

**Aus dem Institut für Ethik und Geschichte der Universität
Tübingen
Direktor: Professor Dr. Dr. U. Wiesing**

**Geschichte & Ethik der Verteilungsverfahren von
Nierentransplantaten durch Eurotransplant**

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

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

**vorgelegt von
Daniel Galden
aus
Berlin**

2007

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. Dr. U. Wiesing

2. Berichterstatter: Professor Dr. W. Lachart

für

Milli Zucker-Galden

Geschichte & Ethik der Verteilungsverfahren von Nierentransplantaten durch EUROTRANSPLANT

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	1
2. Material und Methodik	3
3. Entscheidungsfindung	
3.1 Instanzen & Ebenen	5
4. Historische Zusammenhänge	
4.1 Geschichte der Nierentransplantation	10
4.2 Geschichte von EUROTRANSPLANT	13
4.3 Geschichte des Transplantationsgesetzes	
4.3.1 Geschichte des Transplantationsgesetzes	19
4.3.2 Probleme des Transplantationsgesetzes	21
4.3.3 Probleme mit dem Transplantationsgesetz	24
5. Ethische Grundlagen	
5.1 Einführung	28
5.2 Konsequentialistische Theorien	29
5.3 Deontologische Theorien	32
6. Vergabekriterien: Entwicklung	
6.1 Einführung	36
6.2 Immunologische Vergabekriterien	
6.2.1 ABO-Kompatibilität	36
6.2.2 HLA-Kompatibilität	39
6.2.3 Homozygotie & seltene Phänotypen	56
6.2.4 Immunisierung	59
6.3 Nichtimmunologische Vergabekriterien	
6.3.1 Dringlichkeit	68
6.3.2 Wartezeit	70
6.3.3 Balance	74
6.3.4 Distanz	80
6.3.5 Kinder	86
6.3.6 Alter	90
6.3.7 Komorbidität	93

7. Einflussfaktoren	
7.1	Entwicklung der Immunsuppression 98
7.2	Entwicklung der Organkonservierung 105
7.3	Verbundpolitik 109
7.4	IT-Entwicklungen
7.4.1	Einführung 118
7.4.2	Schnelligkeit & Flexibilität 119
7.4.3	Kapazität 120
7.4.4	Komplexität 121
7.4.5	Dezentralisierung 122
7.4.6	Sicherheit 124
8. Diskussion	
8.1	Immunologische Vergabekriterien 127
8.2	Nichtimmunologische Vergabekriterien 134
8.3	Special tools:
8.3.1	AM & HIT 144
8.3.2	ETKAS 147
8.3.3	MPI 148
8.3.4	Profile 149
8.4	evolutiver Gesamtkomplex 150
8.5	Vergabealgorithmus 2003
8.5.1	Erläuterung 159
8.5.2	Flussdiagramm 160
8.6	Fazit & Future
8.6.1	Schlussfolgerung 161
8.6.2	Ausblicke in die Zukunft 164
9. Zusammenfassung	169
10. Anhang	
	Abkürzungsverzeichnis
	Literaturverzeichnis
	Danksagung
	Lebenslauf

Geschichte & Ethik der Verteilungsverfahren von Nierentransplantaten durch EUROTRANSPLANT

