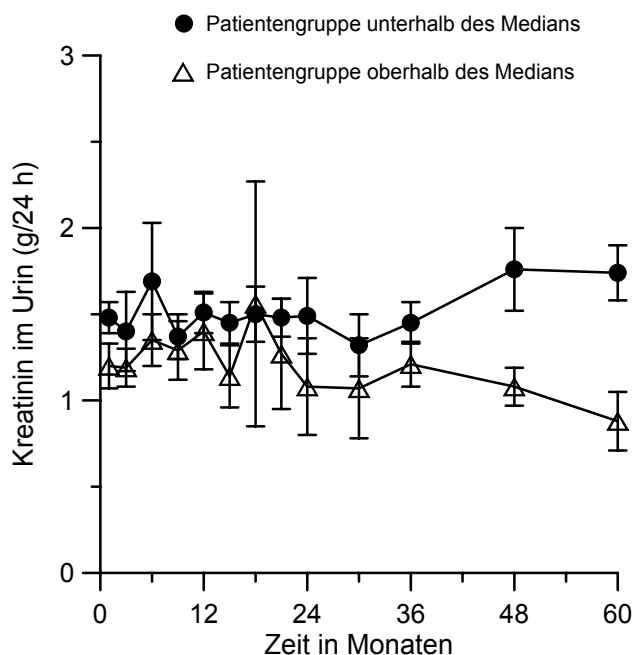


**Abb. 16:** Einfluss des Empfängeralters auf das Glukosevorkommen im Urin über einen Zeitraum von 5 Jahren. Dargestellt sind Mittelwerte  $\pm$  SEM mit  $n=92-175$  Nierentransplantierten unterhalb (Patientengruppe A) bzw.  $n=87-174$  oberhalb des Medians (Patientengruppe B). Die Kurvenverläufe sind nicht signifikant unterschiedlich voneinander.

### 3.2.2.4. Kreatinin

Die beiden Patientengruppen wiesen über die ersten 36 Monate des Untersuchungszeitraumes eine im Mittel kaum diskrepante Kreatininausscheidung im Urin auf. Erst bei den Erhebungen nach 48 und nach 60 Monaten zeigte sich für die jüngeren Nierentransplantatempfänger auf deskriptiver Ebene eine vergleichsweise höhere Kreatininausscheidung. Über den gesamten Untersuchungszeitraum war, nicht zuletzt angesichts der

gegebenen Messwertevariabilität, mithin nicht von einem systematischen Alterseffekt auf den hier untersuchten Kreatininparameter auszugehen (Abb. 17).



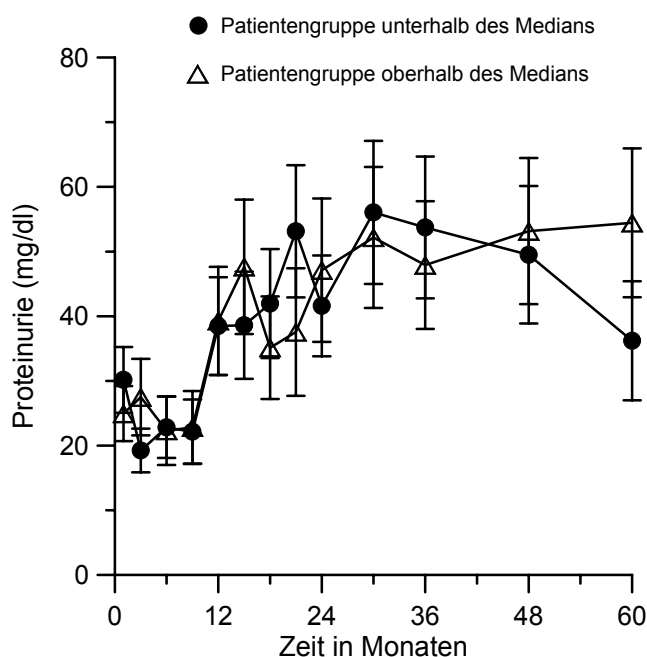
**Abb. 17:** Einfluss des Empfängeralters auf die Kreatininausscheidung über einen Zeitraum von 5 Jahren. Dargestellt sind Mittelwerte  $\pm$  SEM mit  $n=7-26$  Nierentransplantierten unterhalb (Patientengruppe A) bzw.  $n=5-17$  oberhalb des Medians (Patientengruppe B). Die Kurvenverläufe sind nicht signifikant unterschiedlich voneinander.

### 3.2.2.5. Proteinurie

#### 3.2.2.5.1. Proteinurie (Stix)

Bei Betrachtung des gesamten Untersuchungsverlaufes lagen zwischen den beiden Patientengruppen letztlich keine bedeutsamen Unterschiede hinsichtlich der Proteinurie (Stixmessung) vor. Überdies war für ältere und jüngere Patienten eine durchaus vergleichbare Verlaufscharakteristik der

Messwerte gegeben: Niedrige Messwerte im ersten Erhebungsjahr zogen in der Folge erkennbar an, um sich im weiteren Untersuchungsverlauf in etwa zu stabilisieren (Abb. 18).



