

Aus dem
Akademischen Lehrkrankenhaus der Universität Tübingen

Katharinenhospital
Klinik für Nieren-, Hochdruck- und Autoimmunerkrankungen
Transplantationszentrum Stuttgart

**Einfluss des makroskopischen Phänotyps einer
Verstorbeneniere zum Zeitpunkt der Organentnahme
auf das Outcome nach Verstorbenenieren-
Transplantation**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Tilgener, Markus Constantin

2022

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. J. Latus
2. Berichterstatter: Professor Dr. F. Artunc

Tag der Disputation: 14.04.2022

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|-------|---|----|
| 1 | Einleitung..... | 1 |
| 1.1 | Eurotransplant: Kidney Organ Report (KOR) | 3 |
| 1.2 | Anatomie und Morphologie der Nieren..... | 4 |
| 1.3 | Organqualität ("Quality of Organ Detail")..... | 4 |
| 1.4 | Arteriosklerose | 5 |
| 1.4.1 | Risikofaktoren der Atherosklerose..... | 5 |
| 1.4.2 | Vaskuläre Kalzifizierung | 6 |
| 1.4.3 | Arteriosklerose in Spendernieren und bisheriger Stand der Forschung..... | 6 |
| 1.4.4 | Perfusionsqualität („Perfusion Quality“) | 7 |
| 1.5 | Fragestellung der Arbeit | 8 |
| 2 | Material und Methoden | 9 |
| 2.1 | Patientenkollektiv | 9 |
| 2.2 | Datensatz | 9 |
| 2.2.1 | Spender | 9 |
| 2.2.2 | Spenderorgan..... | 11 |
| 2.2.3 | Klinische Daten der Empfänger | 12 |
| 2.2.4 | Klinische Daten zur Transplantation | 13 |
| 2.2.5 | Parameter zur unmittelbaren post Transplantationsphase | 13 |
| 2.2.6 | Parameter zum 1-Jahres Follow-up..... | 14 |
| 2.3 | Vergleichsgruppen | 15 |
| 2.3.1 | Organqualität | 15 |
| 2.3.2 | Arteriosklerose..... | 15 |
| 2.3.3 | Perfusionsqualität | 15 |
| 2.4 | Immunsuppression..... | 15 |
| 2.5 | Statistische Methoden | 16 |
| 3 | Ergebnisse..... | 17 |
| 3.1 | Gesamtkollektiv..... | 18 |
| 3.1.1 | Organqualität | 18 |
| 3.1.2 | Arteriosklerose..... | 24 |
| 3.2 | Kollektiv der Spender im Alter ≥ 65 Jahre | 30 |
| 3.2.1 | Organqualität | 30 |
| 3.2.2 | Arteriosklerose..... | 36 |

| | | |
|---|---------------------------------|----|
| 4 | Diskussion | 43 |
| 5 | Zusammenfassung | 54 |
| 6 | Referenzen | 56 |
| 7 | Erklärung zum Eigenanteil | 62 |
| 8 | Veröffentlichungen | 63 |
| | Danksagung | 64 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-------|--|
| ECD | Expanded Criteria Donor |
| DSO | Deutsche Stiftung Organtransplantation |
| KOR | Kidney Organ Report |
| HLA | Human Leukocyte Antigen |
| AKIN | Acute Kidney Injury Network |
| BMI | Body Mass Index |
| PRA | Panel-reaktive Antikörper |
| ADPKD | Autosomal-Dominante Polyzystische Nierenerkrankung |
| TCMR | T-Zell vermittelte Rejektion |
| ABMR | Antikörper vermittelte Rejektion |
| OQ | Organqualität |
| AS | Arteriosklerose |
| IQA | Interquartilsabstand |
| STD | Standardabweichung |
| Ig | Immunglobulin |
| DGF | Delayed graft function |
| PNF | Primary non function |
| ESP | Eurotransplant Senior Programm |
| KDRI | Kidney Donor Risk Index |
| HCV | Hepatitis C Virus |
| MAPI | Maryland Aggregate Pathology Index |

Tabellenverzeichnis

| | |
|---|----|
| Tabelle 1: Schematische Darstellung des Kidney Organ Reports | 3 |
| Tabelle 2: Risikofaktoren der Atherosklerose | 6 |
| Tabelle 3: Klinische Daten der Spender | 10 |
| Tabelle 4: Klinische Daten zum Spenderorgan | 11 |
| Tabelle 5: Klinische Daten der Empfänger | 12 |
| Tabelle 6: Klinische Daten zur Transplantation | 13 |
| Tabelle 7: Klinische Daten zur unmittelbaren post Transplantationsphase | 13 |
| Tabelle 8: Klinische Daten zum 1-Jahres Follow-up..... | 14 |
| Tabelle 9: Verteilung der Angaben zu Organqualität und Arteriosklerose | 17 |
| Tabelle 10: Spendereigenschaften Gesamtkollektiv - Organqualität..... | 19 |
| Tabelle 11: Empfängereigenschaften Gesamtkollektiv - Organqualität..... | 20 |
| Tabelle 12: Unmittelbare und langfristige Verlaufsparemeter Gesamtkollektiv - Organqualität..... | 21 |
| Tabelle 13: Spendereigenschaften Gesamtkollektiv - Arteriosklerose..... | 25 |
| Tabelle 14: Empfängereigenschaften Gesamtkollektiv - Arteriosklerose..... | 26 |
| Tabelle 15: Unmittelbare und langfristige Verlaufsparemeter Gesamtkollektiv - Arteriosklerose | 27 |
| Tabelle 16: Spendereigenschaften ≥ 65 J. - Organqualität | 31 |
| Tabelle 17: Empfängereigenschaften ≥ 65 J. - Organqualität..... | 32 |
| Tabelle 18: Unmittelbare und langfristige Verlaufsparemeter ≥ 65 J. - Organqualität..... | 33 |
| Tabelle 19: Spendereigenschaften ≥ 65 J. - Arteriosklerose | 37 |
| Tabelle 20: Empfängereigenschaften ≥ 65 J. - Arteriosklerose | 38 |
| Tabelle 21: Unmittelbare und langfristige Verlaufsparemeter ≥ 65 J. - Arteriosklerose | 39 |
| Tabelle 22: Spender- und Transplantatfaktoren des KDRI..... | 47 |
| Tabelle 23: KDRI und 5-Jahres Transplantatüberleben | 48 |
| Tabelle 24: Pirani/Remuzzi-Score | 48 |
| Tabelle 25: MAPI-Score und 5-Jahres Transplantatüberleben..... | 49 |

Abbildungsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Abbildung 1: Patientenüberleben Gesamtkollektiv - Organqualität..... | 22 |
| Abbildung 2: Transplantatüberleben Gesamtkollektiv - Organqualität..... | 23 |
| Abbildung 3: death-censored Transplantatüberleben Gesamtkollektiv - Organqualität..... | 24 |
| Abbildung 4: Patientenüberleben Gesamtkollektiv - Arteriosklerose | 28 |
| Abbildung 5: Transplantatüberleben Gesamtkollektiv - Arteriosklerose | 29 |
| Abbildung 6: death-censored Transplantatüberleben Gesamtkollektiv - Arteriosklerose | 30 |
| Abbildung 7: Patientenüberleben Spender ≥ 65 J. - Organqualität..... | 34 |
| Abbildung 8: Transplantatüberleben Spender ≥ 65 J. - Organqualität..... | 35 |
| Abbildung 9: death-censored Transplantatüberleben Spender ≥ 65 J. - Organqualität..... | 36 |
| Abbildung 10: Patientenüberleben Spender ≥ 65 J. - Arteriosklerose | 40 |
| Abbildung 11: Transplantatüberleben Spender ≥ 65 J. - Arteriosklerose | 41 |
| Abbildung 12: death-censored Transplantatüberleben Spender ≥ 65 J. - Arteriosklerose | 42 |

1 Einleitung

Weltweit sind bis zu 16% der Bevölkerung von einer chronischen Nierenerkrankung betroffen (Chen et al., 2019). Neben dem Einsatz eines Nierenersatzverfahrens, im Speziellen die Häm- oder Peritonealdialyse, steht Patienten mit dialysepflichtiger Nierenerkrankung die Nierentransplantation als weitere Therapiemöglichkeit zur Verfügung. Wiebe et al. konnten zeigen, dass die Nierentransplantation der Dialyse überlegen ist. Sie reduziert nicht nur die Mortalität dieser Patienten, sondern auch deren Risiko ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden (Wiebe et al., 2011). Nierentransplantationen selbst können in Lebend- bzw. Verstorbennieren-Transplantationen unterteilt werden. Es lässt sich belegen, dass es eine große Diskrepanz zwischen der Nachfrage und dem tatsächlichen Angebot an Spendernieren gibt. Im Jahr 2020 wurden in Deutschland insgesamt 1.465 Verstorbennieren transplantiert. Die Zahl der Patienten, die zu diesem Zeitpunkt auf der Warteliste geführt wurden, betrug hingegen 7.067 (Eurotransplant, 2021b). Wartezeit bedeutet konkret, dass sich die Patienten oft mehrere Jahre einem Nierenersatzverfahren unterziehen müssen (Wu et al., 2017). Auch bei älteren Patienten (≥ 70 Jahre) zeigten sich verbesserte Überlebensraten und somit ein Vorteil der Transplantation gegenüber der Dialyse (Heldal et al., 2010). Im Jahr 2020 stammten rund 29% aller Verstorbennieren von Spendern, die ≥ 65 Jahre alt waren (Eurotransplant, 2021a). Auch der Anteil marginaler Spenderorgane ist in den letzten 10 Jahren deutlich größer geworden (Coemans et al., 2018). Dem Selektionsprozess der für eine Transplantation in Frage kommender Spendernieren sollte daher besondere Aufmerksamkeit gewidmet werden. Ein grundlegendes Problem der Verstorbennieren-Transplantationen ist der Mangel an verfügbaren Spenderorganen. Aus diesem Grund wurden in der Vergangenheit verschiedene Kriterien und Scores entwickelt, die nicht nur versuchen sollen die Qualität einer Verstorbenniere einzuschätzen, sondern auch den Pool potentieller Spenderorgane zu vergrößern. Die Arbeitsgruppe um Port et al. hat es als einer der ersten versucht, das Angebot geeigneter Verstorbennieren zu vergrößern. In ihrer Arbeit haben sie die sogenannten „Expanded Donor Kidneys“ definiert. Diese Spendernieren wiesen gegenüber einer Niedrig-Risikogruppe allesamt ein

relatives Risiko von $>1,7$ für einen Transplantatverlust auf. Sie wurden entweder Spendern entnommen, die ≥ 60 Jahre alt waren oder Spendern im Alter zwischen 50 und 59 Jahren, die mindestens zwei der folgenden drei Bedingungen erfüllten: zerebrovaskuläre Todesursache, Niereninsuffizienz, arterielle Hypertonie. Hieraus entwickelte sich schließlich die Begrifflichkeit des „Expanded Criteria Donor“ (ECD). Als idealen Spender definierten sie eine Person, die zwischen 10 und 39 Jahre alt ist, die keine arterielle Hypertonie in der Vorgeschichte aufweist, die nicht aufgrund eines zerebrovaskulären Ereignisses verstorben ist und deren letzter gemessener Kreatinin-Wert bei $<1.5\text{mg/dl}$ lag (Port et al., 2002, Metzger et al., 2003). Aus den vorherigen Ausführungen geht hervor, dass zunehmend verstorbene Personen höheren Alters als potentielle Nierenspender in Betracht gezogen werden. Echterdiek et al. konnten anhand von 116.870 Erstempfängern von Verstorbenenennieren im Rahmen eines Dekadenvergleichs (1997-2006 vs. 2007-2016) zeigen, dass das 5-Jahres death-censored Transplantatüberleben von Nieren ≥ 70 -jähriger Spender dem von 60- bis 69-jährigen Spendern aus der vorherigen Dekade vergleichbar hoch war (Echterdiek et al., 2019). Da vor allem dem Alter als Risikofaktor bei der Genese der Arteriosklerose eine bedeutende Rolle zukommt (Rafieian-Kopaei et al., 2014), gilt es, der Morphologie und dabei vor allem der makroskopischen Ausprägung einer potentiell vorliegenden Arteriosklerose einer Spenderniere besondere Aufmerksamkeit zu widmen. In der Verfahrensanweisung der Deutschen Stiftung Organtransplantation (DSO) wird vor der Verpackung einer Spenderniere gefordert, eine Inspektion des Organs durchzuführen (DSO, 2021). Als Dokumentationsgrundlage dient dazu der sogenannte Kidney Organ Report (KOR). In welchem zeitlichen Rahmen und vor allem in welcher Form die Inspektion einer Spenderniere erfolgen soll, wird nicht klar definiert. Konkrete Vorgaben zu einer einheitlichen Vorgehensweise finden sich nicht. Somit obliegt diese Entscheidung allein dem Ermessungsspielraum des Explanteurs.

1.1 Eurotransplant: Kidney Organ Report (KOR)

Jeder Verstorbenniere wird als offizielles Dokument der Kidney Organ Report (KOR) von Eurotransplant beigefügt. Der Report ist in englischer Sprache verfasst. Er enthält alle relevanten Daten und Informationen zum Spender und den beiden potentiell zu spendenden Nieren. Der bis März 2020 gültige Report, anhand dessen die Daten für diese Arbeit gewonnen wurden, kann in insgesamt 7 Blöcke unterteilt werden (siehe Tabelle 1). In Deutschland wird das Originaldokument abschließend sowohl vom verantwortlichen als auch vom durchführenden explantierenden Chirurgen unterschrieben. Das Dokument dient als Begleitschein der Verstorbenniere in das jeweilige Zielkrankenhaus und wird dem dortigen Transplantationschirurgen zur Kenntnisnahme vorgelegt.

Tabelle 1: Schematische Darstellung des Kidney Organ Reports

| |
|--|
| Block 1 Donor Center – Contact to – Donor Nr. – Phone |
| Block 2 Donor Identity – Sex – ABO Typ – HLA Typ – Virology – Admission on – Date of death – Cause of death |
| Block 3 Clinical Parameters – Drugs |
| Block 4 Biochemistry |
| Block 5 Preservation |
| Block 6 Anatomy/Explantation (Right Kidney/Left Kidney) |
| Block 7 Quality (Right Kidney/Left Kidney) |

1.2 Anatomie und Morphologie der Nieren

Die Nieren sind paarig angelegte Organe, die beidseits innerhalb des Spatiums retroperitoneale in der Fossa lumbalis liegen. Ihre Form erinnert an die einer Bohne. Sie haben eine durchschnittliche Länge von 12cm, sind etwa 6cm breit und 3cm dick. Das Gewicht einer gesunden Niere beträgt in der Regel 120-180g. Es besteht jedoch eine gewisse Seitendifferenz, bei der die linke Niere meist etwas größer und schwerer ist als die rechte. Die Vorder- und Rückfläche der Niere wird als Facies anterior et posterior, deren mediale und laterale Begrenzung als Margo medialis et lateralis bezeichnet. Darüber hinaus gibt es einen oberen und einen unteren Pol, die Extremitas superior et inferior. Am konkaven, medialen Rand zeigt sich eine Einziehung, das Hilum renale, an dem alle Leitungsbahnen der Niere ein- und austreten. Hierbei handelt es sich um die Arteria und Vena renalis sowie den Ureter (Aumüller et al., 2010).

Der explantierende Chirurg kann anhand der allgemeingültigen Anatomie eine makroskopische Beurteilung der Spenderniere abgeben. Im Speziellen kann er dabei auf die Organqualität und Arteriosklerose eingehen.

1.3 Organqualität (“Quality of Organ Detail”)

Die Organqualität beschreibt den makroskopischen Ist-Zustand einer Verstorbeneniere unmittelbar nach deren Entnahme. Dieser Zustand wird vom explantierenden Chirurgen auf dem KOR schriftlich festgehalten. Hierbei handelt es sich in erster Linie um eine subjektive Einschätzung. Berücksichtigt werden unter anderem die Organgröße, die Organfarbe, die haptische Konsistenz, Deformitäten, Vernarbungen, das Vorhandensein von Zysten oder Tumoren. Folgende drei Qualitätszustände des Transplantats können schriftlich auf dem KOR festgehalten werden:

- Schlecht („poor“)
- Akzeptabel („acceptable“)
- Gut („good“)

Um die Spenderniere nach Absetzen der Gefäßversorgung schnellstmöglich kühlen zu können, wird auf eine Feinpräparation verzichtet. Der Faktor Zeit spielt

dabei eine entscheidende Rolle. Das Organ wird daher mitsamt der perirenenalen Fettkapsel direkt nach der kühlenden Perfusion in ein dreiteiliges Beutelsystem verpackt und auf Eis gelegt. Eine zeitintensive und gründliche Inspektion ist daher nicht möglich.

1.4 Arteriosklerose

Arteriosklerose fasst alle pathologischen Veränderungen arterieller Blutgefäße zusammen, die zu einer Verhärtung der Arterienwand führen. Der Aufbau einer Arterienwand ist in der Regel dreischichtig. Sie besteht aus der Tunica intima, Tunica media und Tunica externa (Adventitia). Die makroskopische Beurteilung im Rahmen einer Verstorbenenennieren-Transplantation bezieht sich vor allem auf den Einmündungsbereich der Arteria renalis in die Aorta und den Aortenpatch.

Atherosklerose hingegen ist kein Synonym, sondern die häufigste Unterform der Arteriosklerose. In der Literatur wird Atherosklerose als ein mehrphasiger Umbauprozess der Tunica intima beschrieben, bei dem sich primär lipidhaltige Plaques in dieser Schicht ablagern (Ross, 1999). Diese können als weißlich-gelbliche Flecken oder zum Teil flächig oder streifig konfluierende Läsionen imponieren. Darüber hinaus finden sich beispielsweise auch intimale Xanthome, sogenannte „fatty streaks“, die sich als nicht erhabene, gelbfarbene (lipidhaltige) Streifen oder Flecken an den oberflächennahen Schichten der Tunica intima eines arteriellen Gefäßes präsentieren (Stary et al., 1994). Neben der Inspektion lassen sich Gefäßwandveränderungen auch palpatorisch feststellen. So ist es möglich durch manuelle Kompression eines arteriellen Gefäßes eine Gefäßverhärtung festzustellen.

1.4.1 Risikofaktoren der Atherosklerose

Rafieian-Kopaei et al. haben in ihrer Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2014 relevante Risikofaktoren für das Auftreten einer Atherosklerose zusammengefasst (Rafieian-Kopaei et al., 2014), die in der nachfolgenden Tabelle dargestellt sind.