1. Einleitung

Seit Ende der Sechziger Jahre werden Nierentransplantate über die Organaustauschorganisation EUROTRANSPLANT im niederländischen Leiden vergeben. Wenngleich medizinische Gründe von Anfang an dazu zwangen, die Transplantate vornehmlich unter Berücksichtigung der Gewebeverträglichkeit zu vergeben, wuchs in den vergangenen drei Jahrzehnten das Spektrum der Auswahlkriterien kontinuierlich an. Heute bestimmt ein multifaktorielles, softwaregestütztes Allokationssystem das Entscheidungsverfahren. Eine wahre Flut an Modifikationen hat in jüngster Zeit diesen Selektionsprozess immer unübersichtlicher werden lassen, so dass heute selbst Experten Mühe haben, die modernen Verteilungsalgorithmen in allen Einzelheiten zu durchschauen. Ausgehend von der Grundthese, dass die Evolution dieser Algorithmen weniger einen geradlinig-konstruktiven als vielmehr pragmatisch-reaktiven Weg genommen hat, wird es Aufgabe dieser Doktorarbeit sein, nachzuzeichnen in welcher Weise der naturwissenschaftliche Fortschritt auf der einen Seite und der gesellschaftspolitischen Wandel auf der anderen Seite diese Entwicklung geprägt haben. Das Hauptaugenmerk soll dabei nicht nur auf einer historisch-chronologischen Aufzählung, sondern im Besonderen auf die verschiedenen Ebenen dieses speziellen medizinethischen Verteilungskonfliktes gerichtet werden. Auch wenn an der einen oder anderen Stelle ein Ausblick in die Zukunft gegeben wird, so versteht sich der Autor dieser Arbeit jedoch weniger als Kritiker, noch als Visionär. Einzig und alleine dient er in diesem Kontext der Wahrheit suchenden Verlaufsbeobachtung. Nichtsdestotrotz soll die Stabilität des moraltheoretischen Fundaments der Nierenallokation einerseits sowie der Richtlinien des bundesdeutschen Transplantationsgesetzes andererseits eingehend untersucht werden. Dies gilt gleichermaßen für jene Parameter, die seit rund 37 Jahren die Legitimität und das Leistungsvermögen von EUROTRANSPLANT geprägt haben.

Zu umfangreich sind allerdings die Daten und zu breit gestreut die Erkenntnisse der zahlreichen Forschergruppen aus den Natur- und Geisteswissenschaften, als dass garantiert werden könnte, nicht das eine oder anderen Detail außer Acht gelassen zu haben. So beschränkt sich das primäre Anliegen dieser Schrift auf die Vermittlung eines fundierten Gesamteindrucks des Nierenallokationsgeschehens im EUROTRANSPLANT-Gebiet von 1967 bis 2003 unter Berücksichtigung der politischen Entwicklungen in Deutschland und in Europa sowie der wissenschaftlichen Fortschritte in den Bereichen Gewebeverträglichkeitstestung, Immunsuppression, Konservierungstechnik und Informationsverarbeitung. Die grundlegenden Betrachtungen orientieren sich dabei sowohl an den traditionsreichen utilitaristischen und gerechtigkeitsphilosophischen Moraltheorien als auch an den Motiven der Dringlichkeit, Zentrumsökonomie und Verbundstabilität.