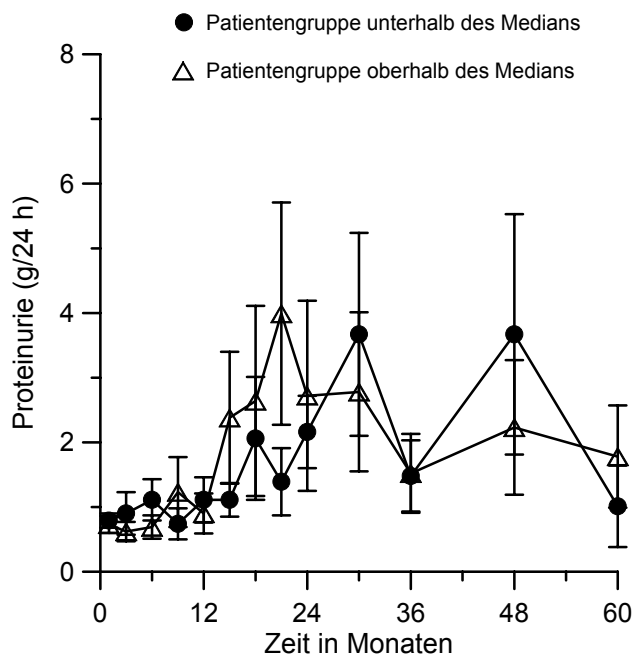
**Abb. 18:** Einfluss des Empfängeralters auf die Proteinurie über einen Zeitraum von 5 Jahren. Dargestellt sind Mittelwerte  $\pm$  SEM mit n=93-177 Nierentransplantierten unterhalb (Patientengruppe A) bzw. n=91-178 oberhalb des Medians (Patientengruppe B). Die Kurvenverläufe sind nicht signifikant unterschiedlich voneinander.

### 3.2.2.5.2. Proteinurie (Labor)

Der Verlauf der Proteinurie (Labormessung) über den Untersuchungszeitraum legte wiederum eine beträchtliche Variabilität der Messwerte offen, jedoch bestanden bei zusammenfassender Betrachtung keine systematischen Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen. Insbesondere in den ersten 12 Erhebungsmonaten lagen die mittleren



Proteinurie-Messwerte der älteren und der jüngeren Patienten in einem nahezu identischen Bereich (Abb. 19).



**Abb. 19:** Einfluss des Empfängeralters auf die Proteinurie über einen Zeitraum von 5 Jahren. Dargestellt sind Mittelwerte  $\pm$  SEM mit  $n=10-28$  Nierentransplantierten unterhalb (Patientengruppe A) bzw.  $n=7-19$  oberhalb des Medians (Patientengruppe B). Die Kurvenverläufe sind nicht signifikant unterschiedlich voneinander.

### 3.3. Zusammenfassende Korrelationsanalysen

Für jeden der intervallskalierten Parameter wurde die entsprechende Korrelation zum Lebensalter berechnet. Bezug genommen wurde dabei auf die Anfangsmessung sowie die Schlussmessung des 5-Jahres-Untersuchungszeitraumes. In der nachfolgenden Tabelle 3 finden sich die diesbezüglichen Korrelationsergebnisse zusammengefasst (Berücksichtigung

fanden dabei nur jene Zusammenhänge, bei denen sowohl für die Anfangs- als auch Schlussmessung mindestens 100 Fälle für die Berechnung zur Verfügung standen).

Den Daten in Tabelle 3 kann entnommen werden, dass das Lebensalter insgesamt nicht in systematischen Beziehungen zu den einzelnen Parameter stand. Ansatzweise war ein positiver Zusammenhang zwischen Alter und systolischem Blutdruck erkennbar (siehe auch Kap. 3.1.6.1.).

Parameter		Anfangsmessung	Schlussmessung
<b>Medikation</b>	Cyclosporin A (ng/ml Blut)	0,08	0,09
<b>Blut</b>	Harnsäure (mg/dl)	-0,05	-0,10
	Harnstoff (mg/dl)	-0,06	-0,03
	Kreatinin (mg/dl)	-0,07	-0,11
	K <sup>+</sup>	-0,09	-0,04
	PO <sub>4</sub> <sup>3-</sup>	-0,10	-0,08
<b>Urin</b>	Erythrozytenzahl	0,01	0,07
	Leukozytenzahl	0,07	0,08
	Glukose (mg/dl)	0,02	-0,06
	Kreatinin (g/24 h)		
	Proteinurie (Stix mg/dl)	-0,04	0,05
	Proteinurie (Labor g/24 h)		
<b>Blutdruck</b>	RR, systolisch	0,06	0,17*
	RR, diastolisch	-0,08	-0,07
<b>Ischämiezeit</b>	Ischämiezeit (Stunden)	0,06	-
<b>Dialysedauer</b>	Dialysedauer (Jahre)		