Tabelle 2: Risikofaktoren der Atherosklerose nach Rafieian-Kopaei et al.

| | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none">▪ Schlechte Cholesterin- und Lipoproteinwerte▪ Arterielle Hypertonie▪ Rauchen▪ Insulin-Resistenz▪ Diabetes mellitus | <ul style="list-style-type: none">▪ Übergewicht▪ Alter▪ Schlechte Ernährung▪ Familiäre Disposition▪ Wenig körperliche Aktivität |
|---|---|

1.4.2 Vaskuläre Kalzifizierung

Während des Umbauprozesses im Rahmen der Atherosklerose lagern sich zwar Kalzium und andere Minerale in der arteriellen Gefäßwand ab, der Prozess der vaskulären Kalzifizierung sollte jedoch davon abgegrenzt werden. Dieser ähnelt der embryonalen Knochenentwicklung und dem des Knochenstoffwechsel (Demer and Tintut, 2008). Es kommt zu einer Anreicherung osteoblastenähnlicher Zellen in der Muskelschicht der Arterienwand, die dadurch steifer wird. Hierdurch kann es zu vaskulären Komplikationen kommen, die insbesondere Gehirn und Herz aber auch die Nieren betreffen können (Siltari and Vapaatalo, 2018, Demer and Tintut, 2008, Thompson and Towler, 2012). Allison et al. konnten zeigen, dass es bei Individuen >60 Jahren zu einer stetigen Zunahme der Kalzium-Depots großer Arterien kommt (Allison et al., 2004, Demer and Tintut, 2008).

1.4.3 Arteriosklerose in Spendernieren und bisheriger Stand der Forschung

Auf dem KOR werden unter Block 6 (Anatomy/Explantation) - rein fakultativ - makroskopische Angaben zur Arteriosklerose aufgeführt. Eine einheitliche Kategorisierung hat sich dabei nicht durchgezogen. Eine geringgradige Arteriosklerose wurde von den Explantateuren beispielsweise als „kaum“, „leicht“, „wenig“ oder „gering“ bezeichnet. Ob diese makroskopischen Angaben irgendeine Relevanz aufweisen, wurde bisher nur in einer Arbeit untersucht. Vielmehr galt das Interesse wissenschaftlicher Untersuchungen bisher den so genannten Nullbiopsien, die kurz vor Implantation von Verstorbenenieren erfolgen. Im Fokus standen dabei vor allem marginale und alte Spendernieren.

1.4.4 Perfusionsqualität („Perfusion Quality“)

Der Mediziner Hans-Jürgen Bretschneider hat in der klinischen Wochenschrift im Jahr 1988 die Organprotektion als Verlängerung der Ischämietoleranz bei gegebener Temperatur definiert. Er konnte zeigen, dass der pH-Wert einer Hundeniere 36 Stunden lang über 7,3 lag, wenn man diese bei einer Inkubationstemperatur von 5 °C mit einer Histidin-gepufferten Lösung behandelte. Zusammenfassend hat er drei Qualitäten einer protektiven Lösung hervorgehoben: Vermeidung einer schädlichen Azidose, Verzögerung der Zellschwellung und Hemmung von entbehrlichen energieverbrauchenden Prozessen (Bretschneider et al., 1988).

Jede Spenderniere wurde daher nach Entnahme obligatorisch mit einer solchen Lösung perfundiert und gekühlt. In der überwiegenden Anzahl der Fälle handelte es sich hierbei um die von Bretschneider entwickelte HTK-Lösung (Custodiol®). Der Chirurg schätzt während dieses Perfusions-Prozesses rein subjektiv, analog zur Organqualität, die Perfusionsqualität wie folgt ein:

- Schlecht („poor“)
- Akzeptabel („acceptable“)
- Gut („good“)

1.5 Fragestellung der Arbeit

Diese Dissertation befasst sich mit der Bedeutung der makroskopischen Einschätzung einer Verstorbenenniere durch den explantierenden Chirurgen. Neben der Beurteilung der Organ- und Perfusionsqualität kann der durchführende Explantationschirurg auf dem KOR - fakultativ – schriftliche Angaben zur anatomischen und morphologischen Beschaffenheit des Spenderorgans machen. Unter diesen Angaben finden sich möglicherweise auch Vermerke zum Vorliegen und zum Schweregrad einer Arteriosklerose. Dare et al. haben bereits im Jahr 2014 in ihrer Übersichtsarbeit herausgestellt, dass es keine Studien hinsichtlich der Bedeutung des makroskopischen Erscheinungsbilds einer Spenderniere gibt. Sie heben die Notwendigkeit solcher wissenschaftlichen Untersuchungen insbesondere deswegen hervor, weil die makroskopische Beurteilung durch den Chirurgen maßgeblich zu der Entscheidung beitragen könnte, ob ein Organ angenommen wird oder nicht (Dare et al., 2014).

In dieser Arbeit geht es um die Fragestellung, ob die makroskopische Beurteilung einer Verstorbenenniere durch den explantierenden Chirurgen einen Einfluss auf das kurzfristige und langfristige Outcome nach Nierentransplantation hat.

2 Material und Methoden

Ethik-Kommision: Projektnummer 632/2019BO2

2.1 Patientenkollektiv

Es handelt sich um eine retrospektive single-center Studie des Klinikums Stuttgart (Katharinenhospital). Alle Verstorbenenennieren-Transplantationen, die im 10-Jahres Zeitraum vom 21. März 2008 bis 21. März 2018 am Klinikum Stuttgart durchgeführt worden sind (n=410), wurden analysiert.

2.2 Datensatz

2.2.1 Spender

Die klinischen Daten der Spender werden im Folgenden tabellarisch einzeln aufgeführt. Das Vorliegen eines arteriellen Hypertonus wurde anhand der antihypertensiven Medikation erhoben. Bei bestehendem Diabetes mellitus wurde nicht zwischen Typ I und Typ II unterschieden. Als Multiorganspender galt ein Spender, dem nicht nur beide Nieren, sondern zusätzlich ein weiteres Organ für eine Transplantation entnommen wurde. Ein Doppelnierenspender zählte somit nicht als Multiorganspender. Ein akutes Nierenversagen wurde mithilfe der übermittelten Serumkreatininwerte anhand des Acute Kidney Injury Networks (AKIN) in die AKIN-Stadien I-III eingeteilt. AKIN I bedeutet einen 1.5- bis 2-fachen Kreatininanstieg oder einen Anstieg um ≥ 0.3 mg/dl innerhalb von 48 Stunden. AKIN II erfordert einen 2- bis 3-fachen und AKIN III einen >3 -fachen Kreatininanstieg oder einen absoluten Kreatininwert >4 mg/dl (Mehta et al., 2007). Die klinischen Daten des Spenders wurden uns, sofern diese erhoben werden konnten, vollständig aus dem Eurotransplantat Register in Leiden übermittelt. Diese wurden in eine neuangelegte Datenbank übernommen und kategorisiert. Bei der Auswertung der Spenderdaten wurde berücksichtigt, dass es Doppelspender gab, von denen auch beide Nieren in unserem Transplantationszentrum transplantiert worden sind. Diese wurden hinsichtlich der Spenderdaten nur einmal ausgewertet.

Tabelle 3: Klinische Daten der Spender

| |
|---|
| <p>Personenbezogene Eigenschaften</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Alter▪ Geschlecht<ul style="list-style-type: none">• Mann/Frau▪ Blutgruppe<ul style="list-style-type: none">• A/B/AB/0▪ Body Mass Index (BMI)<ul style="list-style-type: none">• $BMI = \frac{\text{Körpergewicht (in kg)}}{\text{Körpergröße (in m}^2)}$ |
| <p>Todesursache</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Zerebraler Infarkt▪ Intrakranielle Blutung▪ Trauma▪ Andere Ursachen▪ Nicht klassifizierbar |
| <p>Anamnese</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Rauchen▪ Arterielle Hypertonie▪ Diabetes mellitus |
| <p>Spendertyp</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Einzelspender▪ Doppelspender |
| <p>Reanimation</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Ja▪ Nein |
| <p>Akute Nierenschädigung (AKIN)</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Nein▪ AKIN I-III |

2.2.2 Spenderorgan

Die klinischen Informationen zum Spenderorgan wurden ebenfalls von Eurotransplant übermittelt. Zur Arteriosklerose konnten insgesamt sechs Kategorien erstellt werden. Freitextangaben zum Schweregrad einer möglichen Arteriosklerose wurden den Kategorien „keine“, „mild“, „mäßig“ und „schwer“ subsumiert. Darüber hinaus gibt es zwei weitere Kategorien. Zum einen für den Fall, dass gar keine Angabe über eine Arteriosklerose vorhanden war und zum anderen für den Fall, dass zwar eine Angabe über das Vorliegen einer Arteriosklerose, aber nicht zum spezifischen Schweregrad vorlag. Angaben zur Organ- und Perfusionsqualität wurden nahezu immer und semantisch einheitlich von den Explantateuren festgehalten. Diese wurde dreigliedrig kategorisiert. Alle Angaben wurden der nachfolgenden Tabelle entsprechend in die neu erstellte Datenbank übernommen.

Tabelle 4: Klinische Daten zum Spenderorgan

| |
|--|
| Arteriosklerose <ul style="list-style-type: none">▪ Keine▪ Mild▪ Moderat▪ Schwer▪ Arteriosklerose ohne Gradeinteilung▪ Keine Angabe zur Arteriosklerose |
| Organqualität („Quality of Organ Detail“) <ul style="list-style-type: none">▪ Schlecht („poor“)▪ Akzeptabel („acceptable“)▪ Gut („good“) |
| Perfusionsqualität („Perfusion Quality“) <ul style="list-style-type: none">▪ Schlecht („poor“)▪ Akzeptabel („acceptable“)▪ Gut („good“) |

2.2.3 Klinische Daten der Empfänger

Die klinischen Daten der Empfänger wurden retrospektiv aus den elektronischen Patientenakten des Transplantationszentrums des Klinikums Stuttgart erhoben. Die personenbezogenen Eigenschaften entsprechen denen der Spender. Darüber hinaus wurden Daten zum Status der Panel-reaktiven Antikörper (PRA), zur Dauer und Art der Dialyse und der renalen Grunderkrankung erhoben.

Tabelle 5: Klinische Daten der Empfänger; ADPKD: Autosomal-Dominante Polyzystische Nierenerkrankung

| |
|---|
| <p>Personenbezogene Eigenschaften</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Alter▪ Geschlecht<ul style="list-style-type: none">• Mann/Frau▪ Blutgruppe<ul style="list-style-type: none">• A/B/AB/0▪ Body Mass Index (BMI)<ul style="list-style-type: none">• $BMI = \frac{\text{Körpergewicht (in kg)}}{\text{Körpergröße (in m}^2)}$ |
| <p>Panel-reaktive Antikörper (PRA)</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Current PRA %▪ Highest PRA % |
| <p>Dialyse</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Gesamtzeit in Monaten▪ Dialysemodalität<ul style="list-style-type: none">• Intermittierende Hämodialyse• Peritonealdialyse |
| <p>Renale Grunderkrankung</p> <ul style="list-style-type: none">▪ diabetische Nephropathie▪ hypertensive Nephropathie▪ ADPKD▪ IgA-Nephropathie▪ Andere Glomerulonephritiden▪ Andere Ursachen (urologisch etc.)▪ unklar |

Bei letzterer bilden die vier häufigsten Erkrankungen (hypertensive und diabetische Nephropathie, ADPKD und IgA-Nephropathie) jeweils eine eigenständige Gruppe, wohingegen jede weitere Glomerulonephritis unter „andere Glomerulonephritiden“ aufgeführt wurde. Weiterhin gab es andere, z. B. urologische Ursachen die zu einer terminalen Nierenerkrankung geführt haben sowie Fälle bei denen die Grunderkrankung unklar war.

2.2.4 Klinische Daten zur Transplantation

Die klinischen Daten zur Transplantation wurden retrospektiv aus den elektronischen Patientenakten unseres Transplantationszentrums erhoben. Hierzu zählen beispielsweise die Anzahl an HLA-Mismatches, die kalte Ischämiezeit, die initiale Immunsuppression und die Induktionstherapie. Weitere Aspekte sind in Tabelle 6 aufgelistet.

Tabelle 6: Klinische Daten zur Transplantation

| | |
|-----------------------------|---------------------------|
| ▪ Type of Match | ▪ Anzahl HLA-Mismatches |
| ▪ Anzahl bisheriger NTPL | ▪ linke oder rechte Niere |
| ▪ Initiale Immunsuppression | ▪ Induktionstherapie |
| ▪ Kalte Ischämiezeit | |

2.2.5 Parameter zum short-term Outcome

Die klinischen Daten zur Frühphase nach Transplantation wurden retrospektiv aus den Verlaufsdokumentationen der elektronischen Patientenakten des Klinikums Stuttgart erhoben. Um eine verzögerte Funktionsaufnahme handelte es sich per definitionem dann, wenn mindestens eine Dialyse in der ersten Woche nach Implantation durchgeführt werden musste.

Tabelle 7: Klinische Daten zum short-term Outcome

| |
|--------------------------------|
| Transplantat-Funktionsaufnahme |
| ▪ Sofort |
| ▪ Verzögert |

| |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> ▪ Keine |
| Anzahl an Dialysen (post Transplantation) |
| Krankenhausaufenthalt (Tage) |
| Serumkreatininwert (mg/dl) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Entlassung |

2.2.6 Parameter zum 1-Jahres Follow-up

Im 1-Jahres Follow-up wurden die Serumkreatininwerte nach drei und nach 12 Monaten erhoben. Diese wurden überwiegend aus den digitalen Laboranalysen im Rahmen der ambulanten Verlaufskontrollen im Transplantationszentrum des Klinikums Stuttgart entnommen. Andere Daten, wie zum Beispiel auch der Tod eines Empfängers, wurden zusätzlich von den niedergelassenen ärztlichen Kollegen eingeholt. Bei den Überlebensdaten wurde neben dem Patienten- und Transplantatüberleben auch das death-censored Transplantatüberleben bestimmt.

Tabelle 8: Klinische Daten zum 1-Jahres Follow-up

| |
|---|
| Serumkreatininwert (mg/dl) <ul style="list-style-type: none"> ▪ 3 Monate ▪ 12 Monate |
| Überleben <ul style="list-style-type: none"> ▪ Patienten-Überleben ▪ Transplantat-Überleben ▪ Death-censored Transplantat-Überleben |
| Bioptisch nachgewiesene Rejektionen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Keine ▪ Borderline-Veränderungen ▪ T-Zell vermittelte Rejektion (TCMR) ▪ Antikörper vermittelte Rejektion (ABMR) ▪ Nicht auswertbar |

2.3 Vergleichsgruppen

2.3.1 Organqualität

Es lagen zu insgesamt 406 Verstorbenen Angaben zur Organqualität vor. Dabei wurden die als „gut“ eingestuften Spenderorgane denen als „akzeptabel/schlecht“ eingestuften Spenderorganen als Vergleichsgruppe gegenübergestellt.

2.3.2 Arteriosklerose

Angaben zum Vorliegen einer Arteriosklerose waren bei 161 Verstorbenen vorhanden. Eine Konkretisierung des Schweregrads von „keine“ bis „schwer“ lag bei 152 Spenderorganen vor. Hieraus wurden die beiden Vergleichsgruppen „keine/mild“ und „moderat/schwer“ gebildet.

2.3.3 Perfusionsqualität

Da die Perfusionsqualität überwiegend als „gut“ angegeben worden ist, ließen sich keine adäquaten Vergleichsgruppen bilden. Lediglich eine Spenderniere wurde als „schlecht“, drei Spendernieren als „akzeptabel“ und alle weiteren als „gut“ eingestuft.

2.4 Immunsuppression

In Vorbereitung auf die Transplantation haben die Empfänger als so genannte Induktionstherapie in der Regel den monoklonalen Antikörper Basiliximab erhalten. In Hochrisiko-Situationen, wie beispielsweise im Fall einer Zweit- oder Drittnerentransplantation wurde Thymoglobulin als Induktionstherapie eingesetzt.

Dem Standard entsprechend wurde postoperativ eine Dreifach-Immunsuppression wie folgt angesetzt:

- Tacrolimus
- Mycophenolat-Mofetil
- Steroide

2.5 Statistische Methoden

Mithilfe des Wilcoxon-Mann-Witney-Tests wurden Verteilungen von zwei numerischen Stichproben miteinander verglichen. Dabei wurde die Gleichheit der Verteilungen kategorialer Daten mit dem exakten Test von Fisher untersucht. Um zu prüfen, ob zwei Stichproben rechtszensierter Überlebensdaten aus der gleichen Verteilung stammen, wurde der Log-Rank-Test verwendet. Die statistische Datenanalyse wurde mit der statistischen Rechenumgebung R (Version 4.0.3; (R Core Team, 2020)) zusammen mit der Survival-Bibliothek (Therneau, 2020) und dem Multiple-Imputation-Paket mice (Van Buuren und Groothuis-Oudshoorn, 2011) durchgeführt.

Als statistisches Signifikanzniveau wurde $p < 0.05$ festgelegt.

3 Ergebnisse

Im Zeitraum von März 2008 bis März 2018 wurden am Klinikum Stuttgart insgesamt 410 Verstorbenenennieren-Transplantationen durchgeführt. Zu 406 Spenderorganen (99% des Gesamtkollektivs) konnten aus den Dokumentationen der explantierenden Chirurgen Angaben zur makroskopischen Organqualität (im Folgenden als OQ bezeichnet) und zu 161 Spenderorganen (39% des Gesamtkollektivs) Angaben zur makroskopischen Arteriosklerose (im Folgenden als AS bezeichnet) erhoben werden.

Tabelle 9: Verteilung der Angaben zu Organqualität und Arteriosklerose

| Organqualität | | | Arteriosklerose | | |
|---------------|------------|------------|-----------------|------------|------------|
| | Anzahl | % | | Anzahl | % |
| <u>Gesamt</u> | <u>406</u> | <u>99%</u> | <u>Gesamt</u> | <u>161</u> | <u>39%</u> |
| Gut | 365 | 90% | Keine | 39 | 24% |
| Akzeptabel | 40 | 9,8% | Mild | 51 | 31% |
| Schlecht | 1 | 0,2% | Moderat | 40 | 25% |
| | | | Schwer | 22 | 14% |
| | | | Ohne Grad | 9 | 6% |

Die Auswertung besteht aus zwei übergeordneten Blöcken. Block 1 bezieht sich dabei auf das Gesamtkollektiv und Block 2 auf das Kollektiv der Spender, die ≥ 65 Jahre alt sind. Innerhalb jedes Auswertungsblocks werden zunächst die Ergebnisse zu OQ und AS aufgeführt. Im Speziellen handelt es sich hierbei um die Spender- und Empfängereigenschaften sowie die Frühphase nach Transplantation und das 1-Jahres Follow-up. Die Perfusionsqualität wurde nach Sichtung der Daten nicht berücksichtigt, da sie bei 99% der Spenderorgane als „gut“ bewertet wurde.

Alle Ergebnisse beziehen sich dabei immer auf beide Geschlechter.

3.1 Gesamtkollektiv

3.1.1 Organqualität

Die makroskopische OQ wird, den Angaben der explantierenden Chirurgen entsprechend, in „gut“, „akzeptabel“ und „schlecht“ unterteilt. Aus diesen drei Kategorien wurden dann die beiden Vergleichsgruppen „gut“ (Gruppe 1) und „akzeptabel/schlecht“ (Gruppe 2) gebildet, auf die sich die Untersuchungen zu den Spender- und Empfängereigenschaften sowie die Frühphase nach Transplantation und das 1-Jahres Follow-up beziehen.