2. Material und Methodik

Die Daten zur vorliegenden historischen Studie wurden im Rahmen umfangreicher Recherchen und Archivarbeiten der vorwiegend englischsprachigen Literatur entnommen. Als Quelle dienten hierzu neben populären medizinethischen Arbeiten vornehmlich die bis Ende 2003 veröffentlichten EUROTRANSPLANT-Newsletters – ausgenommen Nr. 41, welches nie veröffentlicht wurde (119) - Diese verbundsweiten Publikationen erschienen erstmals am 1. September 1968 – kaum ein Jahr nach der Gründung der Organaustauschorganisation. (10) Bis Mitte der Achtziger Jahre wurden sie jährlich veröffentlicht, seither in unregelmäßigen Abständen von höchstens zwei Monaten, so dass bis heute über 200 Ausgaben erhältlich sind. Ihr Umfang wuchs im Laufe der Jahre sehr schnell an und umfasst neben Statistiken und organisatorischen Verlautbarungen seit 1985 auch Abstracts und Erstveröffentlichungen diverser Autoren sowie Beiträge aus anderen Fachzeitschriften. (117) Insgesamt darf mittlerweile von einem Gesamtumfang von rund 3000 Seiten ausgegangen werden. Entsprechend umfangreich gestaltet sich das Quellenverzeichnis im Anhang. Aufgrund der enormen Datenmengen sowie zeitweise widersprüchlicher Angaben der Verfasser – solche sind an den entsprechenden Stellen im Text kenntlich gemacht – wird vom Autor kein Anspruch auf Vollständigkeit erhoben, wenngleich wichtige Fakten nicht bewusst unterschlagen wurden. Insbesondere für die frühen Jahre von 1967 bis 1985 ist zeitweilig nur eine chronologische Aufzählung jener Ereignisse möglich, die ausschließlich in den EUROTRANSPLANT-Newsletters Erwähnung finden. Selbst auf mehrmaliges Nachfragen bei G.G.Persijn – medizinischer Direktor, langjähriges Vorstandmitglied und Vorsitzender des Komitees für die Nierenvergabe (ETKAC) – bezüglich der damaligen Allokationspraxis hieß es in einem persönlichen Brief vom 12. September 2003: „ Before (- vor der Verabschiedung von Transplantationsgesetzgebungen in den einzelnen Mitgliedsstaaten Ende der Neunziger Jahre -) the EUROTRANSPLANT community had set their own allocation rules, however no sanctions could be

applied when centers were not obeying the rules. For kidneys it was indeed the best HLA-matched recipient first. “ (318)

Wo immer die Daten zu spärlich und keine Zusammenhänge deutlich waren, wurde nach bestem Wissen auf Spekulationen verzichtet. Dies betrifft insbesondere die zeitliche Abfolge erlassener Richtlinien innerhalb eines jeweiligen Jahres. Da diese überaus unregelmäßig aus den EUROTRANSPLANT-Newsletters hervorgehen und letztendlich nur bedingt Rückschlüsse auf das konkrete Datum ihrer Umsetzung zulassen, muss davon ausgegangen werden, dass in manchen Fällen bis zu mehrere Monate Differenz zwischen den hier überwiegend verwendeten Veröffentlichungsdaten und der tatsächlichen Implementation liegen.

3. Entscheidungsfindung

3.1 Instanzen & Ebenen

Grundlegend für den Kardinalkonflikt um die Kriterien zur Verteilung eines knappen Gutes - in diesem speziellen Fall den Spendernieren - ist die Frage, wer überhaupt die Regeln der Allokation bestimmen soll. Sind wir es als Mediziner, sind wir es als Philosophen, als Ethiker, Juristen, Politiker oder ganz einfach als Bürger eines liberalen Staates mit verfassungsgemäß geprägten moralischen Intuitionen? Wir leben in einer zunehmend pluralistischen Gesellschaft, in der die vielen kulturellen Gruppen eine multidimensionale Matrix von Prinzipien geschaffen haben. Auf unseren Werten gilt es stabile Strukturen aufzubauen, die weder den einen benachteiligen noch den anderen begünstigen. In diesem Diskurs gilt es die Achtung vor jedem individuellen Leben gemäß dem Indifferenzprinzip des Grundgesetzes zu wahren und damit gleichzeitig den demokratischen Rechtsstaat zu stabilisieren, ohne jedoch zu viele Kräfte im „Dilemma(ta) aller Regelwerke“ (194: 25 - 27), der Abwägung zwischen Generalisierung und Rücksichtnahme auf den Einzelnen, zu verlieren. Die klassischen Prinzipien der Nützlichkeit und der Gerechtigkeit bilden dabei Tag für Tag die Grundlage einer Vielzahl von Entscheidungen. Wollen wir beiden Maximen auf unserer Suche nach einem ausgewogenen Kompromiss, der den Interessen aller Beteiligten gerecht wird, dienen, so bleibt oft nur ein schmaler pragmatischer Äquator auf dem wir balancieren können, ein rechtstheoretischer Meridian – ein moralischer Median. Die christliche Nächstenliebe scheint indes von westlichen Marktmechanismen, Rationalisierungen und Rationierungen in den Industrieländern zurückgedrängt. So besteht leicht die Gefahr, sich vom artifiziellen Strahlen unserer technokratischen Zivilisation blenden und zu unnötigen Risiken verleiten zu lassen. Die Angst vor dem falschen Schritt kann jedoch langfristig gleichermaßen kontraproduktiv sein. Die Transplantationsmedizin ist in sich sehr dynamisch, und auch unsere Umwelt - und mit ihr die Überzeugungen und Gesinnungen – unterzieht sich unter dem