**Tab. 3:** Korrelationen zwischen dem Lebensalter und den erhobenen Parametern der Anfangs- und Schlussmessung (angegeben ist jeweils der Korrelationskoeffizient R nach Pearson, \*  $p(\alpha) < 0,05$ ; einseitige Testung)

#### 4. Diskussion

In den vergangenen zwei bis drei Dekaden hat sich immer mehr die Erkenntnis durchgesetzt, dass Nierentransplantationen eine Erfolg versprechende Intervention nicht nur für Patienten jüngeren und mittleren Alters, sondern auch für ältere Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz darstellen können (Waiser et al., 1997; Solá et al., 2000). Im Vergleich mit der dauerhaften Hämodialyse kann demnach die Transplantation bei älteren Menschen nicht nur einen generellen „*mortality benefit*“, sondern insbesondere auch Verbesserungen in der Lebensqualität bewirken (Meier-Kriesche und Kaplan, 2001).

Allerdings besteht hinsichtlich der Frage, wie die Resultate von Nierentransplantationen bei älteren im Kontrast zu jüngeren Patienten zu bewerten sind, nach wie vor erheblicher Forschungsbedarf.

Auf der einen Seite herrscht zwar ein gewisser Konsens dahin gehend, dass Rejektionen des Transplantats bei den Älteren eher vermindert werden, während andererseits die generelle Mortalität, mitbedingt durch Nephropathien und Begleiterkrankungen (zu nennen sind vor allem die kardiovaskulären Beeinträchtigungen, ferner Posttransplantationsdiabetes und –myokardinfarkt), bei dieser Gruppe erhöht ist (Bradley, 2002; Foo et al., 2004; Kappes et al., 2001; Lentine et al., 2005). Sodann wird in Fachkreisen zum Teil die Position vertreten, dass ältere Nierentransplantatempfänger vor allem deshalb anfälliger für Komplikationen seien, da für sie in weitaus stärkerem Maße als bei jüngeren Empfängern Nebenwirkungen der immunsuppressiven Begleittherapie auftreten würden (Meier-Kriesche und Kaplan, 2001) (wobei man in neueren Studien jedoch keineswegs für eine

generelle Reduktion der Immunsuppression betagter Nierentransplantierte plädierte; vgl. etwa Pascher et al., 2004).

Inwieweit das Lebensalter von Nierentransplantatempfängern *per se* als Risikofaktor einzustufen ist, wird in der wissenschaftlichen Forschung ebenfalls nicht in homogener Weise diskutiert. Während es etwa Pascher et al. (2004) in Erwägung ziehen, das Empfängeralter als separierbaren und unabhängigen Risikofaktor bei der Nierentransplantation (NTX) zu definieren, vertreten Kwon et al. (2004) auf Basis ihrer empirischen Daten zur Rolle des Spender- und Empfängeralters bei NTX eine genau gegenteilige Auffassung (Empfängeralter > 50 Jahre nicht als Risikofaktor).

Vor einem solchen Hintergrund sollte in der vorliegenden Untersuchung mit  $n=358$  in den Jahren 1979 bis 1990 nierentransplantierten Patienten (überwiegend nach NTX sukzessive reduziertes immunsuppressives Cyclosporin A-Regiment) ein heuristischer Beitrag zur Bewertung der Variable ‚Empfängeralter‘ im Hinblick auf die Verlaufscharakteristik nach der NTX erbracht werden.

Um zu differenzierten Aussagen gelangen zu können, war eine multimodale Untersuchungsanlage gewählt worden. In Anbetracht der Tatsache, dass neben den Urin- bzw. Nierenfunktionsparametern auch die Blutparameter (einschließlich der Cyclosporin-Ausprägung) sowie die kreislaufassoziierten Faktoren und möglichen Begleitkomplikationen umfassend und kontinuierlich dokumentiert werden konnten, war von einer aussagefähigen Erhebung ohne unvermeidbare inhaltliche Restriktionen auszugehen. Die Patienten-Stichprobe konnte als aussagekräftig für NTX-Fälle und zudem als ausreichend heterogen für die im Zentrum der Untersuchung stehende Altersvariable angesehen werden.

Eine Generalisierung der in der Folge diskutierten Untersuchungsbefunde auf weitere NTX-Fälle erscheint somit möglich. Dies gilt grundsätzlich auch für die aktuellere Medikation Nierentransplantierte, bei der die Anwendung von

Cyclosporin A um neue Präparate ergänzt wird (verwiesen sei hier auf die sog. ‚*cyclosporin plus mycophenolate mofetil era*‘; vgl. Kwon et al., 2005).