In Tabelle 10 werden die Ergebnisse der beiden Gruppen in Bezug auf die Spendereigenschaften gezeigt. Die Patienten in Gruppe 2 waren nicht nur signifikant älter als die Patienten in Gruppe 1 (Gruppe 1: 56 J. vs. Gruppe 2: 68.5 J.; $p < 0.0001$), sondern deren BMI war auch signifikant höher (Gruppe 1: 25.4 vs. Gruppe 2: 27.7; $p = 0.003$).

Bei den kardiovaskulären Risikofaktoren wie arteriellem Hypertonus, Diabetes mellitus und Rauchen ergaben sich im Vergleich der beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede.

Zum Zeitpunkt der Explantation hatten 29% in Gruppe 1 und 26% der Spender in Gruppe 2 eine akute Nierenschädigung.

Tabelle 10: Spendereigenschaften Gesamtkollektiv - Organqualität; IQA, Interquartilsabstand; BMI, Body Mass Index

| Charakteristika | Organqualität | | P-Wert |
|------------------------------|-------------------|-------------------------------|---------|
| | gut (n=336) | akzeptabel/schlecht (n=38) | |
| Alter (Jahren), Median (IQA) | 56 (47.8, 66) | 68.5 (62.3, 72.8) | <0.0001 |
| Männliches Geschlecht | 48% | 74% | 0.003 |
| Blutgruppe | | | 0.7 |
| 0 | 44% | 34% | |
| A | 40% | 47% | |
| B | 13% | 16% | |
| AB | 4% | 3% | |
| BMI, Median (IQA) | 25.4 (23.4, 27.8) | 27.7 (26, 29.4) | 0.003 |
| Todesursache | | | 0.7 |
| Zerebraler Infarkt | 9% | 8% | |
| Zerebrale Blutung | 54% | 61% | |
| Trauma | 13% | 16% | |
| Andere | 24% | 16% | |
| Reanimation | 45% | 9% | <0.0001 |
| Multiorganspender | 92% | 95% | 0.8 |
| Arterieller Hypertonus | 74% | 79% | 0.7 |
| Diabetes mellitus | 29% | 28% | 1 |
| Rauchen | 46% | 32% | 0.15 |
| Akute Nierenschädigung | | | 0.24 |
| Kein | 71% | 74% | |
| Stadium I | 18% | 21% | |
| Stadium II | 8% | 0% | |
| Stadium III | 3% | 5% | |

In Tabelle 11 sind die Daten mit den Eigenschaften der Verstorbenen Nieren-Empfänger dargestellt. Auch hier zeigte sich ein signifikanter Altersunterschied der beiden Vergleichsgruppen (Gruppe 1: 57J. vs. Gruppe 2: 65J.; p=0.03).

Die Wartezeit auf ein passendes Spenderorgan betrug 82 bzw. 81 Monate in beiden Gruppen.

Tabelle 11: Empfängereigenschaften Gesamtkollektiv - Organqualität; IQA, Interquartilsabstand; ADPKD, autosomal-dominante polyzystische Nierenerkrankung; PRA, Panel-reaktive Antikörper; STD, Standardabweichung

| Charakteristika | Organqualität | | P-Wert |
|---|---------------------|-------------------------------|--------|
| | gut (n=365) | akzeptabel/schlecht (n=41) | |
| Alter (Jahren), Median (IQA) | 57 (46, 66) | 65 (50, 68) | 0.03 |
| Männliches Geschlecht | 65% | 71% | 0.5 |
| Blutgruppe | | | 0.5 |
| 0 | 40% | 29% | |
| A | 43% | 51% | |
| B | 14% | 17% | |
| AB | 4% | 2% | |
| BMI, Median (IQA) | 25.2 (22.7, 28) | 26.4 (23.4, 31.5) | 0.09 |
| Dialysezeit (Monate), Median (IQA) | 82 (47, 111) | 81 (40, 105) | 0.7 |
| Dialysemodalität | | | 0.4 |
| Hämodialyse | 89% | 95% | |
| Peritonealdialyse | 11% | 5% | |
| Renale Grunderkrankung | | | 0.5 |
| Diabetische Nephropathie | 4% | 10% | |
| Hypertensive Nephropathie | 7% | 7% | |
| ADPKD | 13% | 12% | |
| IgA-Nephropathie | 13% | 7% | |
| Andere | 28% | 20% | |
| Unbekannt | 36% | 44% | |
| Höchster PRA | | | 0.5 |
| 0% | 71% | 76% | |
| ≤20% | 12% | 15% | |
| >20% | 17% | 10% | |
| Retransplantationen, Median (IQA) | 16% | 10% | 0.8 |
| Kalte Ischämiezeit (Stunden), Median (IQA) | 12.9 (9.7, 16.4) | 13.9 (9.5,18.2) | 0.4 |

In Tabelle 12 werden die Ergebnisse der Frühphase nach Transplantation und des 1-Jahres Follow-up dargestellt. Hier zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen was die Funktionsaufnahme nach erfolgter Nierentransplantation betrifft.

Tabelle 12: Unmittelbare und langfristige Verlaufparameter Gesamtkollektiv - Organqualität; IQA, Interquartilsabstand

| Charakteristika | Organqualität | | P-Wert |
|---|----------------|-------------------------------|--------|
| | gut (n=365) | akzeptabel/schlecht (n=41) | |
| Direkte Funktionsaufnahme | 56% | 46% | 0.3 |
| Verzögerte Funktionsaufnahme | 37% | 44% | 0.5 |
| Keine Funktionsaufnahme | 7% | 10% | 0.7 |
| Krankenhausliegezeit (Tage), Median (IQA) | 19 (16, 29) | 22 (18, 31) | 0.03 |
| Kreatininwert (mg/dl), Median (IQA) | | | |
| Entlassung | 1.8 (1.3, 2.2) | 2.0 (1.5, 2.8) | 0.08 |
| 3 Monate | 1.6 (1.3, 2.2) | 1.7 (1.4, 2.3) | 0.3 |
| 1 Jahr | 1.5 (1.2, 1.9) | 1.6 (1.4, 2.1) | 0.04 |
| Patientenüberleben | | | |
| 1 Jahr | 96% | 98% | 0.7 |
| Transplantatüberleben | | | |
| 1 Jahr | 88% | 90% | 0.7 |
| Death-censored | | | |
| Transplantatüberleben | | | |
| 1 Jahr | 91% | 90% | 0.9 |
| Rejektionen im 1. Jahr | | | 0.3 |
| Nein | 72% | 63% | |
| Ja | 28% | 37% | |

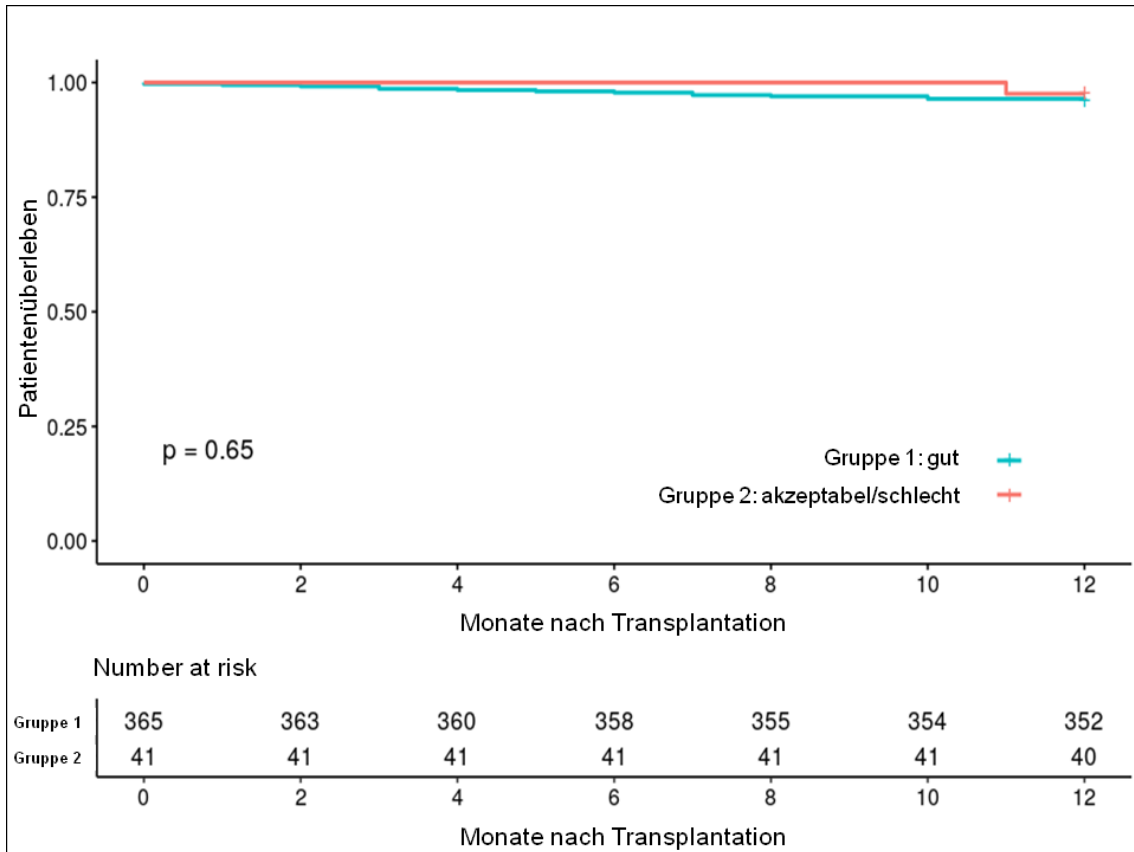


Abbildung 1: Patientenüberleben Gesamtkollektiv - Organqualität

Beim Transplantatüberleben und dem death-censored Transplantatüberleben konnten keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen festgestellt werden. (siehe Tabelle 12 und Abbildung 2+3).

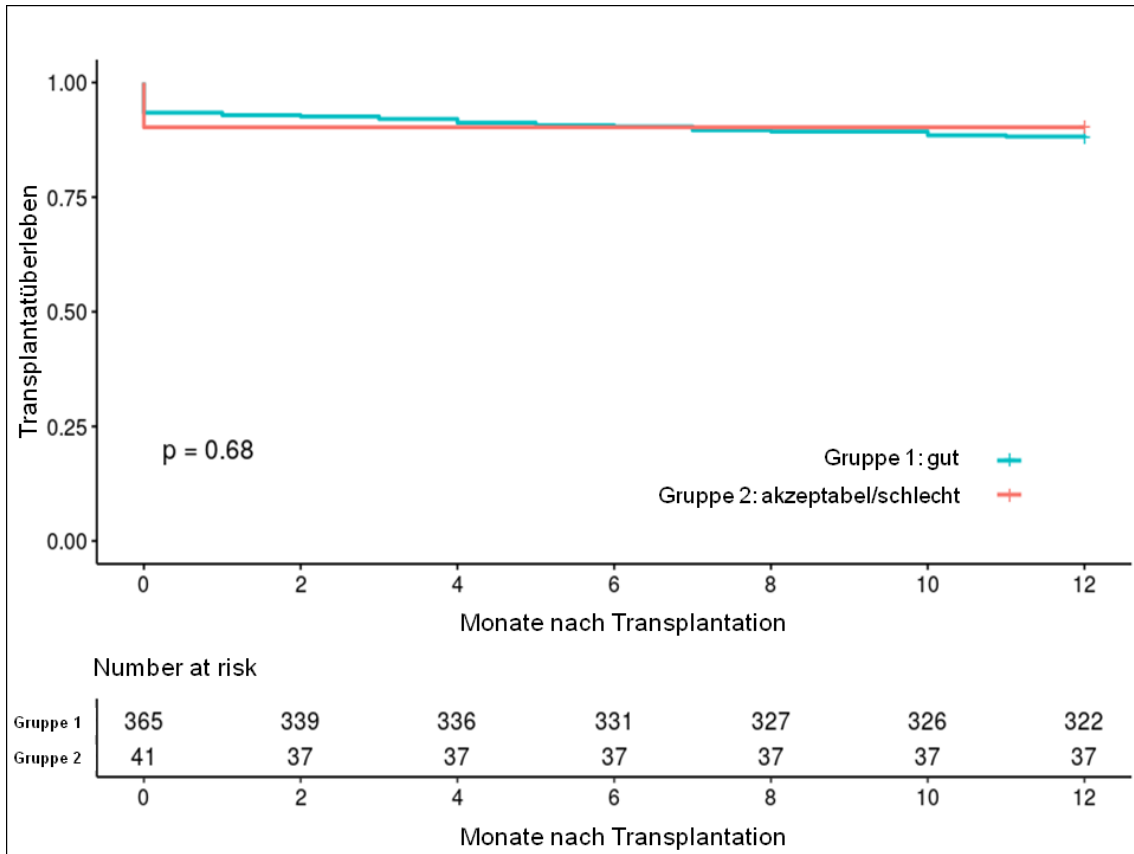


Abbildung 2: Transplantatüberleben Gesamtkollektiv - Organqualität

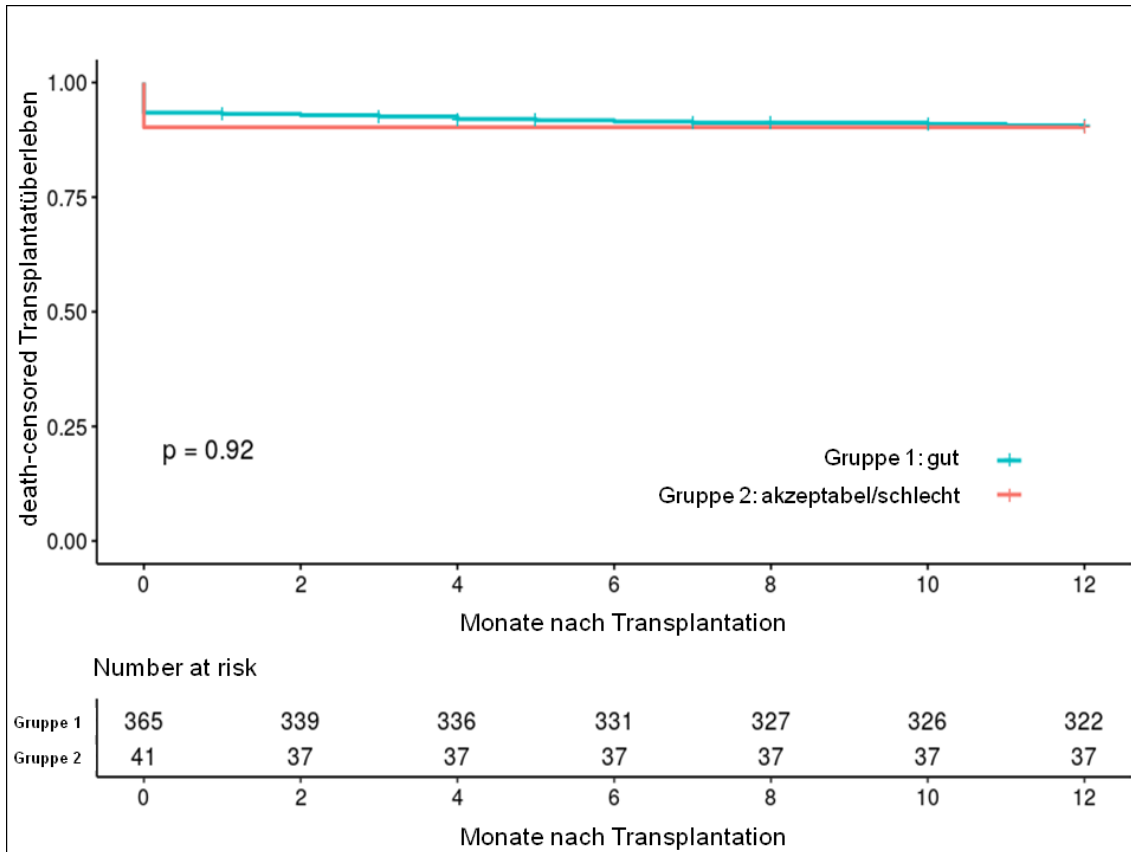


Abbildung 3: death-censored Transplantatüberleben Gesamtkollektiv - Organqualität

3.1.2 Arteriosklerose

Die Schweregradeinteilung der makroskopischen AS umfasst die vier Kategorien „keine“, „mild“, „moderat“ und „schwer“. Anhand dieser vier Kategorien wurden die beiden Vergleichsgruppen „keine/mild“ (Gruppe 1) und „moderat/schwer“ (Gruppe 2) gebildet, auf die sich die Untersuchungen zu den Spender- und Empfängereigenschaften sowie die Frühphase nach Transplantation und das 1-Jahres Follow-up beziehen.

In Tabelle 13 sind die Spendereigenschaften dargestellt. Die Patienten in Gruppe 2 waren auch hier im Median signifikant älter als die Patienten in Gruppe 1 (Gruppe 1: 56 vs. Gruppe 2: 65 Jahre; $p < 0.0001$). Bei der Geschlechtsverteilung gab es keine signifikanten Unterschiede.

Sowohl in Gruppe 1 als auch Gruppe 2 sind die Spender am häufigsten an einer zerebralen Blutung verstorben. Die kardiovaskulären Risikofaktoren arterieller

Hypertonus, Diabetes mellitus und eine positive Raucheranamnese wiesen keine signifikanten Unterschiede auf.

Tabelle 13: Spendereigenschaften Gesamtkollektiv - Arteriosklerose; IQA, Interquartilsabstand; BMI, Body Mass Index

| Charakteristika | Arteriosklerose | | P-Wert |
|------------------------------|----------------------|--------------------------|---------|
| | keine/mild (n=83) | moderat/schwer (n=54) | |
| Alter (Jahren), Median (IQA) | 56 (46.5, 67) | 65 (58, 71) | <0.0001 |
| Männliches Geschlecht | 51% | 48% | 0.9 |
| Blutgruppe | | | 0.5 |
| 0 | 42% | 43% | |
| A | 43% | 44% | |
| B | 10% | 13% | |
| AB | 5% | 0% | |
| BMI, Median (IQA) | 25 (22.9, 28.4) | 26.4 (24.8, 28) | 0.06 |
| Todesursache | | | 0.2 |
| Zerebraler Infarkt | 4% | 13% | |
| Zerebrale Blutung | 58% | 52% | |
| Trauma | 18% | 11% | |
| Andere | 21% | 24% | |
| Reanimation | 33% | 28% | 0.7 |
| Multiorganspender | 88% | 91% | 0.8 |
| Arterieller Hypertonus | 62% | 68% | 0.5 |
| Diabetes mellitus | 16% | 25% | 0.4 |
| Rauchen | 40% | 48% | 0.5 |
| Akute Nierenschädigung | | | 0.95 |
| Kein | 73% | 75% | |
| Stadium I | 19% | 19% | |
| Stadium II | 6% | 6% | |
| Stadium III | 3% | 3% | |

In Tabelle 14 sind die Eigenschaften der Empfänger dargestellt. Hier zeigte sich kein signifikanter Altersunterschied (Gruppe 1: 59J. vs. Gruppe 2: 65J.; p=0.05).

In beiden Gruppen dominierte prozentual das männliche Geschlecht (Gruppe 1: 64%; Gruppe 2: 68%).