Die Ergebnisse der durchgeführten Untersuchung unterstützten zum einen die in der Literatur vertretene Position (s.o.), wonach erhöhtes Lebensalter zwar mit erhöhter Mortalität der NTX-Patienten (teilweise kardiovaskulär oder diabetisch mitbedingt), aber auf der anderen Seite auch mit einer verminderten Rejektionswahrscheinlichkeit des Nierentransplantats einher geht. Die Auftretenswahrscheinlichkeit von akuten Rejektionsprozessen bzw. eines Transplantatverlusts lag in der Gruppe der älteren Patienten signifikant niedriger als bei den Jüngeren. Behandlungsbedürftiger Diabetes war wiederum ein hervorstechendes Problem der älteren Patienten.

Auf der anderen Seite zeigten sich für die multimodal erfassten Parameter ganz überwiegend keine substantiellen Diskrepanzen zwischen der Gruppe älterer und jüngerer Patienten. D. h., die Verläufe der jeweiligen Parameter über den Untersuchungszeitraum (5 Jahre) gestalteten sich insgesamt für Alte und Junge relativ gleichförmig.

Bei den Harnsäure- und Harnstoffwerten im Blut lag für die älteren Patienten mit fortschreitender Beobachtungsdauer eine im Vergleich zur Gruppe der Jüngeren höhere Ausprägung vor, während die Kreatininwerte im Blut (mg/dl) und Urin (g/24 h) bei den Älteren eher niedriger als bei den jüngeren Untersuchungsteilnehmern lagen. Die im Alter herabgesetzte körperliche Aktivität wäre eine mögliche Erklärung für diesen Befund. Mithin waren auch die letztgenannten Unterschiede nicht signifikant, also noch durch unsystematische Datenvariabilität erklärbar, und seien insofern hier nicht weiter fokussiert. Als weitestgehend uneinheitlich hinsichtlich der Verlaufscharakteristik über den Beobachtungszeitraum und ohne jede Diskriminierungsrelevanz zwischen älteren und jüngeren Patienten erwiesen sich im Übrigen die erhobenen Urinparameter (Erythrozyten- und Leukozytenzahl, Glukose) sowie die Proteinurie (Stix, Labor).

Ein signifikanter Unterschied konnte nur in den Messdaten zum systolischen Blutdruck ermittelt werden, wo dieser Wert in der Gruppe der Älteren erkennbar erhöht war. Allerdings dürfte sich hier primär die in der Literatur dokumentierte Tendenz zur diesbezüglichen Blutdruckerhöhung mit zunehmendem Lebensalter manifestiert haben (Franz, 2003; Pastor-Barriuso et al., 2003). Die mittlere Ausprägung des systolischen Blutdrucks lag in der durchgeführten Untersuchung in der Gruppe der Älteren mit relativ konstanten Werten um 140 mm Hg mithin durchaus noch am oberen Ende des Normbereiches und indizierte keineswegs nephropathologische Prozesse.

Überhaupt bewegten sich die einzelnen Parameter und hierbei insbesondere die für die Nierenfunktion aussagekräftigen und daher auch in den aktuellen Übersichten fokussierten Werte für Kreatinin und Proteinurie (Alonso und Oliver, 2004), ferner Blut-Harnstoff und -Harnsäure als indirekte Indikatoren, sowohl in der Gruppe der älteren als auch der jüngeren Untersuchungsteilnehmer überwiegend im Normbereich.

Dieser Befund lässt sich dahin gehend interpretieren, dass die Nierentransplantationen insgesamt erfolgreich verlaufen waren und unter dem immunsuppressiven Regime mit Cyclosporin A altersunabhängig eine effiziente Stabilisierung der Patienten erzielt werden konnte.

Versucht man eine Gesamtwertung der vorliegenden Untersuchungsergebnisse vorzunehmen, so ist darauf hinzuweisen, dass eine ablehnende Haltung gegenüber Nierentransplantationen bei älteren Patienten keine Stützung erfuhr. Ein erhöhtes Lebensalter kann auf Basis der empirischen Daten *per se* keinen faktisch begründeten Ausschluss von einer Nierentransplantation darstellen.

Älteren Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz sollte insofern die Möglichkeit nicht verwehrt werden, sich einer Nierentransplantation – deren Resultate sich hinsichtlich der Lebensdauer des Transplantats in den letzten

ca. 20 Jahren massiv verbesserten (Ponticelli, 2004) – zu unterziehen. Gerade unter dem Blickwinkel der Lebensqualität bietet diese Intervention gegenüber der Hämodialyse entscheidende Vorteile.

Der Patient nimmt sich nach erfolgreich vollzogener NTX als somatisch integrales Wesen dar und wird durch eine Zeit raubende ‚Blutwäsche‘ nicht immer wieder aus seinem psychosozialen Kontext heraus gerissen. Aus gesundheitsökonomischer Perspektive ist zudem darauf hinzuweisen, dass die hohen Eingangskosten einer NTX angesichts einer stetig erhöhten Transplantatlebensdauer nicht als Nachteil aufzufassen sind.