Zum Zeitpunkt der Nierentransplantation haben 90% bzw. 92 % der Patienten als Dialysemodalität eine Hämodialyse durchgeführt.

Tabelle 14: Empfängereigenschaften Gesamtkollektiv - Arteriosklerose; IQA, Interquartilsabstand; ADPKD, autosomal-dominante polyzystische Nierenerkrankung; PRA, Panel-reaktive Antikörper; STD, Standardabweichung

| Charakteristika | Arteriosklerose | | P-Wert |
|--|----------------------|--------------------------|--------|
| | keine/mild (n=90) | moderat/schwer (n=62) | |
| Alter (Jahren), Median (IQA) | 59 (48, 66) | 65 (54.3, 68.8) | 0.05 |
| Männliches Geschlecht | 64% | 68% | 0.7 |
| Blutgruppe | | | 0.2 |
| 0 | 38% | 39% | |
| A | 49% | 45% | |
| B | 9% | 16% | |
| AB | 4% | 0% | |
| BMI, Median (IQA) | 25.3 (22.6, 28.1) | 24.8 (23.1, 28.4) | 0.7 |
| Dialysezeit (Monate), Median (IQA) | 85 (58, 118) | 70 (39.5, 97.8) | 0.1 |
| Dialysemodalität | | | 0.8 |
| Hämodialyse | 90% | 92 % | |
| Peritonealdialyse | 10% | 8% | |
| Renale Grunderkrankung | | | 0.2 |
| Diabetische Nephropathie | 4% | 7% | |
| Hypertensive Nephropathie | 1% | 10% | |
| ADPKD | 14% | 19% | |
| IgA-Nephropathie | 14% | 13% | |
| Andere | 29% | 21% | |
| Unbekannt | 37% | 31% | |
| Höchster PRA | | | 0.3 |
| 0% | 67% | 77% | |
| ≤20% | 12% | 11% | |
| >20% | 21% | 11% | |
| Retransplantationen, Median (IQA) | 21% | 10% | 0.2 |
| Kalte Ischämiezeit (Stunden), Median (IQA) | 14.2 (10.7, 17) | 14 (10.2,18.5) | 0.8 |

Die unmittelbaren und langfristigen Verlaufsparemeter sind in Tabelle 15 dargestellt. Bei 58% der Patienten in Gruppe 1 kam es zu einer sofortigen Funktionsaufnahme, bei 33 % zeigte sich eine verzögerte Funktionsaufnahme des Transplantats. Beim Vergleich beider Gruppen hinsichtlich der Funktionsaufnahme ergab sich kein signifikanter Unterschied. Neben einer signifikant längeren Krankenhausliegezeit (Gruppe 1: 18.5 Tage vs. Gruppe 2: 23 Tage; p=0.005), zeigte sich sowohl nach drei Monaten (Gruppe 1: 1.5mg/dl

vs. Gruppe 2: 1.9mg/dl; $p < 0.001$) als auch nach einem Jahr (Gruppe 1: 1.5 vs. Gruppe 2: 1.8 mg/dl; $p < 0.001$) eine schlechtere Transplantatfunktion. Darüber hinaus wiesen Transplantate mit „moderater/schwerer“ AS signifikant häufiger Rejektionen auf (Gruppe 1: 20% vs. Gruppe 2: 38%; $p = 0.02$).

Tabelle 15: Unmittelbare und langfristige Verlaufparameter Gesamtkollektiv - Arteriosklerose; IQA, Interquartilsabstand

| Charakteristika | Arteriosklerose | | P-Wert |
|---|----------------------|--------------------------|--------|
| | keine/mild (n=90) | moderat/schwer (n=62) | |
| Direkte Funktionsaufnahme | 58% | 45% | 0.2 |
| Verzögerte Funktionsaufnahme | 33% | 42% | 0.4 |
| Keine Funktionsaufnahme | 9% | 13% | 0.6 |
| Krankenhausliegezeit (Tage), Median (IQA) | 18.5 (15, 23.8) | 23 (18, 36) | 0.005 |
| Kreatininwert (mg/dl), Median (IQA) | | | |
| Entlassung | 1.8 (1.4, 2.1) | 1.8 (1.4, 3) | 0.3 |
| 3 Monate | 1.5 (1.3, 2.1) | 1.9 (1.5, 2.7) | <0.001 |
| 1 Jahr | 1.5 (1.2, 1.8) | 1.8 (1.4, 2.5) | <0.001 |
| Patientenüberleben | | | |
| 1 Jahr | 96% | 92% | 0.4 |
| Transplantatüberleben | | | |
| 1 Jahr | 86% | 81% | 0.4 |
| Death-censored | | | |
| Transplantatüberleben | | | |
| 1 Jahr | 89% | 85% | 0.5 |
| Rejektionen im 1. Jahr | | | 0.02 |
| Nein | 80% | 62% | |
| Ja | 20% | 38% | |

Das Patientenüberleben im ersten Jahr lag in beiden Gruppen bei >90%. Beim Transplantat- und death-censored Transplantatüberleben fanden sich keine signifikanten Unterschiede (siehe Tabelle 15 und Abbildung 4+5+6).

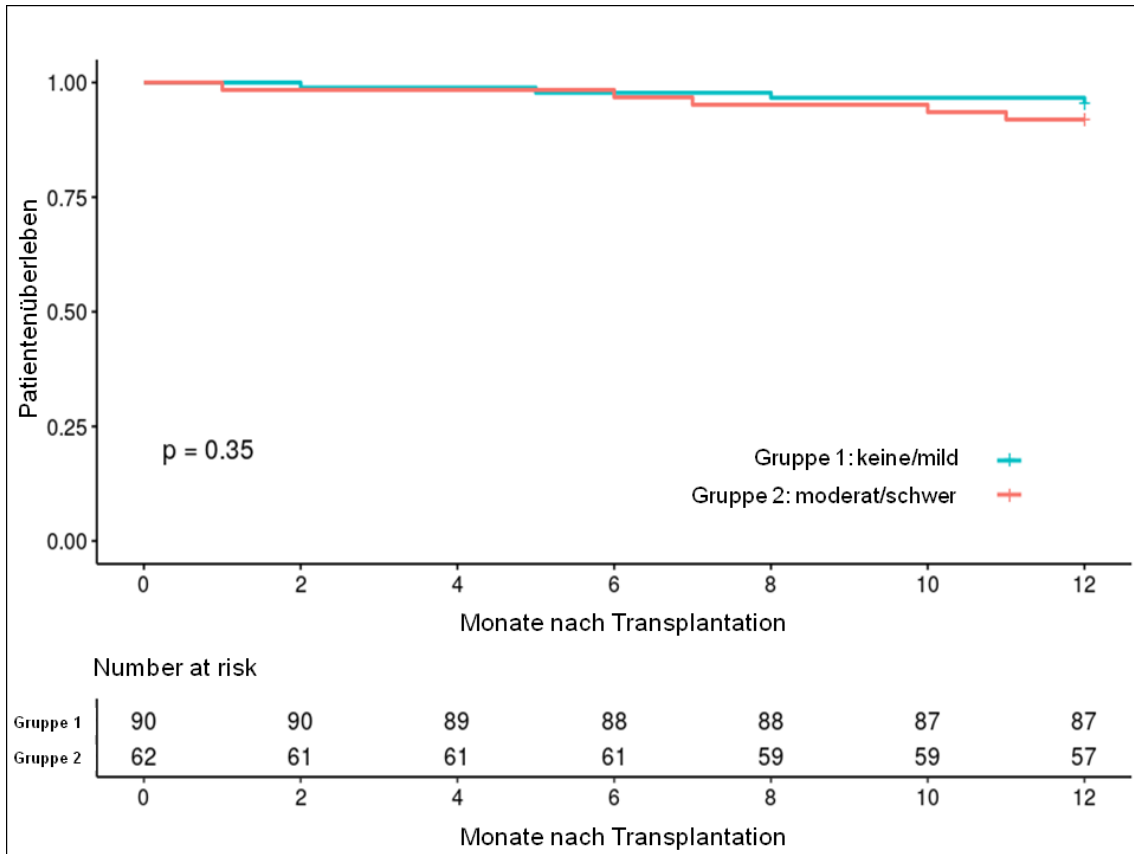


Abbildung 4: Patientenüberleben Gesamtkollektiv - Arteriosklerose

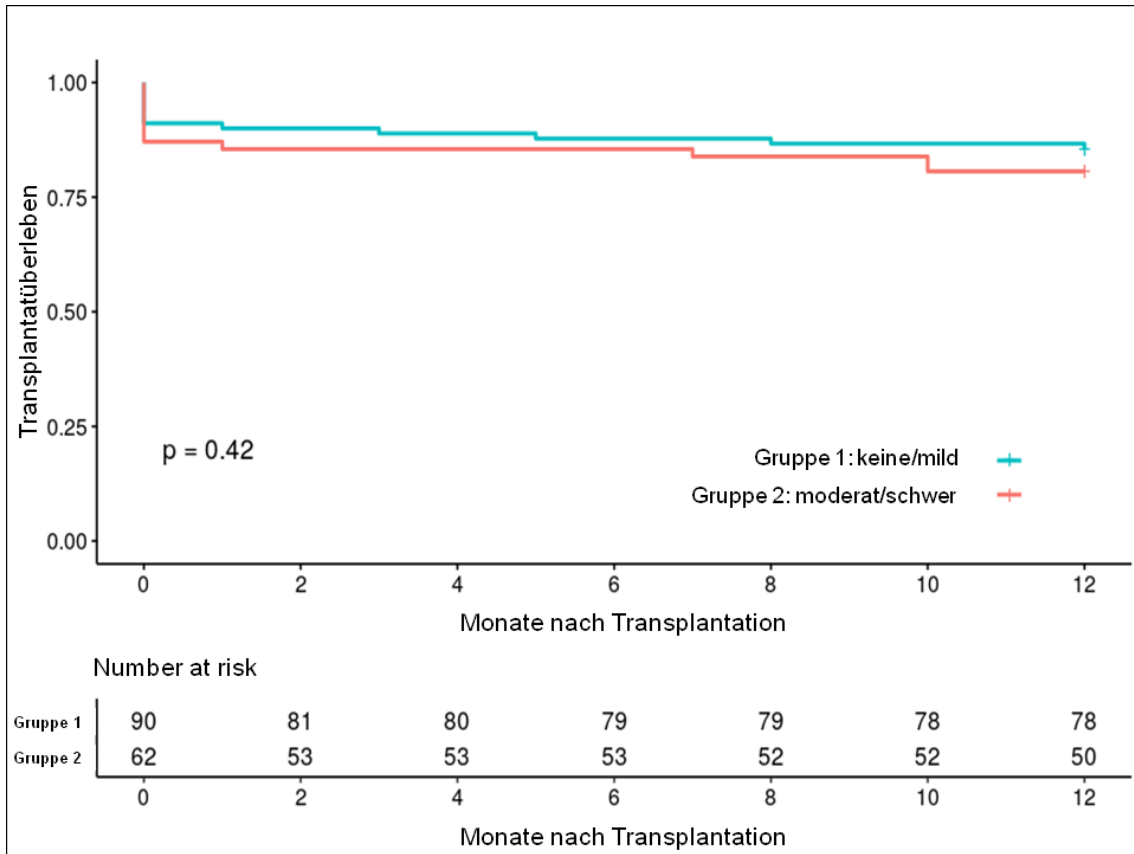


Abbildung 5: Transplantatüberleben Gesamtkollektiv - Arteriosklerose

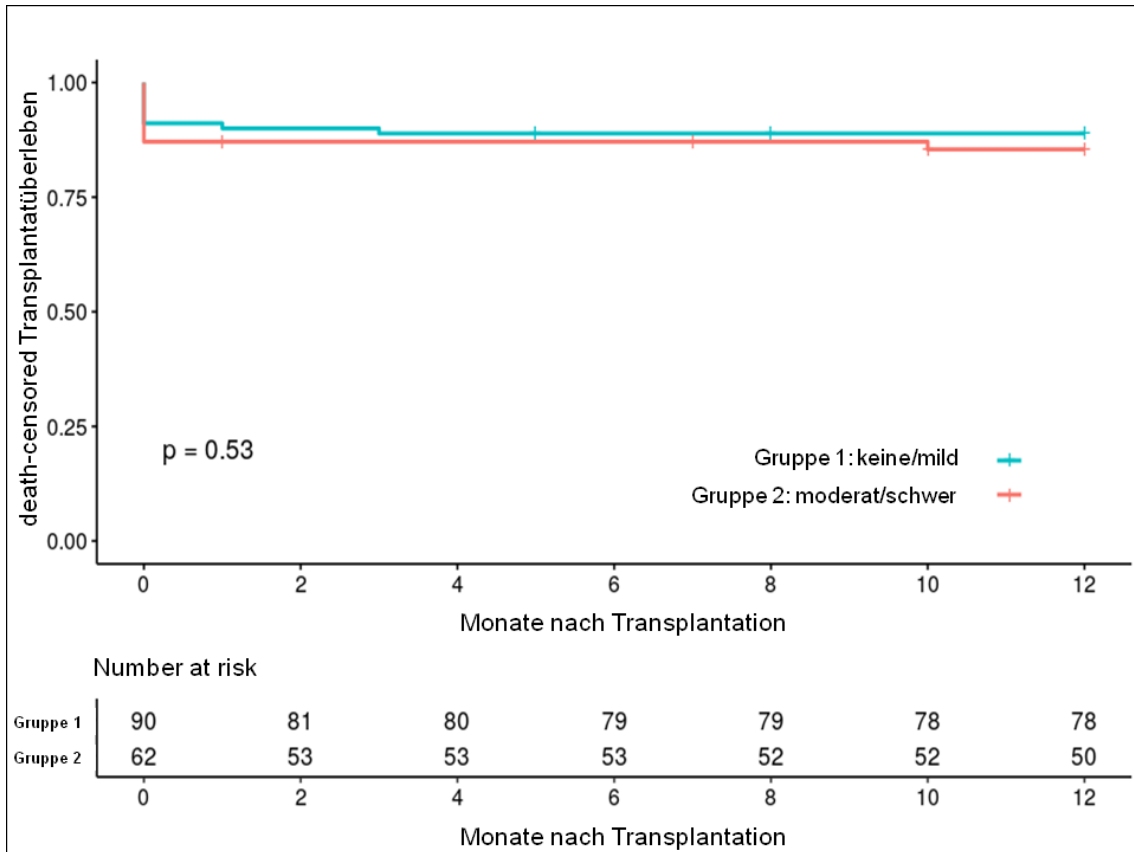


Abbildung 6: death-censored Transplantatüberleben Gesamtkollektiv - Arteriosklerose

3.2 Kollektiv der Spender im Alter ≥ 65 Jahre

3.2.1 Organqualität

Im Gegensatz zum Gesamtkollektiv bezieht sich die folgende Auswertung der makroskopischen OQ auf die Verstorbenenennieren-Transplantationen, bei denen das Spenderalter ≥ 65 Jahre ist. Die Vergleichsgruppen „gut“ (Gruppe 1) und „akzeptabel/schlecht“ (Gruppe 2), auf die sich die Untersuchungen zu den Spender- und Empfängereigenschaften sowie die Frühphase nach Transplantation und das 1-Jahres Follow-up beziehen, bleiben unverändert bestehen.

Die Eigenschaften der Spender im Alter ≥ 65 Jahren sind in Tabelle 16 aufgeführt.

Tabelle 16: Spendereigenschaften ≥ 65 J. - Organqualität; IQA, Interquartilsabstand; BMI, Body Mass Index

| Charakteristika | Organqualität | | P-Wert |
|------------------------------|---------------|-------------------------------|--------|
| | gut (n=94) | akzeptabel/schlecht (n=24) | |
| Alter (Jahren), Median (IQA) | 71.5 (68, 76) | 70.5 (69, 75.5) | 0.97 |
| Männliches Geschlecht | 40% | 67% | 0.04 |
| Blutgruppe | | | 0.2 |
| 0 | 40% | 33% | |
| A | 50% | 42% | |
| B | 9% | 21% | |
| AB | 1% | 4% | |
| BMI, Median (IQA) | 25.7 (24, 28) | 27.8 (26.1, 29.4) | 0.01 |
| Todesursache | | | 0.6 |
| Zerebraler Infarkt | 15% | 8% | |
| Zerebrale Blutung | 62% | 63% | |
| Trauma | 12% | 21% | |
| Andere | 12% | 8% | |
| Reanimation | 20% | 4% | 0.1 |
| Multiorganspender | 92% | 96% | 0.7 |
| Arterieller Hypertonus | 72% | 80% | 0.6 |
| Diabetes mellitus | 29% | 30% | 1 |
| Rauchen | 26% | 14% | 0.08 |
| Akute Nierenschädigung | | | 0.5 |
| Kein | 74% | 79% | |
| Stadium I | 14% | 21% | |
| Stadium II | 7% | 0 % | |
| Stadium III | 4% | 0% | |

In Tabelle 17 sind die Eigenschaften der Empfänger dargestellt. Das mediane Alter ist mit 68 Jahren identisch. Männer waren in beiden Gruppen deutlich häufiger vertreten (Gruppe 1: 78%; Gruppe 2: 68%).

Tabelle 17: Empfängereigenschaften ≥ 65 J. - Organqualität; IQA, Interquartilsabstand; ADPKD, autosomal-dominante polyzystische Nierenerkrankung; PRA, Panel-reaktive Antikörper; STD, Standardabweichung

| Charakteristika | Organqualität | | P-Wert |
|---|---------------------|-------------------------------|--------|
| | gut (n=110) | akzeptabel/schlecht (n=25) | |
| Alter (Jahren), Median (IQA) | 68 (66, 71) | 68 (65, 69) | 0.4 |
| Männliches Geschlecht | 78% | 68% | 0.3 |
| Blutgruppe | | | 0.2 |
| 0 | 37% | 32% | |
| A | 53% | 44% | |
| B | 9% | 20% | |
| AB | 1% | 4% | |
| BMI, Median (IQA) | 25.8 (23.3, 28) | 25 (23.4, 30.4) | 0.8 |
| Dialysezeit (Monate), Median (IQA) | 45.5 (31, 66.5) | 44 (33, 82) | 0.5 |
| Dialysemodalität | | | 1 |
| Hämodialyse | 89% | 92 % | |
| Peritonealdialyse | 11% | 8% | |
| Renale Grunderkrankung | | | 0.9 |
| Diabetische Nephropathie | 7% | 12% | |
| Hypertensive Nephropathie | 10% | 4% | |
| ADPKD | 16% | 12% | |
| IgA-Nephropathie | 11% | 12% | |
| Andere | 20% | 12% | |
| Unbekannt | 36% | 48% | |
| Höchster PRA | | | 0.03 |
| 0% | 90% | 80% | |
| $\leq 20\%$ | 1% | 12% | |
| $> 20\%$ | 9% | 8% | |
| Retransplantationen, Median (IQA) | 9% | 8% | 1 |
| Kalte Ischämiezeit (Stunden), Median (IQA) | 12.1 (8.9, 15.9) | 13.1 (9.3,17.1) | 0.6 |

In Tabelle 18 sind die Ergebnisse des unmittelbaren und langfristigen Verlaufs nach Transplantation dargestellt. In Gruppe 1 ließ sich in 60% und in Gruppe 2 in 52% der Fälle eine direkte Funktionsaufnahme des Transplantats nachweisen. In beiden Gruppen wurde jeweils bei 12% der Transplantate eine primary non-function beobachtet.