Um dem allerdings gegebenen Mangel an geeigneten Nierentransplantaten wirksam begegnen zu können, ist auch die Möglichkeit einer Versorgung der älteren Betroffenen mit Nieren von ebenfalls älteren Spendern zu berücksichtigen. Entsprechende ‚old-to-old‘-Programme erscheinen – wenngleich hier noch erheblicher Forschungsbedarf besteht – durchaus aussichtsreich (Emparan et al., 2004).

## 5. Zusammenfassung

Nierentransplantationen (NTX) sind nicht nur bei jüngeren Patienten erfolgreich durchführbar, sondern müssen auch im höheren Lebensalter nicht grundsätzlich kontraindiziert sein.

In der vorliegenden Arbeit wurde die Relevanz des Altersfaktors in Bezug auf den Verlauf nach NTX im Rahmen einer retrospektiven, multimodalen Untersuchung über einen 5-Jahres-Zeitraum bewertet. Hierzu wurden n=358 Patienten, die sich zwischen 1979-1990 einer Nierentransplantation unterzogen hatten, am Altersmedian in zwei Gruppen eingeteilt („Jüngere“: Altersmittelwert 30 J.; „Ältere“: Altersmittelwert 51 J.). Fokussiert wurden neben Mortalität, Rejektionsprozessen und Transplantatverlusten die Urin-/Nierenfunktions- und Blutbildwerte sowie Kreislaufparameter.

Die Befunde untermauern die teils schon in der Fachliteratur vertretene Position, wonach ältere NTX-Patienten zwar eine erhöhte Mortalität aufweisen, aber das Auftreten von akuten Rejektionsprozessen bzw. eines Transplantatverlusts sogar reduziert ist. Für die multimodal erfassten Parameter lagen ganz überwiegend keine substantiellen Unterschiede zwischen beiden Altersgruppen vor. Die Entwicklung der jeweiligen Parameter über den Untersuchungszeitraum war, abgesehen von erhöhten systolischen RR-Werten der Älteren, für beide Gruppen relativ gleichförmig ausgefallen.

Auf Basis der hier erbrachten Daten beinhaltet erhöhtes Lebensalter *per se* keinen faktisch begründeten Ausschluss von einer Nierentransplantation. Auch ältere Patienten können für diese im Vergleich zur Hämodialyse mit erhöhter Lebensqualität einher gehende Maßnahme berücksichtigt werden.



## 6. Bibliografie

1. Acosta JH: Hypertension in chronic renal disease. *Kidney Int* 1982; 22: 702-712.
2. Alonso A, Oliver J: Chronic allograft nephropathy: Causes of death and mortality risk factors – a review of the last decade in Spain. *Transplant Proc* 2004; 36: 765-767.
3. Basar H, Soran A, Shapiro R, Vivas C, Scantlebury VP, Jordan ML, Gritsch HA, McCauley J, Randhawa P, Irish W, Hakala TR, Fung JJ: Renal transplantation in recipients over the age of 60. The impact of donor age. *Transplantation* 1999; 67: 1191-1193.
4. Benedetti E, Matas AJ, Hakim N, Fasola C, Gillingham K, McHugh L, et al.: Renal transplantation for patients 60 years or older. *Ann Surg* 1994; 220: 445-458.
5. Berthoux FC, Jones EH, Mehls O, Valderrábano F (für EDTA-ERA-Register): Transplantation report 1. Renal transplantation in recipients aged 60 years or older at time of grafting. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 37-40 (suppl. 1).
6. Blümke M, Keller H, Fischer J, Eble F, Nausner M, Kirste G: Donor age is a risk factor in cadaver kidney transplantation. *Transplant Proc* 1992; 24: 2728.
7. Bodingbauer M, Rasoul-Rockenschaub S, Gall W, Langer F, Asari R, Prokorny H, Sporn E, Berlakovich G, Steininger R, Mühlbacher F: Nierentransplantation bei geriatrischen Patienten – vorläufige Ergebnisse. *Acta Chirurgica Austriaca* 2001; 33: 294-296.