Zum Zeitpunkt der Entlassung, 3 Monate nach Transplantation sowie 1 Jahr nach Transplantation zeigten sich, die Serumkreatininwerte betreffend, keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 18: Unmittelbare und langfristige Verlaufsparemeter ≥ 65 J. - Organqualität; IQA, Interquartilsabstand

| Charakteristika | Organqualität | | P-Wert |
|---|----------------|-------------------------------|--------|
| | gut (n=110) | akzeptabel/schlecht (n=25) | |
| Direkte Funktionsaufnahme | 60% | 52% | 0.6 |
| Verzögerte Funktionsaufnahme | 28% | 36% | 0.6 |
| Keine Funktionsaufnahme | 12% | 12% | 1 |
| Krankenhausliegezeit (Tage), Median (IQA) | 20 (15, 30) | 22 (19, 36) | 0.04 |
| Kreatininwert (mg/dl), Median (IQA) | | | |
| Entlassung | 2 (1.6, 2.4) | 2 (1.5, 2.7) | 0.9 |
| 3 Monate | 2.1 (1.5, 2.5) | 2 (1.5, 2.3) | 0.5 |
| 1 Jahr | 1.9 (1.5, 2.4) | 2 (1.5, 2.2) | 0.9 |
| Patientenüberleben | | | |
| 1 Jahr | 91% | 96% | 0.4 |
| Transplantatüberleben | | | |
| 1 Jahr | 78% | 88% | 0.3 |
| Death-censored | | | |
| Transplantatüberleben | | | |
| 1 Jahr | 84% | 88% | 0.6 |
| Rejektionen im 1. Jahr | | | 0.09 |
| Nein | 72% | 54% | |
| Ja | 28% | 46% | |

Das Patientenüberleben betrug in beiden Vergleichsgruppen nach 12 Monaten >90%. Ein signifikanter Unterschied was das Überleben angeht, zeigte sich nicht im Vergleich beider Gruppen.

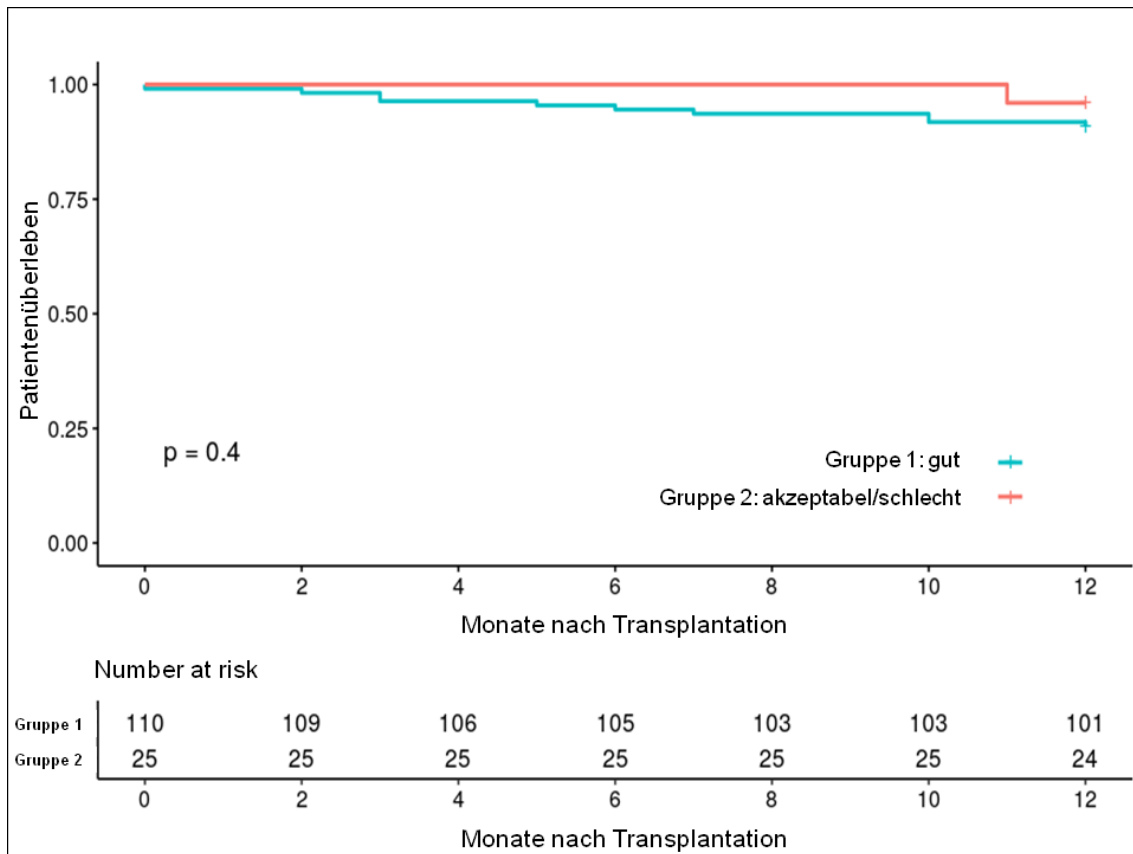


Abbildung 7: Patientenüberleben Spender ≥65J. - Organqualität

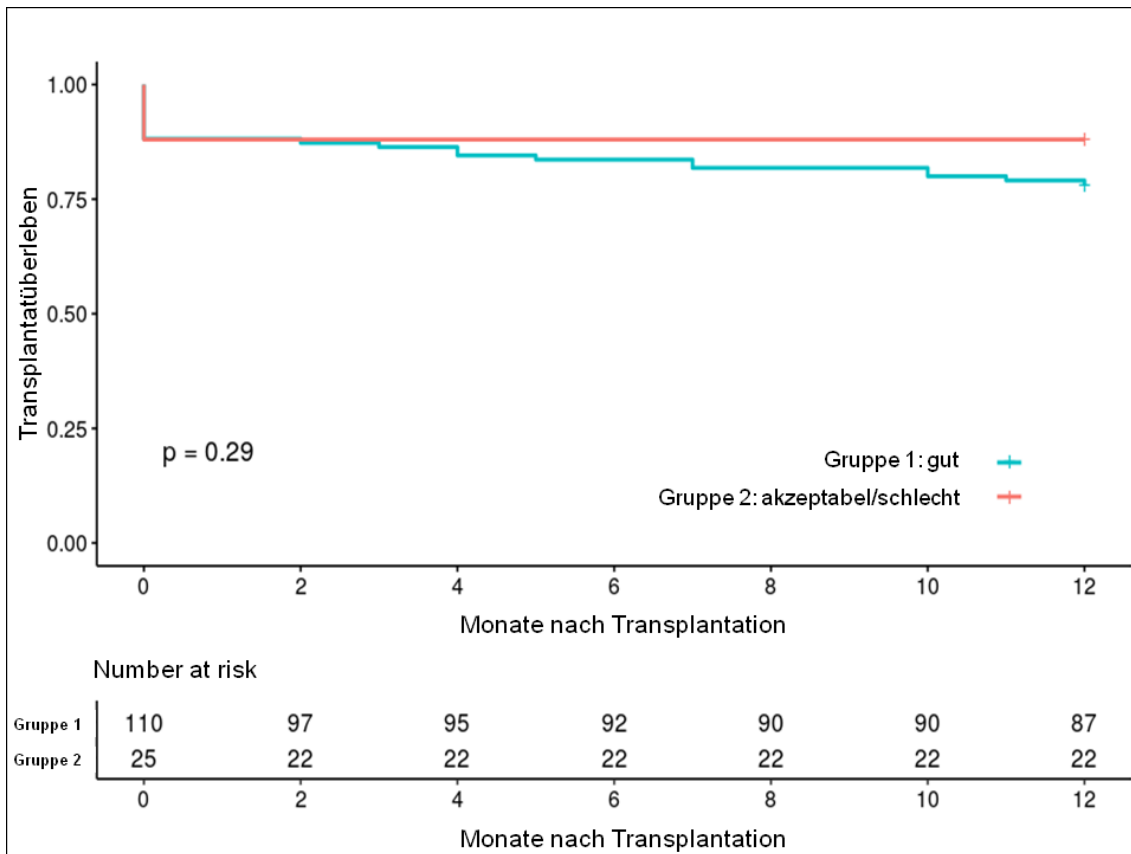


Abbildung 8: Transplantatüberleben Spender ≥ 65 J. - Organqualität

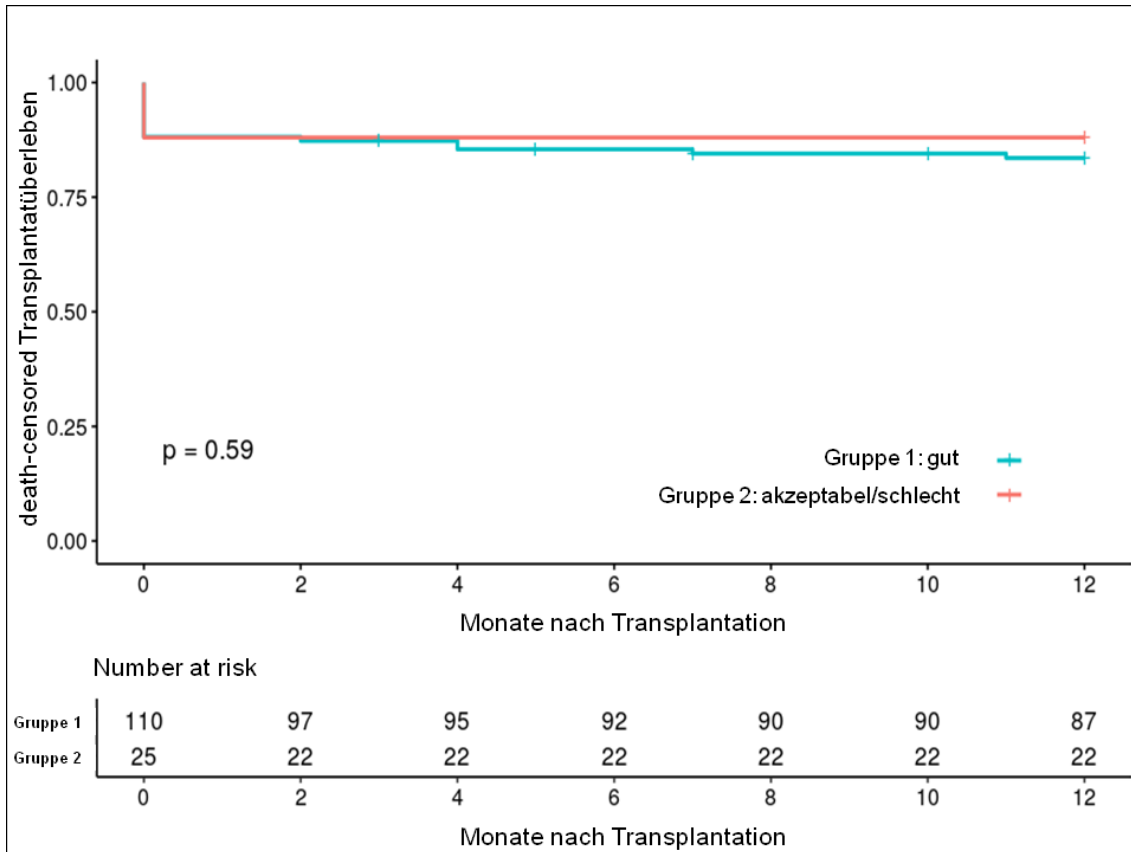


Abbildung 9: death-censored Transplantatüberleben Spender ≥ 65 J. - Organqualität

3.2.2 Arteriosklerose

Die folgende Auswertung der makroskopischen AS bezieht sich ebenfalls auf die Verstorbenenennieren-Transplantationen, bei denen das Spenderalter ≥ 65 Jahre ist. Die Vergleichsgruppen „keine/mild“ (Gruppe 1) und „moderat/schwer“ (Gruppe 2), auf die die Untersuchungen zu den Spender- und Empfängereigenschaften sowie die Frühphase nach Transplantation und das 1-Jahres Follow-up zurückzuführen sind, bleiben unverändert bestehen.

Zwischen den beiden Gruppen zeigte sich weder ein Unterschied hinsichtlich der Altersstruktur noch hinsichtlich der Häufigkeit einer akuten Nierenschädigung zum Zeitpunkt der Explantation. Bei 75 % bzw. 78 % lag zum Zeitpunkt der Transplantation keine akute Nierenschädigung vor. Die kardiovaskulären Risikofaktoren (arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus und eine positive

Raucheranamnese) zeigten, wie auch die Todesursache, keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 19: Spendereigenschaften ≥ 65 J. - Arteriosklerose; IQA, Interquartilsabstand; BMI, Body Mass Index

| Charakteristika | Arteriosklerose | | P-Wert |
|------------------------------|----------------------|--------------------------|--------|
| | keine/mild (n=24) | moderat/schwer (n=28) | |
| Alter (Jahren), Median (IQA) | 70 (68, 74.5) | 71 (67, 75.5) | 0.9 |
| Männliches Geschlecht | 38% | 50% | 0.4 |
| Blutgruppe | | | 0.9 |
| 0 | 38% | 43% | |
| A | 46% | 43% | |
| B | 13% | 14% | |
| AB | 4% | 0% | |
| BMI, Median (IQA) | 24.6 (23.3, 28.1) | 26.6 (25.3, 27.7) | 0.1 |
| Todesursache | | | 0.1 |
| Zerebraler Infarkt | 4% | 14% | |
| Zerebrale Blutung | 63% | 57% | |
| Trauma | 29% | 11% | |
| Andere | 4% | 18% | |
| Reanimation | 9% | 20% | 0.4 |
| Multiorgandonor | 100% | 89% | 0.2 |
| Arterieller Hypertonus | 68% | 67% | 1 |
| Diabetes mellitus | 18% | 22% | 1 |
| Rauchen | 14% | 29% | 0.3 |
| Akute Nierenschädigung | | | 0.6 |
| Kein | 75% | 78% | |
| Stadium I | 13% | 15% | |
| Stadium II | 4% | 7% | |
| Stadium III | 8% | 0% | |

Tabelle 20: Empfängereigenschaften ≥ 65 J. - Arteriosklerose; IQA, Interquartilsabstand; ADPKD, autosomal-dominante polyzystische Nierenerkrankung; PRA, Panel-reaktive Antikörper; STD, Standardabweichung

| Charakteristika | Arteriosklerose | | P-Wert |
|-------------------------------------|----------------------|--------------------------|--------|
| | keine/mild (n=29) | moderat/schwer (n=35) | |
| Alter (Jahren), Median (IQA) | 67 (65, 71) | 68 (65, 70) | 0.9 |
| Männliches Geschlecht | 72% | 77% | 0.8 |
| Blutgruppe | | | 0.8 |
| 0 | 35% | 40% | |
| A | 52% | 46% | |
| B | 10% | 14% | |
| AB | 3% | 0% | |
| BMI, Median (IQA) | 25.4 (23.7, 29) | 24.8 (23, 28.4) | 0.98 |
| Dialysezeit (Monate), Median (IQA) | 58 (30, 72) | 45 (33.5, 70) | 0.9 |
| Dialysemodalität | | | 1 |
| Hämodialyse | 90% | 89 % | |
| Peritonealdialyse | 10% | 11% | |
| Renale Grunderkrankung | | | 0.2 |
| Diabetische Nephropathie | 14% | 3% | |
| Hypertensive Nephropathie | 3% | 9% | |
| ADPKD | 14% | 29% | |
| IgA-Nephropathie | 7% | 17% | |
| Andere | 28% | 14% | |
| Unbekannt | 35% | 29% | |
| Höchster PRA | | | 0.4 |
| 0% | 72% | 86% | |
| $\leq 20\%$ | 7% | 6% | |
| $> 20\%$ | 21% | 9% | |
| Retransplantationen, Median (IQA) | 17% | 6% | 0.2 |
| Kaltischämie-Zeit (h), Median (IQA) | 12.3 (10.1, 16) | 13.7 (10.6,17.4) | 0.3 |

In Tabelle 21 sind die Ergebnisse des unmittelbaren und langfristigen Verlaufs nach Transplantation dargestellt.

In Gruppe 2 zeigte sich eine statistisch signifikant höhere Anzahl an Patienten mit einer verzögerten Funktionsaufnahme des Transplantats. Bei einer verzögerten Funktionsaufnahme zeigte sich ein signifikanter Unterschied beider Vergleichsgruppen (Gruppe 1: 14% vs. Gruppe 2: 40%; $p=0.04$).

Im kurzfristigen Verlauf 3 Monate nach Transplantation waren die Serumkreatininwerte in Gruppe 2 signifikant höher als in Gruppe 1 (Gruppe 1: 1.8 vs. Gruppe 2: 2.3 mg/dl; p=0.007). 12 Monate nach Nierentransplantation war dieser Unterschied nicht mehr signifikant. Weiterhin gab es keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Patienten- (Gruppe 1: 90% vs. Gruppe 2: 89%; p=0.9) sowie Transplantatüberlebens (Gruppe1: 72% vs. Gruppe2: 77%; p=0.7).