8. Bortz J: Lehrbuch der Statistik. 2. Aufl. Berlin, Heidelberg u.a.: Springer, 1985.
9. Bortz J, Lienert GA: Kurzgefaßte Statistik für die klinische Forschung. Berlin, Heidelberg u.a.: Springer, 1998.
10. Bradley BA: Rejection and recipient age. *Transpl Immunol* 2002; 10: 125-132.
11. Cantarovich D, Baatard R, Baranger T, Tirouvanziam A, Le Sant JN, Hourmant M, Dantal J, Souillou, JP: Cadaveric renal transplantation after 60 years of age. *Transpl Int* 1994; 7: 33-38.
12. Cecka JM, Terasaki PI: The UNOS scientific renal transplant registry. *Clin Transplant* 1994; 8: 1-18.
13. Cohen B, Persijn G, de Meester J: Eurotransplant International Foundation (EIF): Annual Report 1995. Leiden/NL: EIF, 1995.
14. Delmonico FL, Cosimi AB, Russell PS: Renal transplantation in the older age group. *Arch Surg* 1975; 110: 1107.
15. Donnelly PK, Simpson AR, Milner AD, Nicholson ML, Horsburgh T, Veitch PS, et al.: Age-matching improves the results of renal transplantation with older donors. *Nephrol Dial Transplant* 1990; 5: 808-811.
16. Emparan C, Wolters H, Laukotter M, Senninger N: Long-term results of calcineurin-free protocols with basiliximab induction in 'old-to-old'-programs. *Transplant Proc* 2004; 36: 2646-2648.
17. Epstein M: Aging and the kidney. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 1106-122.
18. Fauchald P, Albrechtsen D, Leivestad T, Berg KJ, Talseth T, Flatmark A: Renal replacement therapy in elderly patients. *Transplant Int* 1988; 1: 131.

19. Fehrman I, Blattstrom C, Duraj F, Groth CG: Kidney transplantation in patients between 65 and 75 years of age. *Transplant Proc* 1989; 21: 2018.
20. Foo SM, Wong HS, Morad Z: Risk factors and incidence of posttransplant diabetes mellitus in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2004; 36: 2139-2140.
21. Franz IW: Blutdruckverhalten während Ergometrie. *Dtsch Z Sportmed* 2003; 54: 55-56.
22. Friedrich J, Albrecht KH, Claus M, Eigler FW: Einfluß von Spender- und Empfängeralter auf die Ergebnisse der Nierentransplantation. *Dtsch Med Wochenschr* 1995; 120: 467-471.
23. Gurland HJ, Brunner FP, Chantler C, Jacobs C, Schärer K, Selwood NH, Spies G, Wing AJ: Combined report on regular dialysis and transplantation in Europe (VI., 1975). *Proc Europ Dial Transpl Ass* 1976; 13: 3-58.
24. Harms V: Biomathematik, Statistik und Dokumentation. 6. Aufl. Kiel: Harms-Verlag, 1992.
25. Haseloff OW, Hoffmann HJ: Kleines Lehrbuch der Statistik für Naturwissenschaftler, Mediziner, Psychologen, Sozialwissenschaftler und Pädagogen. Berlin: de Gruyter, 1965.
26. Havlicek LL, Peterson NL: Effect of the violation of assumptions upon significance levels of the Pearson r. *Psychol Bull* 1977; 84: 373-377.
27. Hickey DP, Lutins JA, Lopatin WB: Lack of effect of HLA-DR matching on five-year renal allograft and patient survival with cyclosporine. *Clin Transplant* 1989; 3: 83.
28. Himelman RB, Landzberg JS, Simonson JS, Amend W, Bouchard A, Merz R, Schiller NB: Cardiac consequences of renal transplantation:

- changes in left ventricular morphology and function. *JACC* 1988; 12: 915-923.
29. Ismail N, Hakim RM, Helderman JH: Renal replacement therapies in the elderly: II. Renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 1.
  30. Isoniemi H, v. Willebrand E, Krogerus L, Taskinen E, Ahonen J, Häyry P: The effect of donor age on kidney graft function and on histopathological findings. *Transplant Proc* 1992; 24: 328-329.
  31. Johnson LB, Kuo PC, Dafoe DC, et al.: Double adult renal allografts. A technique for expansion of the cadaveric kidney donor pool. *Surgery* 1996a; 120: 580.
  32. Johnson LB, Kuo PC, Schweitzer EJ, et al.: Double renal allografts successfully increase utilization of kidneys from older donors with a single organ procurement organization. *Transplantation* 1996b; 62: 1581.
  33. Jordan ML, Novick AC, Steinmüller D, Braun W, Buszta C, Mintz D, Goormastic M, Stroom S: Renal transplantation in the older recipient. *J Urol* 1985; 134: 243.
  34. Kahan BD, Kerman RH, Wideman CD, Flechner SM, Jarowenko M, van Buren CT: Impact of cyclosporine on renal transplant practice at the University of Texas Medical School at Houston. *Amer J Kidney Dis* 1985; 5: 288.
  35. Kappes U, Schanz G, Gerhardt U, Matzkies F, Suwelack B, Hohage H: Influence of age on the prognosis of renal transplantant recipients. *Am J Nephrol* 2001; 21: 259-263.
  36. Köhler T: *Statistik für Psychologen, Pädagogen und Mediziner*. Stuttgart: Kohlhammer, 2004.
  37. Korb SM, Kolovich R, Blackburn S, Light JA: Renal transplantation for older patients. *Transplant Proc* 1988; 20: 201.