Tabelle 21: Unmittelbare und langfristige Verlaufparameter ≥ 65 J. - Arteriosklerose; IQA, Interquartilsabstand

| Charakteristika | Arteriosklerose | | P-Wert |
|---|----------------------|--------------------------|--------|
| | keine/mild (n=29) | moderat/schwer (n=35) | |
| Direkte Funktionsaufnahme | 66% | 43% | 0.1 |
| Verzögerte Funktionsaufnahme | 14% | 40% | 0.04 |
| Keine Funktionsaufnahme | 21% | 17% | 0.96 |
| Krankenhausliegezeit (Tage), Median (IQA) | 22 (15, 24) | 23 (18.5, 36) | 0.1 |
| Kreatininwert (mg/dl), Median (IQA) | | | |
| Entlassung | 1.9 (1.6, 2.2) | 2.1 (1.5, 2.8) | 0.3 |
| 3 Monate | 1.8 (1.4, 2.2) | 2.3 (1.8, 2.8) | 0.007 |
| 1 Jahr | 1.7 (1.5, 2.1) | 2.0 (1.7, 2.5) | 0.07 |
| Patientenüberleben | | | |
| 1 Jahr | 90% | 89% | 0.9 |
| Transplantatüberleben | | | |
| 1 Jahr | 72% | 77% | 0.7 |
| Death-censored | | | |
| Transplantatüberleben | | | |
| 1 Jahr | 79% | 83% | 0.7 |
| Rejektionen im 1. Jahr | | | 0.1 |
| Nein | 79% | 58% | |
| Ja | 21% | 42% | |

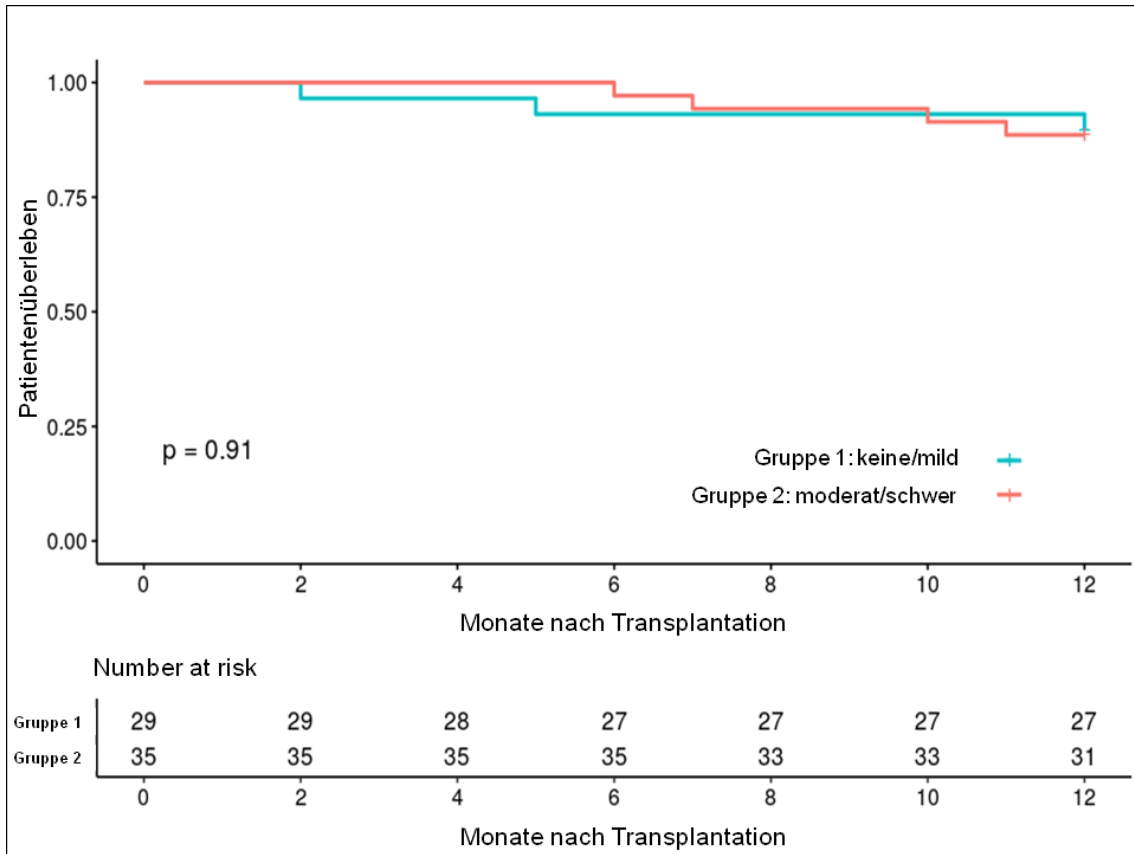


Abbildung 10: Patientenüberleben Spender ≥ 65 J. - Arteriosklerose

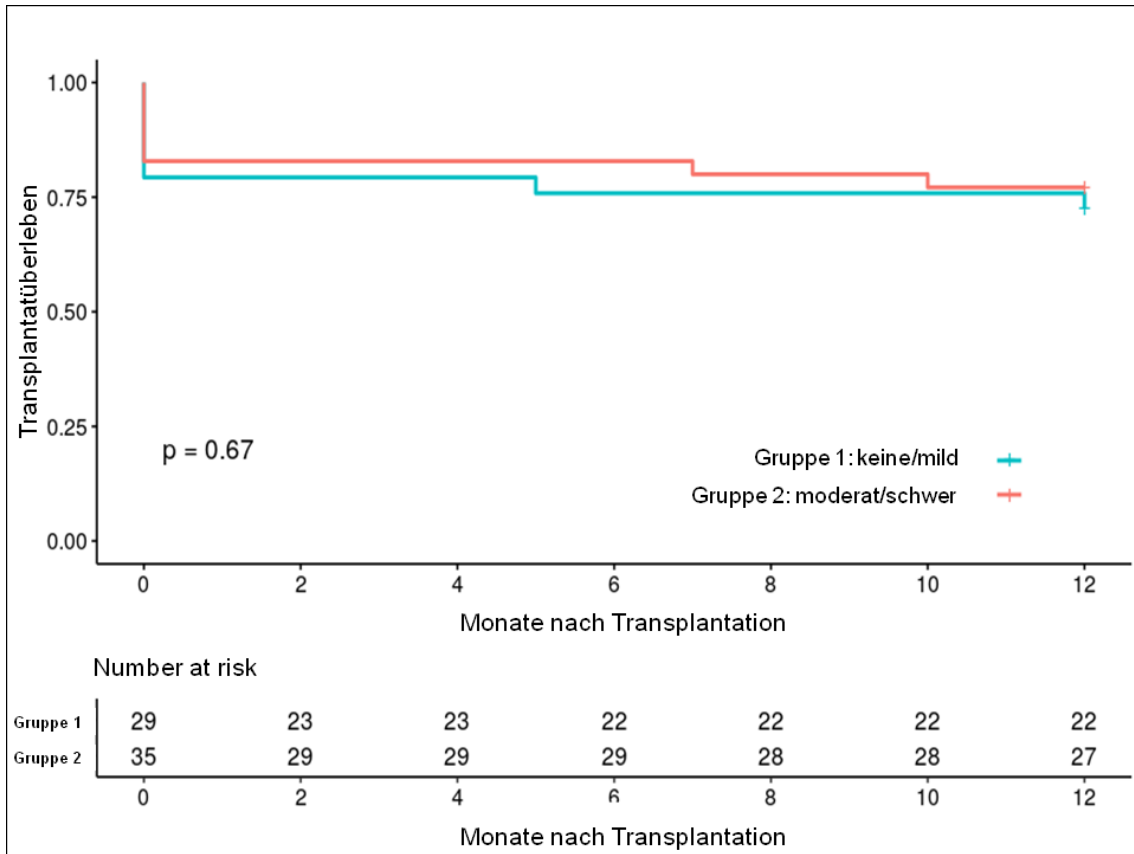


Abbildung 11: Transplantatüberleben Spender ≥ 65 J. - Arteriosklerose

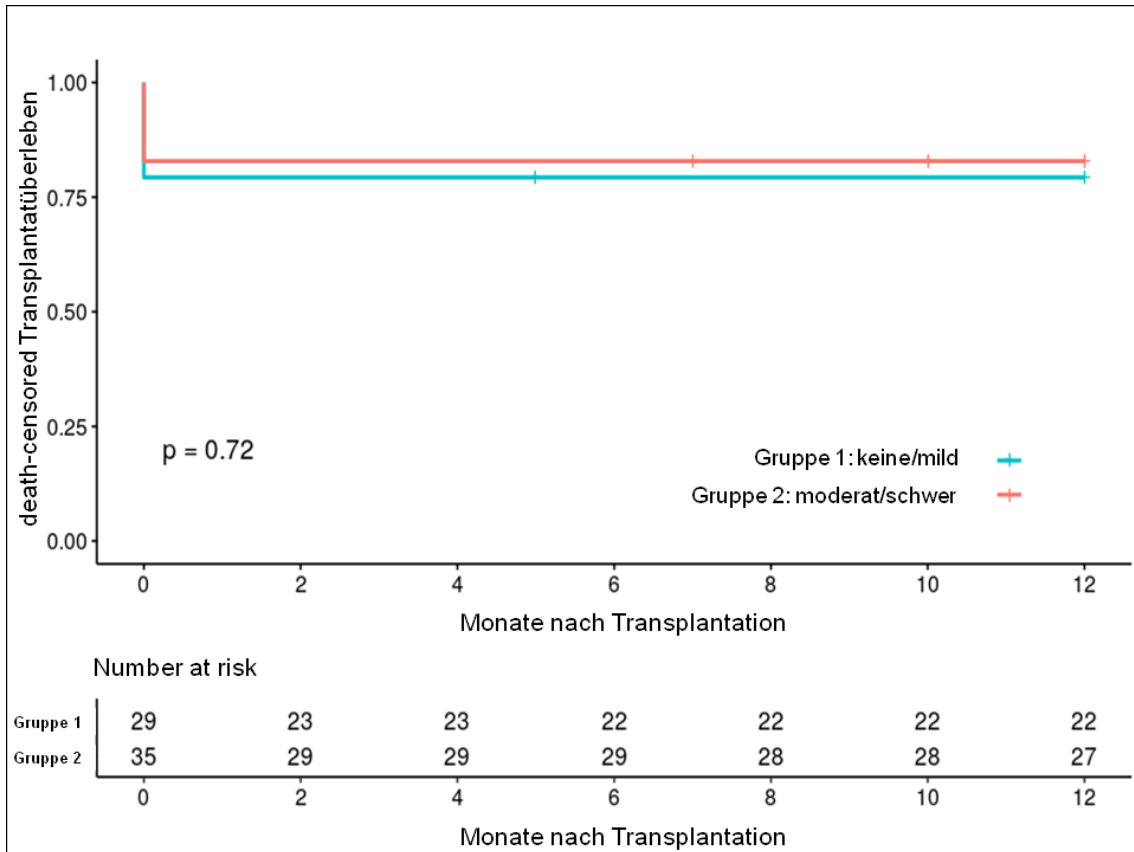


Abbildung 12: death-censored Transplantatüberleben Spender ≥ 65 J. - Arteriosklerose

Auch beim death-censored Transplantatüberleben zeigte sich bei den Vergleichsgruppen kein signifikanter Unterschied ($p=0.72$) (siehe Abbildung 12).

4 Diskussion

Die Nierentransplantation stellt die Therapie der Wahl für Patienten mit einer terminalen Nierenerkrankung dar (Wiebe et al., 2011). Das Langzeit-Transplantatüberleben einer Verstorbenenspende in Europa betrug in einem transatlantischen Vergleich nach 5 Jahren 77% und nach 10 Jahren 57% (Gondos et al., 2013). In Bezug auf einen möglichen Transplantatverlust innerhalb des ersten Jahres haben Foroutan et al. ein erhöhtes Spender- und Empfängeralter, die ECDs und eine steigende Anzahl an HLA-Mismatches als relevante Risikofaktoren identifiziert. Das Geschlecht des Spenders, der Spender-BMI, die Wartezeit, eine Raucheranamnese und das Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung spielen dabei eine weniger bedeutende Rolle (Foroutan et al., 2019).

Bisher gibt es nur eine wissenschaftliche Arbeit, die sich damit beschäftigt hat ob die makroskopische Einschätzung eines Spenderorgans durch den explantierenden Chirurgen einen Einfluss auf die spätere Funktion des Transplantats haben könnte (Keijbeck et al., 2020).

In unserer Arbeit wurde an einem Kollektiv von Patienten nach Verstorbenennieren-Transplantationen retrospektiv untersucht, ob das Vorhandensein einer makroskopischen Arteriosklerose (AS) und die Einschätzung der makroskopischen Organqualität (OQ) eine Auswirkung auf die Funktion des Transplantats im kurz- und langfristigen Verlauf hat.

An dem hier vorliegenden Patientenkollektiv konnte gezeigt werden, dass bei einer „moderaten/schweren“ AS nach drei („keine/mild“ AS=1.5mg/dl vs. „moderat/schwer“ AS=1.9mg/dl; $p<0.001$) und nach 12 Monaten („keine/mild“ AS=1.5mg/dl vs. „moderat/schwer“ AS=1.8mg/dl; $p<0.001$) eine signifikant schlechtere Transplantatfunktion vorliegt, verglichen mit Patienten, bei denen an der Spenderniere „keine“ oder eine „milde“ AS nachweisbar war. Eine verzögerte Funktionsaufnahme (DGF) („keine/mild“ AS=33% vs. „moderat/schwer“ AS=42%; $p=0.4$) oder primär fehlende („keine/mild“ AS=9% vs. „moderat/schwer“ AS=13%; $p=0.6$) Funktionsaufnahme (PNF) des Transplantats war in der Gruppe mit „moderater/schwerer“ AS häufiger, jedoch ohne statistische Signifikanz.

Weltweit sind DGF-Raten des Transplantats zwischen 5% und 50% beschrieben (Yarlagadda et al., 2009, Perico et al., 2004, Ojo et al., 1997, Koning et al., 1995). Diese große Spannweite lässt sich unter anderem durch unterschiedliche Definitionen der DGF erklären (Mallon et al., 2013). Am häufigsten wird dabei eine DGF als Notwendigkeit von mindestens einer Dialyse innerhalb der ersten 7 Tage nach Transplantation definiert (Siedlecki et al., 2011, Yarlagadda et al., 2008). Diese Definition wurde auch in dieser Arbeit angewandt. Die Arbeitsgruppe um Irish et al. hatte bereits im Jahr 2010 mithilfe einer multivariaten logistischen Regressionsanalyse von 24.337 Patienten ein Modell entwickelt, das zum Zeitpunkt der Transplantation eine Vorhersage über das Auftreten einer DGF trifft. Die am stärksten mit einer DGF assoziierten Risikofaktoren waren dabei die kalte Ischämiezeit, die Nierenfunktion des Spenders (bemessen am Serumkreatinin-Wert zum Zeitpunkt der Explantation), der BMI des Empfängers und das Spenderalter (≥ 16 Jahre). Weitere relevante Risikofaktoren waren unter anderem die Dialysedauer und ein Diabetes mellitus des Empfängers, HLA-Mismatches sowie ein arterieller Hypertonus und die zugrundeliegende Todesursache des Spenders (Irish et al., 2010).

Weiterhin kam es, auf das Gesamtkollektiv bezogen, in der Vergleichsgruppe mit „moderater/schwerer“ AS bei 38% der Patienten zu bioptisch gesicherten Rejektionen („keine/mild“ AS=20% vs. „moderat/schwer“ AS=38%; $p=0.02$). Der Altersmedian dieser Vergleichsgruppe lag jedoch sowohl bei den Spendern als auch bei den Empfängern bei 65 Jahren. Die Rejektionsrate entspricht somit den in der Literatur vorbeschriebenen Raten (Jacobi et al., 2016). Jacobi et al. detektierten in einer retrospektiven Untersuchung zum ESP, bei dem sowohl die Spender als auch die Empfänger ohnehin mindestens 65 Jahre alt sein müssen, eine vergleichbar hohe Rejektionsrate von 33% innerhalb des ersten Jahres.

Das 1-Jahres Patienten-, Transplantat- und death-censored Transplantatüberleben lag jeweils bei 92%, 81% und 85% und entspricht somit den in der Literatur beschriebenen Überlebensraten. Das Patientenüberleben im ersten Jahr lag bei 80–90%, das Transplantatüberleben bei 85–90% (Jacobi et

al., 2016, Frei et al., 2008, Chavalitdhamrong et al., 2008, Fabrizii et al., 2005, Foss et al., 2009, Giessing et al., 2004, Bentas et al., 2008).

Zusammenfassend lässt sich bei Spenderorganen mit einer „moderaten/schweren“ AS drei und 12 Monate nach Transplantation eine signifikant schlechtere Transplantatfunktion feststellen. Diese Patienten waren aber auch im medianen Altersschnitt rund 10 Jahre älter als die Patienten ihrer Vergleichsgruppe. Das Spender- und Empfängeralter stellt einerseits einen Risikofaktor für das Outcome nach Transplantation dar, andererseits gilt das Alter selbst als etablierter, relevanter Risikofaktor für die Genese der Arteriosklerose (Rafieian-Kopaei et al., 2014, Foroutan et al., 2019, Irish et al., 2010). Aus diesem Grund wurde eine weitere Analyse durchgeführt, bei der das Spenderalter ≥ 65 Jahren lag.

Bei diesem Patientenkollektiv konnte bei „moderater/schwerer“ AS nach drei Monaten weiterhin eine signifikant schlechtere Transplantatfunktion gezeigt werden („keine/mild“ AS=1.8mg/dl vs. „moderat/schwer“ AS=2.3mg/dl; $p=0.007$). Im längerfristigen Verlauf nach Transplantation zeigte sich ebenfalls eine schlechtere Transplantatfunktion in der Gruppe mit „moderater/schwerer“ AS, jedoch wurde das statistische Signifikanzniveau nicht erreicht („keine/mild“ AS=1.7mg/dl vs. „moderat/schwer“ AS=2.0mg/dl; $p=0.07$). Zusätzlich zeigte sich, im Gegensatz zum Gesamtkollektiv, ein deutlich häufigeres Auftreten einer DGF in der „moderaten/schweren“ AS-Gruppe („keine/mild“ AS=14% vs. „moderat/schwer“ AS=40%; $p=0.04$). In der Literatur wird als bedeutender, unabhängiger Risikofaktor für eine DGF, wie bereits oben erwähnt, vor allem die kalte Ischämiezeit beschrieben (Ojo et al., 1997, Kayler et al., 2011). Hier wiesen die Vergleichsgruppen keine signifikanten Unterschiede auf („keine/mild“ AS=12.3 Stunden vs. „moderat/schwer“ AS=13.7 Stunden; $p=0.3$). Das Spenderalter war, ebenso wie der BMI, nicht unterschiedlich. Weiterhin zeigte sich zwischen beiden Gruppen kein Unterschied, was die Anzahl der Spender mit akuter Nierenschädigung angeht. Das Patienten- und Transplantatüberleben betrug bei „moderater/schwerer“ AS in dieser Studie nach einem Jahr 89% bzw. 77%. Kayler et al. geben im Vergleich Überlebensraten mit 87% bzw. 71% bei

Patienten an, die ein Spenderorgan mit histologisch nachgewiesener, moderater AS implantiert bekamen (Kayler et al., 2008).

Aus den Ergebnissen lässt sich somit schlussfolgern, dass diese nicht alleine durch das unterschiedliche Spenderalter bedingt sind.

Hinsichtlich der kardiovaskulären Risikofaktoren wie arteriellem Hypertonus, Diabetes mellitus und einer positiven Raucheranamnese ergaben sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen. Das Vorliegen einer AS kann also nicht nur anhand definierter Risikofaktoren vorhergesagt, sondern muss durch die makroskopische Einschätzung des Explanteurs beurteilt werden.

In der kürzlich veröffentlichten Arbeit von Keijbeck et al. wurden mithilfe eines multizentrischen Ansatzes alle Verstorbenen in den Niederlanden im Zeitraum der Jahre 2000-2015 untersucht. Es handelte sich um insgesamt 3505 transplantierte Verstorbenen, zu denen sich bei 2610 Organen Angaben zur makroskopischen Arteriosklerose fanden. Diese wurde wie in der hier vorliegenden Studie in vier Schweregrade unterteilt (keine, mild, moderat und massiv). Die Arbeitsgruppe konnte zeigen, dass die makroskopische Arteriosklerose unabhängig mit dem Verwurf potentieller Spenderorgane assoziiert war. Hingegen konnte keine Assoziation zwischen den Schweregraden einer makroskopischen Arteriosklerose und einer DGF, der glomerulären Filtrationsrate und dem Langzeit-Transplantatüberleben gezeigt werden. Darüber hinaus stellte sich keine Korrelation zwischen einer makroskopischen und mikroskopischen Arteriosklerose heraus. Sie begründen ihre Ergebnisse zum einen durch eine Aortenpatch bedingte Überschätzung des makroskopischen Arteriosklerose-Schweregrads und zum anderen durch eine Verzerrung, die durch die Tatsache zustande kommt, dass unvermeidlich Transplantate verworfen werden müssen (Keijbeck et al., 2020).