38. Korb SM, Pustay M, Kolovich R, Blackburn S, Light JA: Renal transplantation of organs from donors over 50 years of age. *Transplant Proc* 1989; 21: 1940-1941.
39. Krumlovsky FA, del Greco F, Simon NM, Roguska J.: Morbidity of chronic hemodialysis and transplantation. *Dialysis & Transplantation* 1976; 5: 28.
40. Kwon OJ, Lee HG, Kwak JY: The impact of donor and recipient age on the outcome of kidney transplantation. *Transplant Proc* 2004; 36: 2043-2045.
41. Kwon OJ, Kim YH, Ahn BK, Kang CM, Kwak JY: Long-term graft outcome of living donor renal transplantation: Single center experience. *Transplant Proc* 2005; 37: 690-692.
42. Lauffer G, Gray D, Ting A, Morris PJ: Renal transplantation in patients over 55 years old. *Br J Surg* 1988; 75: 984-987.
43. Lentine KL, Brennan DC, Schnitzler MA: Incidence and predictors of myocardial infarction after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 496-506.
44. Lezaic V, Djukanovic L, Blagojevic-Lasic R, Radivojevic D, Markovic V, Petronic V, et al.: Living related kidney donors over 60 years old. *Transplant Int* 1996; 9: 109-114.
45. Meier-Kriesche HU, Kaplan B: Immunosuppression in elderly renal transplant recipients: Are current regimes too aggressive? *Drugs Aging* 2001; 18: 751-759.
46. Morris GE, Jamieson NV, Small J, Evans DB, Calne R.: Cadaveric renal transplantation in elderly recipients: is it worthwhile? *Nephrol Dial Transplant* 1991; 6: 887-892.
47. Murie JA, Lauffer G, Gray D, Ting A, Morris PJ: Renal transplantation in the older patient. *Transplant Proc* 1989; 21: 2018.

48. Najarian JS, Kjellstrand CM, Simmons RL: High risk patients in renal transplantation. *Transplant Proc* 1977; 9: 111-115.
49. Newstead CG, Dyer PA: The influence of increased age and age matching on graft survival after first cadaveric renal transplantation. *Transplantation* 1992; 54: 441-443.
50. Opelz G (für die Multicenterstudie): Prognostische Faktoren für den Verlauf nach Nierentransplantation. *Urologe (A)* 1994; 33: 377-382.
51. Ost L, Lundgren G, Groth CG: Renal transplantation in the older patient. In: Morris PJ, Tilney NL (Hg.): *Progress in transplantation*. Vol. 2. London: Churchill Livingstone, 1985; 1-15.
52. Pascher A, Pratschke J, Neuhaus P, Tullius SG: Modifications of immune regulations with increasing donor and recipient age. *Ann Transplant* 2004; 9: 72-73.
53. Pastor-Barriuso R., Banegas JR, Damian J, Appel LJ, Guallar E: Systolic blood pressure, diastolic blood pressure, and pulse: An evaluation of their joint effects on mortality. *Ann Intern Med* 2003; 139: 731-739.
54. Phillips AO, Bewick M, Snowden SA, Hillis AN, Hendry BM: The influence of recipient and donor age on the outcome of renal transplantation. *Clin Nephrol* 1993; 40: 352-354.
55. Pirsch JD, Stratta RJ, Armbrust MJ, d'Allesandro AM, Solinger HW, Kayaloglu M, Belzer FO: Cadaveric renal transplantation with cyclosporine in patients more than 60 years of age. *Transplantation* 1989; 47: 259-261.
56. Ponticelli C: Renal transplantation 2004: Where do we stand today? *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 2937-2947.

57. Rao KV, Kasiske BL, Odlund MD, Ney AL, Andersen RC: Influence of cadaver donor age on posttransplant renal function and graft outcome. *Transplantation* 1990; 49: 91-95.
58. Rochel H: Planung und Auswertung von Untersuchungen im Rahmen des allgemeinen linearen Modells. Berlin, Heidelberg u.a.: Springer, 1983.
59. Roza AM, Gallagher-Lepatk S, Johnson CP, Adams MB: Renal transplantation in patients more than 65 years old. *Transplantation* 1989; 48: 689.
60. Schaubel D, Desmeules M, Mao Y, Jeffery J, Fenton S: Survival experience among elderly end-stage renal disease patients. *Transplantation* 1995; 60: 1389-1394.
61. Schmidt P, Balcke P, Kopsa H, Zazgornik J, Deutsch E: Morbidität während chronischer Hämodialyse und nach Nierentransplantation. *Wien klin Wochenschr* 1979; 91: 193-197.
62. Schubert J: Guten Ruf und Patientenvertrauen erhalten. In Jena werden pro Jahr durchschnittlich 55 Nieren transplantiert. Digitaler Standort: <http://www.med.uni-jena.de/klinikmagazin/archiv/km103/kmonline/thema.htm>, Dok.-Stand v. 5.3.2005, letzter Zugriff am 11.4.2005.
63. Schulak JA, Mayes JT, Johnston KH, Hricik DE: Kidney transplantation in patients aged 60 years and older. *Surgery* 1990; 108: 726-733.
64. Shaw BW jr: Transplantation in the elderly patient. *Surg Clin North Am* 1994; 74: 389.
65. Simmons RL, Kjellstrand CM, Buselmeier TJ, Najarian JS: Renal transplantation in high-risk patients. *Arch Surg* 1971; 103: 290.

66. Solá R, Rodriguez S, Guirado L, Lopez-Navidad A, Caballero F, Diaz M, Baro E, Paredes D: Renal transplantation for recipients over 60 years old. *Transplantation* 2000; 69: 2460-2461.
67. Sommer BG, Ferguson RM, Davon TD, et al.: Renal transplantation in patients over 50 years of age. *Transplant Proc* 1981; 13: 33-35.
68. Tapson JS, Rodger RS, Mansy H, Elliott RW, Ward MK, Wilkinson R: Renal replacement therapy in patients aged over 60 years. *Post Med J* 1987; 63: 1071.
69. Taube DH, Winder EA, Ogg CS, et al.: Successful treatment of middle-aged and elderly patients with end stage renal disease. *Br Med J* 1983; 286: 2018-2020.
70. Tesi RJ, Elkhammas EA, Davies EA, Henry ML, Ferguson RM: Renal transplantation in older people. *Lancet* 1994; 343: 461-464.
71. v. Thiel G, Sieber C, Übersax S, Tondelli P, Harder F, Brunner FP: Leichennierentransplantation bei Patienten über 55 Jahren. *Z Urol Nephrol* 1981; 74: 821-825.
72. Thompson JF, Chapman JR: Dialysis and transplantation. In: Morris PJ (Hg.): *Kidney transplantation – principles and practice*. 2 Aufl. London: Grune & Stratton, 1984; 33-58.
73. Vivas CA, Hickey DP, Jordan ML, O'Donovan RM, Lutins J, Shapiro R, Starzl TE, Hakala TR: Renal transplantation in patients 65 years old or older. *J Urol* 1992; 147: 990-993.
74. Waiser J, Budde K, Böhler T, Neumayer HH: The influence of age on outcome after renal transplantation. *Geriatr Nephrol Urol* 1997; 7: 137-146.
75. Washer GF, Schroter GP, Starzl TE, Weil R: Causes of death after kidney transplantation. *JAMA* 1983; 250: 49-54.



76. Weber E: Grundriß der biologischen Statistik für Naturwissenschaftler und Mediziner. 7. Aufl. Jena: Fischer, 1972.
77. Yuge J, Cecka JM: Sex and age effects in renal transplantation. In: Terasaki P (Hg.): Clinical transplants 1991. Los Angeles: UCLA Tissue Typing Laboratory, 1992; 257-267.

### **Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Helge Hohage für die Überlassung des interessanten Themas meinen herzlichen Dank aussprechen. Ferner danke ich ihm für die stets gute und konstruktive Betreuung.

Martin Krüger, im August 2005

## Lebenslauf

<b>Persönliche Informationen</b>	<p>Familienstand: ledig  Nationalität: deutsch  Alter: 35 Jahre  Geburtsort: Baddeckenstedt  Eltern: Christa Krüger geb. Bauch, Paul Krüger</p>
<b>Ausbildung</b>	<p>1980-1990 Gymnasium Andreanum, Hildesheim  ➤ <b>Abitur</b></p> <p>1990-1996 Freie Universität Berlin  ➤ <b>Studium der Zahn-, Mund und Kieferheilkunde</b>  ➤ <b>Approbation als Zahnarzt</b></p> <p>1997 Berufsbildende Schulen Hannover  ➤ <b>Gesellenprüfung im Zahntechnikerhandwerk</b></p>
<b>Berufserfahrung</b>	<p>1996-1997 Dres. Pape und Thurau, Lengede  1997-1998 Dr. Petersen, Bad Nenndorf  1998-1999 Dr. Plöger, DIZ- Institut Detmold  ➤ <b>Assistenzarzt</b></p> <p>1999-2001 in Gemeinschaft mit Dres. Depping, Hildesheim  2001-2002 in Gemeinschaft mit der MKG-Praxis Dr. Bettin, Hildesheim  ➤ <b>Selbständigkeit</b></p> <p>Ab 2002 in eigener Praxis tätig</p>
<b>Weitere Berufstätigkeiten</b>	<p>2001 Abschluss der Zusatzqualifikation  ➤ <b>Tätigkeits-Schwerpunkt Implantologie</b></p>