Die Diskrepanz zu den hier vorliegenden Ergebnissen, insbesondere in Bezug auf die Transplantatfunktion und das Auftreten einer DGF lässt sich am ehesten durch die Subjektivität der Erhebung der makroskopischen AS durch den explantierenden Chirurgen erklären. Darüber hinaus stellen sich die geringe

Fallzahl, der kurze Beobachtungszeitraum und die Tatsache, dass es sich um eine single-center Studie gehandelt hat, als weitere Limitationen heraus.

Um den Entscheidungsprozess, die Annahme oder Ablehnung eines Spenderorgans betreffend, zu erleichtern und das Angebot geeigneter Verstorbennieren zu erhöhen, wurden in der Vergangenheit verschiedene Scores entwickelt. Hierzu zählt beispielsweise der von Rao et al. eingeführte Kidney Donor Risk Index (KDRI). Die Daten wurden aus dem Scientific Registry of Transplant Recipients erhoben. Die endgültige Studienpopulation umfasste 69.440 Empfänger (Alter >18 Jahre), die zwischen 1995 und 2005 transplantiert wurden. Es handelte sich ausschließlich um sowohl Erst- als auch Einzel-Organtransplantationen. Sie entwickelten mithilfe von Spender- und Transplantatfaktoren einen Risiko-Index für Verstorbennieren, damit das Risiko eines potentiellen Transplantatversagens beurteilt werden konnte. Das Transplantatversagen selbst wurde als Rückkehr zur Dialyse, Re-Transplantation oder Tod eines Empfängers definiert. Der KDRI ist eine Einschätzung des relativen Risikos des Nierentransplantatversagens eines bestimmten Verstorbennieren-Spenders verglichen mit dem eines Referenzspenders. Niedrigere KDRI-Werte gehen dabei mit einer erhöhten Spenderqualität und Transplantatlebensdauer einher (Rao et al., 2009).

Tabelle 22: Spender- und Transplantatfaktoren des KDRI

| | |
|-------------------------|---------------------------|
| - Alter | - Spende nach Herztod |
| - Herkunft | - HCV-Status |
| - Arterielle Hypertonie | - HLA-B Mismatch |
| - Diabetes mellitus | - HLA-DR Mismatch |
| - Serumkreatinin | - Kalt-Ischämiezeit |
| - Todesursache | - En bloc Transplantation |
| - Größe | - Duale Transplantation |
| - Gewicht | |

Tabelle 23: KDRI und 5-Jahres Transplantatüberleben

| Spendernieren Risiko-Index (KDRI) | 5-Jahres Transplantatüberleben |
|-----------------------------------|--------------------------------|
| ▪ 0,45 - < 0,79 | ▪ 82 % |
| ▪ 0,79 - < 0,96 | ▪ 79 % |
| ▪ 0,96 - < 1,15 | ▪ 75 % |
| ▪ 1,15 - < 1,45 | ▪ 66 % |
| ▪ $\geq 1,45$ | ▪ 63 % |

Auf rein histologischer Ebene stehen der Pirani/Remuzzi- und MAPI-Score zur Verfügung, die jedoch beide eine Nullbiopsie (zum Zeitpunkt der Transplantation) voraussetzen. Remuzzi et al. haben anhand bioptisch gewonnener Erkenntnisse von Spendernieren ein Biopsie-Protokoll erstellt. Sie unterschieden zwischen glomerulärer Sklerose, tubulärer Atrophie, interstitieller Fibrose sowie arterieller und arteriolärer Gefäßlumeneinengung. Jeder dieser Pathologien wurde in vier aufsteigende Schweregrade von 0 – 3 eingeteilt, die gleichzeitig auch als Punkte gezählt wurden. Aus der Gesamtsumme der Punkte ergab sich das endgültige Ergebnis. Insbesondere dann, wenn der Score bei marginalen oder alten Spendern Anwendung fand, zeigte sich ein besseres Outcome im Vergleich zu denen ohne entsprechende Nullbiopsien (Remuzzi et al., 1999, Remuzzi et al., 2006).

Tabelle 24: Pirani/Remuzzi-Score

| | |
|-------------------|------------------------------------|
| ▪ 0 – 3 „mild“ | OK für Einzelnierttransplantation |
| ▪ 4 – 6 „moderat“ | OK für Doppelnierentransplantation |
| ▪ 7 – 12 „schwer“ | Sollte nicht transplantiert werden |

Munivenkatappa et al. haben insgesamt 371 Nullbiopsien analysiert. Folgende bioptische Ergebnisse wurden in den endgültigen Score mit aufgenommen: Arteriöläre Hyalinose (=4 Punkte), periglomeruläre Fibrose (=4 Punkte), narbige Veränderungen (=3 Punkte), glomeruläre Sklerose >15% (=2 Punkte) und Wand-/Lumenverhältnis interlobulärer Arterien ≥ 0.5 (=2 Punkte). Aus der Gesamtsumme ergibt sich dann eine dreistufige Risikoeinteilung. Im Rahmen

einer Modellvalidierung konnten sie zeigen, dass der MAPI-Score signifikant mit dem Risiko eines Transplantatversagens assoziiert ist und dass das relative Risiko innerhalb des Scores um 21% für jeden weiteren Punkt ansteigt (Munivenkatappa et al., 2008).

Tabelle 25: MAPI-Score und 5-Jahres Transplantatüberleben

| |
|---|
| ≤ 7 Punkte (Niedrig-Risiko Gruppe) |
| • Transplantat-Überleben nach 5 Jahren 90 % |
| 8 – 10 Punkte (Mäßig-Risiko Gruppe) |
| • Transplantat-Überleben nach 5 Jahren 63 % |
| 12 – 15 Punkte (Hoch-Risiko Gruppe) |
| • Transplantat-Überleben nach 5 Jahren 53 % |

Anglicheau et al. entwickelten einen Score, der sowohl klinische als auch histopathologische Parameter eines Spenders beziehungsweise einer Verstorbenen berücksichtigt. Die histopathologischen Erkenntnisse wurden durch Nullbiopsien gewonnen. Anhand multivariater Analysen wurden drei unterschiedliche Kombinationsmodelle in Bezug auf die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate ein Jahr nach Transplantation untersucht. Den höchsten prädiktiven Wert hatte dabei die Kombination aus dem Serumkreatinin-Level ($\geq 150 \mu\text{mol/L}$ oder $< 150 \mu\text{mol/L}$), vorbekannter Hypertonie und Glomerulosklerose ($\geq 10\%$ oder $< 10\%$) (Anglicheau et al., 2008).

Neben der bioptischen Beurteilung einer potentiellen Glomerulosklerose oder interstitiellen Fibrose, lassen Biopsieergebnisse auch Rückschlüsse auf das Vorliegen chronischer Gefäßveränderungen zu. So konnte gezeigt werden, dass diese drei Parameter mit einem schlechteren Transplantat-Outcome assoziiert sind (Remuzzi et al., 2006, Remuzzi et al., 1999, Anglicheau et al., 2008, Munivenkatappa et al., 2008, Karpinski et al., 1999, Cockfield et al., 2010). Kayler et al. konnten zeigen, dass eine bioptisch nachgewiesene moderate AS, definiert als Lumeneinengung $\geq 25\%$, ein unabhängiger Risikofaktor für ein schlechteres Transplantatüberleben nach Transplantation ist (Kayler et al., 2008). Des

Weiteren ging eine ausgeprägte Lumeneinengung nahezu obligatorisch mit einer DGF des Spenderorgans einher. Karpinski et al. wiesen bei einer Arterienwanddicke $\geq 50\%$ des Lumendurchmessers eine DGF-Inzidenz von 100% nach (Kayler et al., 2008, Karpinski et al., 1999). Dem hingegen beobachteten Sofue et al. keinen Einfluss einer bestehenden Arteriosklerose in Bezug auf das Transplantat- und Patientenüberleben bei Patienten nach Lebendspende. Empfänger einer Spenderniere mit Nachweis einer arteriosklerotischen Gefäßerkrankung wiesen nach einem und drei Jahren aber eine schlechtere Transplantatfunktion auf. Mithilfe einer multivariaten Analyse stellten sie eine Intima-Verdickung als Prädiktor für eine verringerte 1-Jahres Transplantatfunktion heraus (Sofue et al., 2012).

Es wird deutlich, dass die makroskopische Einschätzung einer Spendernieren-AS in der Literatur bisher kaum Beachtung gefunden hat. Es finden sich, wie soeben dargestellt, vornehmlich Studien, die sich auf durch Nullbiopsien erhobene histologische Befunde stützen. Die Datenlage lässt vermuten, dass signifikante Lumeneinengungen der Arterien Auswirkungen auf das Transplantatüberleben, die unmittelbare Funktionsaufnahme und die Transplantatfunktion haben.

Die Scores (KDRI, Remuzzi-, MAPI-Score), die zur Einschätzung einer Verstorbeneniere herangezogen werden können, basieren in der Regel auf mehr als einer klinischen oder histologischen Variablen. Ein direkter Vergleich mit dem Parameter „makroskopische AS“ fällt daher schwer. Darüber hinaus ist die Evaluation eines Scores zum Teil auch mit einem hohen, zeitlichen Aufwand verbunden. So können Transplantatbiopsien in Deutschland nur an wenigen pathologischen Zentren histologisch aufgearbeitet werden.

Auch bei nicht-transplantierten Patienten finden sich Hinweise darauf, dass eine makroskopische Arteriosklerose der Nierenarterie die Nierenfunktion beeinträchtigen kann. Verschiedene Studien haben gezeigt, dass das Vorhandensein einer Nierenarterien-AS mit einer Verschlechterung einer

bestehenden chronischen Nierenerkrankung und mit Mikroalbuminurie assoziiert ist (Chiu et al., 2010, Vashishtha et al., 2017, Roseman et al., 2014).

Die makroskopische AS ist für den explantierenden Chirurgen ein greifbarer Begriff. Das Vorliegen und der Schweregrad kann nach Explantation auf dem KOR dokumentiert werden. Die Beurteilung bietet eine direkte Bewertung der Bedingungen in situ und ist ohne Zeitverzögerung einfach zu erhalten. Jegliche Art der Verkalkung oder Ablagerung im Bereich der Intima der Nierenarterie oder im Bereich des Aortenpatches, der bei der überwiegenden Zahl der Verstorbenen vorkommt, kann als mehr oder weniger schwerwiegender Grad einer AS eingeschätzt werden. Wenn offensichtlich keine Intima-Läsion erkennbar ist, dann liegt auch keine AS vor. Doch sobald weißlich-gelbliche, kalkartige Läsionen im Sinne einer Gefäßablagerung vorzufinden sind, stellt sich die Frage, ab wann es sich um eine „milde“, „moderate“ oder „schwere“ Form handelt. Die Unterscheidung der Schweregrade der AS ist in erster Linie eine rein subjektive Einschätzung des Explantationschirurgen. Es gibt keine klare Definition in welcher Ausprägung die AS vorliegen muss, um als „mild“ oder „schwer“ eingestuft zu werden. Die Beurteilung ist dabei sehr stark von der Erfahrung des Explanteurs abhängig. Darüber hinaus stellt sich die Frage, welcher Gefäßabschnitt maßgeblich zu der Einschätzung beigetragen hat. Dabei liegt das Hauptaugenmerk auf dem Aortenpatch, der makroskopisch gut zu beurteilen ist. Von der Nierenarterie selbst lässt sich nur der Anfangsbereich des Lumens, also der Einmündungsbereich der Nierenarterie in die Aorta beurteilen. Eine exakte, hilusnahe Beurteilung des Lumens bzw. der Intima der Nierenarterie ließe sich nur durch eine traumatische Eröffnung erreichen und ist somit ausgeschlossen. Mithilfe manueller Palpation der Nierenarterie in Richtung des Hilus lassen sich zusätzlich Rückschlüsse auf den Härtegrad der Gefäßwand und somit das Vorliegen einer potentiellen AS ziehen.

Bei den insgesamt 410 retrospektiv untersuchten Spenderorganen fanden sich im Rahmen der Auswertung zu 161 Organen Angaben zur AS. Warum bei den übrigen 249 Organen keine Angaben gemacht wurden, konnte nicht geklärt werden. Dies kann zum einen dem zeitlichen Druck im Rahmen einer

Explantation geschuldet sein, zum anderen auch der Unkenntnis sowohl über die Möglichkeit einer solchen Angabe als auch über ihre potentielle klinische Relevanz. Eine durchgehend einheitliche Kategorisierung lag nicht vor. Semantische Bezeichnungen wie beispielsweise „kaum“, „leicht“ oder „gering“ wurden der Kategorie „mild“ subsumiert. In gleicher Weise wurde bei der Kategorie „moderat“ und „schwer“ vorgegangen.

Auf dem nun im März 2020 aktualisierten KOR wird der Begriff der AS explizit aufgeführt. So wird diese Angabemöglichkeit optisch sichtbar und der Explanteur hierfür sensibilisiert. Per Kreuzmarkierung kann „keine“, eine „moderate“ und eine „massive“ AS angegeben werden. Die Subjektivität kann hierdurch zumindest zu einem geringen Grad reduziert werden. Die Chirurgen sollten angehalten werden die Angaben zu tätigen. Nur mithilfe entsprechender Fallzahlen und mit einem multizentrischen Studienansatz lassen sich hierzu fundierte Studien durchführen, um eine mögliche klinische Relevanz herausstellen zu können.

Zusammenfassend sollte die Beurteilung einer makroskopischen AS als nützliche Ergänzung zu den bisherigen Instrumenten und etablierten Risikofaktoren angesehen werden.

Im Rahmen der Auswertung der makroskopischen Einschätzung der OQ ergaben sich keine Unterschiede hinsichtlich des Transplantatüberlebens zwischen den beiden Vergleichsgruppen „gut“ und „akzeptabel/schlecht“. Es fällt auf, dass der Großteil der Spenderorgane von den Chirurgen als „gut“ bewertet wurde. 93% der Empfänger „guter“ Organe wiesen entweder eine sofortige (56%) oder zumindest verzögerte (37%) Funktionsaufnahme auf. Das death-censored Transplantatüberleben lag in dieser Gruppe nach einem Jahr bei 91%.

Insgesamt hat sich eine einheitliche, dreigliedrige Kategorisierung der explantierenden Chirurgen konsequent durchgezogen. Es drängt sich die Frage auf, anhand welcher Kriterien die Organe tatsächlich beurteilt wurden. Auf eine intrakorporale Präparation der Nieren wird in der Regel verzichtet. Die Nieren werden mitsamt der perirenenalen Fettkapsel entnommen. Ohne extrakorporale Eröffnung oder Entfernung der Fettkapsel lassen sich lediglich der Ureter und

leidlich die entsprechende Gefäßversorgung makroskopisch beurteilen. Beide anatomischen Strukturen werden jedoch gesondert auf dem KOR abgefragt. Für eine adäquate, makroskopische Organbeurteilung muss also zumindest ein Teil der Fettkapsel entfernt werden. Nur so lassen sich Rückschlüsse auf die tatsächliche Organgröße, die Organfarbe, die haptische Konsistenz, Deformitäten, Vernarbungen, das Vorhandensein von Zysten oder Tumoren und sonstigen Veränderungen ziehen. In der Praxis zeigt sich jedoch, dass dies nicht immer der Fall ist. So kommt es durchaus vor, dass erst der Transplantationschirurg mit der groben Freipräparation der Spenderniere beginnt und den ersten makroskopischen Eindruck des Spenderorgans gewinnt. Aus diesem Grund müssen die Angaben zur OQ kritisch hinterfragt werden. Es liegt nahe, dass ein erfahrener Explantationschirurg Spenderorgane mit einer anderen Sicherheit einzuschätzen vermag als ein Kollege, der noch keine vergleichbare Anzahl an Organentnahmen vorzuweisen hat. Die Einschätzung der OQ muss daher als Ergebnis einer groborientierenden, subjektiven Wahrnehmung angesehen werden. Inwiefern sich diese unbewusst durch positiv beeinflussende Begleitumstände wie beispielsweise eine komplikationslose Entnahme oder durch das Vorhandensein eines intakten Gefäßstatus beeinflussen lässt, kann dabei nicht genau differenziert werden. Weitere Untersuchungen, insbesondere ein Vergleich mit den Angaben des Transplantationschirurgen, der seine Einschätzungen auf der so genannten „Quality Form“ der DSO festhält, sind daher zwingend notwendig. In Zukunft gilt es zu evaluieren, ob und inwieweit sich die Einschätzungen zur OQ durch den Ex- und Implanteur unterscheiden. Ein Blick in das Gebiet der Lebertransplantation zeigt, dass die allgemeine Beurteilung der Organe durch Chirurgen eine hohe Variabilität aufweist (Imber et al., 2002).

5 Zusammenfassung

Die Nierentransplantation stellt für Patienten mit terminaler Nierenerkrankung die Therapie der Wahl dar. Allerdings gibt es nach wie vor einen bedeutenden Mangel an Organen. Die Anzahl verfügbarer Spender wurde in der Vergangenheit daher bereits durch die Vergrößerung des Spenderpools durch „erweiterte Spenderkriterien“ erhöht. Es zeigt sich auch ein klarer Trend, dass zunehmend sogenannte marginale Organe älterer Menschen mit erweiterten Spenderkriterien transplantiert werden. Um die Organqualität einzuschätzen, wurden verschiedene Scores etabliert, die dazu beitragen sollen die Qualität der Organe abzuschätzen. Die makroskopische Beurteilung der Verstorbeneniere zum Zeitpunkt der Entnahme durch den Explanteur und der Einfluss auf das Transplantatoutcome haben bisher kaum Beachtung gefunden.

Für die vorliegende Dissertation wurden alle Verstorbenenieren-Transplantationen (n=410), welche im Zeitraum März 2008 bis März 2018 am Klinikum Stuttgart durchgeführt wurden, retrospektiv untersucht. Der Fokus der Arbeit lag dabei insbesondere auf den Angaben des Explanteurs hinsichtlich der makroskopischen OQ und AS. Darüber hinaus wurden Spender- und Empfängereigenschaften sowie die Funktionsparameter des Transplantats in der Frühphase nach Transplantation und im 1-Jahres Follow-up erhoben.

Am Gesamtkollektiv konnte gezeigt werden, dass bei einer „moderaten/schweren“ AS nach drei und nach 12 Monaten eine signifikant schlechtere Transplantatfunktion vorliegt. Das Kollektiv der ≥ 65 Jahre alten Spender wies nach drei Monaten weiterhin eine signifikant schlechtere Transplantatfunktion auf. Dieser Trend blieb auch nach einem Jahr bestehen. Zusätzlich zeigte sich, anders als beim Gesamtkollektiv, ein statistisch häufigeres Auftreten einer verzögerten Funktionsaufnahme in der „moderaten/schweren“ AS-Gruppe (14% vs. 40%; $p=0.04$).

Die klinisch/histologischen Scores, die zur Einschätzung der Qualität einer Verstorbeneniere bisher herangezogen werden können, basieren in der Regel auf mehr als einer klinischen oder histologischen Variablen. Ein direkter Vergleich der einzelnen Parameter mit dem makroskopischen Phänotyp bzw. dem Ausmaß der Arteriosklerose fällt daher schwer. Im Vergleich zur histologischen

Untersuchung ist die rein makroskopische Beurteilung des Organs in der klinischen Praxis deutlich einfacher und schneller. Auch bei nicht-transplantierten Patienten finden sich Hinweise darauf, dass eine makroskopische Arteriosklerose der Nierenarterie mit mikrovaskulären Veränderungen einhergeht und zu einer chronischen Nierenerkrankung führen kann. Bisherige Studien haben zeigen können, dass das Vorliegen einer Nierenarterienarteriosklerose mit einer Verschlechterung der Nierenfunktion und mit dem Auftreten einer Mikroalbuminurie assoziiert ist. Die Ergebnisse dieser Dissertation zeigen, dass es bei der Transplantation älterer Organe mit moderater/schwerer Arteriosklerose zu einer schlechteren Transplantatfunktion und häufiger zu einer verzögerten Funktionsaufnahme kommt. Die makroskopische Beurteilung der Spenderniere durch den Explanteur sollte daher als nützliche Ergänzung zu den bisherigen Instrumenten und etablierten Risikofaktoren angesehen werden.

6 Referenzen

- ALLISON, M. A., CRIQUI, M. H. & WRIGHT, C. M. 2004. Patterns and risk factors for systemic calcified atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 24, 331-6.
- ANGLICHEAU, D., LOUPY, A., LEFAUCHEUR, C., PESSIONE, F., LETOURNEAU, I., COTE, I., GAHA, K., NOEL, L. H., PATEY, N., DROZ, D., MARTINEZ, F., ZUBER, J., GLOTZ, D., THERVET, E. & LEGENDRE, C. 2008. A simple clinico-histopathological composite scoring system is highly predictive of graft outcomes in marginal donors. *Am J Transplant*, 8, 2325-34.
- AUMÜLLER, G., AUST, G., DOLL, A., ENGELE, J., KIRSCH, J., MENSE, S., REIßIG, D., SALVETTER, J., SCHMIDT, W., SCHMITZ, F., SCHULTE, E., SPANEL-BOROWSKI, K., WOLFF, W., WURZINGER, L. & ZILCH, H.-G. 2010. Duale Reihe Anatomie. *Stuttgart: Georg Thieme Verlag*, 684-685.
- BENTAS, W., JONES, J., KARAOGUZ, A., TILP, U., PROBST, M., SCHEUERMANN, E., HAUSER, I. A., JONAS, D. & GOSSMANN, J. 2008. Renal transplantation in the elderly: surgical complications and outcome with special emphasis on the Eurotransplant Senior Programme. *Nephrol Dial Transplant*, 23, 2043-51.
- BRETSCHNEIDER, H., HELMCHEN, U. & KEHRER, G. 1988. Nierenprotektion. *Klinische Wochenschrift*, 66, 817-827.
- CHAVALITDHAMRONG, D., GILL, J., TAKEMOTO, S., MADHIRA, B. R., CHO, Y. W., SHAH, T. & BUNNAPRADIST, S. 2008. Patient and graft outcomes from deceased kidney donors age 70 years and older: an analysis of the Organ Procurement Transplant Network/United Network of Organ Sharing database. *Transplantation*, 85, 1573-9.
- CHEN, T. K., KNICELY, D. H. & GRAMS, M. E. 2019. Chronic Kidney Disease Diagnosis and Management: A Review. *JAMA*, 322, 1294-1304.
- CHIU, Y. W., ADLER, S., BUDOFF, M., TAKASU, J., ASHAI, J. & MEHROTRA, R. 2010. Prevalence and prognostic significance of renal artery calcification in patients with diabetes and proteinuria. *Clin J Am Soc Nephrol*, 5, 2093-100.
- COCKFIELD, S. M., MOORE, R. B., TODD, G., SOLEZ, K. & GOURISHANKAR, S. 2010. The prognostic utility of deceased donor implantation biopsy in determining function and graft survival after kidney transplantation. *Transplantation*, 89, 559-66.

- COEMANS, M., SUSAL, C., DOHLER, B., ANGLICHEAU, D., GIRAL, M., BESTARD, O., LEGENDRE, C., EMONDS, M. P., KUYPERS, D., MOLENBERGHS, G., VERBEKE, G. & NAESENS, M. 2018. Analyses of the short- and long-term graft survival after kidney transplantation in Europe between 1986 and 2015. *Kidney Int*, 94, 964-973.
- DARE, A. J., PETTIGREW, G. J. & SAEB-PARSY, K. 2014. Preoperative assessment of the deceased-donor kidney: from macroscopic appearance to molecular biomarkers. *Transplantation*, 97, 797-807.
- DEMER, L. L. & TINTUT, Y. 2008. Vascular calcification: pathobiology of a multifaceted disease. *Circulation*, 117, 2938-48.
- DSO 2021. Verfahrensweisungen der DSO gemäß § 11 des Transplantationsgesetzes. Deutsche Stiftung Organtransplantation.
- ECHTERDIEK, F., SCHWENGER, V., DOHLER, B., LATUS, J., KITTERER, D., HEEMANN, U. & SUSAL, C. 2019. Kidneys From Elderly Deceased Donors-Is 70 the New 60? *Front Immunol*, 10, 2701.
- EUROTRANSPLANT 2021a. Kidney-only transplants (deceased donor) in 2020, by country, by characteristics.
- EUROTRANSPLANT 2021b. Yearly Statistics Overview Eurotransplant, 2020.
- FABRIZII, V., KOVARIK, J., BODINGBAUER, M., KRAMAR, R., HORL, W. H. & WINKELMAYER, W. C. 2005. Long-term patient and graft survival in the eurotransplant senior program: a single-center experience. *Transplantation*, 80, 582-9.
- FOROUTAN, F., FRIESEN, E. L., CLARK, K. E., MOTAGHI, S., ZYLA, R., LEE, Y., KAMRAN, R., ALI, E., DE SNOO, M., ORCHANIAN-CHEFF, A., RIBIC, C., TRELEAVEN, D. J., GUYATT, G. & MEADE, M. O. 2019. Risk Factors for 1-Year Graft Loss After Kidney Transplantation: Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*, 14, 1642-1650.
- FOSS, A., HELDAL, K., SCOTT, H., FOSS, S., LEIVESTAD, T., JORGENSEN, P. F., SCHOLZ, T. & MIDTVEDT, K. 2009. Kidneys from deceased donors more than 75 years perform acceptably after transplantation. *Transplantation*, 87, 1437-41.
- FREI, U., NOELDEKE, J., MACHOLD-FABRIZII, V., ARBOGAST, H., MARGREITER, R., FRICKE, L., VOICULESCU, A., KLIEM, V., EBEL, H., ALBERT, U., LOPAU, K., SCHNUELLE, P., NONNAST-DANIEL, B., PIETRUCK, F., OFFERMANN, R., PERSIJN, G. & BERNASCONI, C. 2008. Prospective age-matching in elderly kidney transplant recipients--a 5-year analysis of the Eurotransplant Senior Program. *Am J Transplant*, 8, 50-7.

- GIESSING, M., CONRAD, S., SCHONBERGER, B., HULAND, H., BUDDE, K., NEUMAYER, H. H. & LOENING, S. A. 2004. [Kidney donors and kidney transplantation in the elderly]. *Urologe A*, 43, 947-54.
- GONDOS, A., DOHLER, B., BRENNER, H. & OPELZ, G. 2013. Kidney graft survival in Europe and the United States: strikingly different long-term outcomes. *Transplantation*, 95, 267-74.
- HELDAL, K., HARTMANN, A., GROOTENDORST, D. C., DE JAGER, D. J., LEIVESTAD, T., FOSS, A. & MIDTVEDT, K. 2010. Benefit of kidney transplantation beyond 70 years of age. *Nephrol Dial Transplant*, 25, 1680-7.
- IMBER, C. J., ST PETER, S. D., LOPEZ, I., GUIVER, L. & FRIEND, P. J. 2002. Current practice regarding the use of fatty livers: a trans-Atlantic survey. *Liver Transpl*, 8, 545-9.
- IRISH, W. D., ILSLEY, J. N., SCHNITZLER, M. A., FENG, S. & BRENNAN, D. C. 2010. A risk prediction model for delayed graft function in the current era of deceased donor renal transplantation. *Am J Transplant*, 10, 2279-86.
- JACOBI, J., BECKMANN, S., HELLER, K., HILGERS, K. F., APEL, H., SPRIEWALD, B., ECKARDT, K. U. & AMANN, K. U. 2016. Deceased Donor Kidney Transplantation in the Eurotransplant Senior Program (ESP): A Single-Center Experience from 2008 to 2013. *Ann Transplant*, 21, 94-104.
- KARPINSKI, J., LAJOIE, G., CATTRAN, D., FENTON, S., ZALTZMAN, J., CARDELLA, C. & COLE, E. 1999. Outcome of kidney transplantation from high-risk donors is determined by both structure and function. *Transplantation*, 67, 1162-7.
- KAYLER, L. K., MOHANKA, R., BASU, A., SHAPIRO, R. & RANDHAWA, P. S. 2008. Correlation of histologic findings on preimplant biopsy with kidney graft survival. *Transpl Int*, 21, 892-8.
- KAYLER, L. K., SRINIVAS, T. R. & SCHOLD, J. D. 2011. Influence of CIT-induced DGF on kidney transplant outcomes. *Am J Transplant*, 11, 2657-64.
- KEIJBECK, A., VEENSTRA, R., POL, R. A., KONIJN, C., JANSEN, N., VAN GOOR, H., HOITSMA, A. J., PEUTZ-KOOTSTRA, C. J. & MOERS, C. 2020. The Association Between Macroscopic Arteriosclerosis of the Renal Artery, Microscopic Arteriosclerosis, Organ Discard, and Kidney Transplant Outcome. *Transplantation*, 104, 2567-2574.

- KONING, O. H., VAN BOCKEL, J. H., VAN DER WOUDE, F. J., PERSIJN, G. G., HERMANS, J. & PLOEG, R. J. 1995. Risk factors for delayed graft function in University of Wisconsin solution preserved kidneys from multiorgan donors. European Multicenter Study Group on Organ Preservation. *Transplant Proc*, 27, 752-3.
- MALLON, D. H., SUMMERS, D. M., BRADLEY, J. A. & PETTIGREW, G. J. 2013. Defining delayed graft function after renal transplantation: simplest is best. *Transplantation*, 96, 885-9.
- MEHTA, R. L., KELLUM, J. A., SHAH, S. V., MOLITORIS, B. A., RONCO, C., WARNOCK, D. G., LEVIN, A. & ACUTE KIDNEY INJURY, N. 2007. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*, 11, R31.
- METZGER, R. A., DELMONICO, F. L., FENG, S., PORT, F. K., WYNN, J. J. & MERION, R. M. 2003. Expanded criteria donors for kidney transplantation. *Am J Transplant*, 3 Suppl 4, 114-25.
- MUNIVENKATAPPA, R. B., SCHWEITZER, E. J., PAPADIMITRIOU, J. C., DRACHENBERG, C. B., THOM, K. A., PERENCEVICH, E. N., HARIRIAN, A., RASETTO, F., COOPER, M., CAMPOS, L., BARTH, R. N., BARTLETT, S. T. & PHILOSOPHE, B. 2008. The Maryland aggregate pathology index: a deceased donor kidney biopsy scoring system for predicting graft failure. *Am J Transplant*, 8, 2316-24.
- OJO, A. O., WOLFE, R. A., HELD, P. J., PORT, F. K. & SCHMOUDER, R. L. 1997. Delayed graft function: risk factors and implications for renal allograft survival. *Transplantation*, 63, 968-74.
- PERICO, N., CATTANEO, D., SAYEGH, M. H. & REMUZZI, G. 2004. Delayed graft function in kidney transplantation. *Lancet*, 364, 1814-27.
- PORT, F. K., BRAGG-GRESHAM, J. L., METZGER, R. A., DYKSTRA, D. M., GILLESPIE, B. W., YOUNG, E. W., DELMONICO, F. L., WYNN, J. J., MERION, R. M., WOLFE, R. A. & HELD, P. J. 2002. Donor characteristics associated with reduced graft survival: an approach to expanding the pool of kidney donors. *Transplantation*, 74, 1281-6.
- RAFIEIAN-KOPAEI, M., SETORKI, M., DOUDI, M., BARADARAN, A. & NASRI, H. 2014. Atherosclerosis: process, indicators, risk factors and new hopes. *Int J Prev Med*, 5, 927-46.
- RAO, P. S., SCHAUBEL, D. E., GUIDINGER, M. K., ANDREONI, K. A., WOLFE, R. A., MERION, R. M., PORT, F. K. & SUNG, R. S. 2009. A comprehensive risk quantification score for deceased donor kidneys: the kidney donor risk index. *Transplantation*, 88, 231-6.

- REMUZZI, G., CRAVEDI, P., PERNA, A., DIMITROV, B. D., TURTURRO, M., LOCATELLI, G., RIGOTTI, P., BALDAN, N., BEATINI, M., VALENTE, U., SCALAMOGNA, M., RUGGENENTI, P. & DUAL KIDNEY TRANSPLANT, G. 2006. Long-term outcome of renal transplantation from older donors. *N Engl J Med*, 354, 343-52.
- REMUZZI, G., GRINYO, J., RUGGENENTI, P., BEATINI, M., COLE, E. H., MILFORD, E. L. & BRENNER, B. M. 1999. Early experience with dual kidney transplantation in adults using expanded donor criteria. Double Kidney Transplant Group (DKG). *J Am Soc Nephrol*, 10, 2591-8.
- ROSEMAN, D. A., HWANG, S. J., MANDERS, E. S., O'DONNELL, C. J., UPADHYAY, A., HOFFMANN, U. & FOX, C. S. 2014. Renal artery calcium, cardiovascular risk factors, and indexes of renal function. *Am J Cardiol*, 113, 156-61.
- ROSS, R. 1999. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med*, 340, 115-26.
- SIEDLECKI, A., IRISH, W. & BRENNAN, D. C. 2011. Delayed graft function in the kidney transplant. *Am J Transplant*, 11, 2279-96.
- SILTARI, A. & VAPAATALO, H. 2018. Vascular Calcification, Vitamin K and Warfarin Therapy - Possible or Plausible Connection? *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 122, 19-24.
- SOFUE, T., INUI, M., KIYOMOTO, H., MORITOKI, M., NISHIOKA, S., NISHIJIMA, Y., MORIWAKI, K., HARA, T., KUSHIDA, Y., HABU, R., YODA, T., HIRAO, T., KAKEHI, Y., NISHIYAMA, A. & KOHNO, M. 2012. Pre-existing arteriosclerotic intimal thickening in living-donor kidneys reflects allograft function. *Am J Nephrol*, 36, 127-35.
- STARY, H. C., CHANDLER, A. B., GLAGOV, S., GUYTON, J. R., INSULL, W., JR., ROSENFELD, M. E., SCHAFFER, S. A., SCHWARTZ, C. J., WAGNER, W. D. & WISSLER, R. W. 1994. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation*, 89, 2462-78.
- THOMPSON, B. & TOWLER, D. A. 2012. Arterial calcification and bone physiology: role of the bone-vascular axis. *Nat Rev Endocrinol*, 8, 529-43.
- VASHISHTHA, D., MCCLELLAND, R. L., IX, J. H., RIFKIN, D. E., JENNY, N. & ALLISON, M. 2017. Relation Between Calcified Atherosclerosis in the Renal Arteries and Kidney Function (from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *Am J Cardiol*, 120, 1434-1439.

- WIEBE, N., PADWAL, R., FIELD, C., MARKS, S., JACOBS, R. & TONELLI, M. 2011. A systematic review on the effect of sweeteners on glycemic response and clinically relevant outcomes. *BMC Med*, 9, 123.
- WU, D. A., WATSON, C. J., BRADLEY, J. A., JOHNSON, R. J., FORSYTHE, J. L. & ONISCU, G. C. 2017. Global trends and challenges in deceased donor kidney allocation. *Kidney Int*, 91, 1287-1299.
- YARLAGADDA, S. G., COCA, S. G., FORMICA, R. N., JR., POGGIO, E. D. & PARIKH, C. R. 2009. Association between delayed graft function and allograft and patient survival: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant*, 24, 1039-47.
- YARLAGADDA, S. G., COCA, S. G., GARG, A. X., DOSHI, M., POGGIO, E., MARCUS, R. J. & PARIKH, C. R. 2008. Marked variation in the definition and diagnosis of delayed graft function: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant*, 23, 2995-3003.

7 Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Klinik für Nieren-, Hochdruck- und Autoimmunerkrankungen des Klinikums Stuttgart unter der Betreuung von Herrn Prof. J. Latus durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Herrn Prof. J. Latus und Dr. F. Echterdiek.

Die Erhebung der Daten erfolgte durch mich. Herr Dr. F. Echterdiek stand bei Fragen beratend zur Verfügung.

Die statistische Auswertung erfolgte in Zusammenarbeit mit Herrn PD Dr. rer. nat. J. Dippon (Institut für Stochastik und Anwendungen, Universität Stuttgart).

Die Ergebnisse meiner Arbeit wurden von mir bereits als on Demand Beitrag im Rahmen des Deutschen Kongresses für Urologie in Leipzig (2020) präsentiert.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Constantin Tilgener

Stuttgart, den 18.10.2021

8 Veröffentlichungen

Abstract

Tilgener, C., Echterdiek, L., Latus, J., Schwenger, V., Humke, U. (2020). Hat der Chirurg Recht? – Die Bedeutung der makroskopischen Einschätzung des explantierenden Chirurgen zur Organqualität für Verstorbenen-Nierentransplantationen. *Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Urologie in Leipzig 2020, 2020 - 72*

Danksagung

Die vorliegende Arbeit wurde an der Klinik für Nieren-, Hochdruck- und Autoimmunerkrankungen des Klinikums Stuttgart unter der Direktion von Herrn Prof. Dr. med. V. Schwenger durchgeführt.

Ich bedanke mich ganz herzlich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. J. Latus für die Bereitstellung des spannenden Themas und die gewissenhafte Korrektur der Dissertation. Vielen Dank für die konstruktiven und zielführenden Besprechungen, die Du trotz Deiner zeiteinnehmenden Klinikarbeit als Leitender Oberarzt immer möglich gemacht hast. Dass du mir diese Promotion ermöglicht hast, werde ich Dir nicht vergessen.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. F. Echterdiek für seine aktive und unermüdliche Unterstützung und sein großes Engagement. Das gemeinsame Erarbeiten der Ergebnisse und die die vielen fachlichen Ergänzungen waren mir eine große Hilfe. Vielen Dank für diese spannende und bereichernde Zeit.

Des Weiteren bedanke ich mich bei meinem Chef, Herrn Prof. Dr. med. U. Humke, für die Unterstützung bei meinem Promotionsvorhaben. Seine Leidenschaft für das Thema Nierentransplantation hat diese Arbeit für mich erst möglich gemacht.

Mein abschließender Dank ist an meine Eltern gerichtet. Eure Hingabe für die Familie ist einzigartig.