niemals gleichen Licht von Politik und Wissenschaft einem fortwährenden Wandel. (407) Gefragt sind daher flexible, anpassungsfähige Konzepte, die sich von staatlich garantierten Grundrechten leiten lassen. Neueste Entwicklungen wie Simulations-Software können dabei zwar hilfreich sein, doch das konkrete Ziel muss nach wie vor von Menschen definiert werden. In wessen Händen liegt es nun dieses festzulegen? Intuitiv möchte man sagen, es liege bei den Ärzten, naturwissenschaftliche Fortschritte einzuordnen und mit Hilfe ihrer professionellen Expertise für die Transplantationsmedizin zu evaluieren. Über Jahrzehnte war dies auch tatsächlich der Fall. Ärzte waren es, die die ersten Transplantationsprogramme gründeten, und entsprechend waren sie es auch, die die Regeln, nach denen verfahren wurde, festlegten (212). Bis heute ist ihr Einfluss kaum gesunken. Auch wenn die Organaustauschorganisationen mittlerweile zu großen verwaltungstechnisch und betriebswirtschaftlich imposanten Unternehmen herangewachsen sind, dominieren weiterhin Ärzte die Vorstände. Im Licht einer zunehmenden Verknappung der Ressource „Spenderorgan“ mag dies allerdings fragwürdig erscheinen, denn weder geht die ärztliche Ausbildung obligat mit einer Ausweitung moralischer Wertedimensionen einher, noch qualifiziert der Hippokratische Eid zu einer rationierenden Auswahl von Patienten. So gibt es an sich keine medizinischen Gründe eine Behandlung zu unterlassen und ein bestimmtes Leben nicht zu verlängern. (415) (213) So steht die Position des Gesundheitsökonom und „Funktionär austeilender Gerechtigkeit“ in starkem Widerspruch zum traditionellen Standesverständnis und den Rollenpflichten des Arztes, das Wohlergehen des individuellen Patienten zu mehren. (275). Gleichzeitig birgt sie die Gefahr, Ärzte als Advokaten ihrer Patienten zu verleiten, Korrekturspielräume normierter Verteilungsregeln auszunutzen und damit unweigerlich den im legislativen Prozess gewonnenen abstrakten Generalisierungen eine patientenorientierte Verteilungsungerechtigkeit gegenüberzustellen. Die an sich wünschenswerte Ausrichtung am Individuum würde dadurch aber mit Einbußen in der Rationalität des Verfahrens und auf Kosten der formalen Chancengleichheit erkaufte. Weshalb nun sollte über diesem

Interpretationsfreiraum hinaus weiterhin die Gestaltung der Verteilungsregeln den Ärzten überlassen werden? Vielmehr darf es sinnvoll erscheinen, den Einfluss der personalen Gerechtigkeit des Arztes soweit wie möglich auf die Indikationsstellung zur Aufnahme auf die Warteliste zu begrenzen. Nichtsdestotrotz steht außer Frage, dass medizinisches Wissen notwendig ist, um entsprechend der zuvor getroffenen Wertentscheidungen zu handeln. (415) Diese jedoch zu treffen überschreitet den fachlichen Rahmen, schließlich sind Verteilungsentscheidungen unausweichlich ethischer Natur. (246) So ist zwar wissenschaftliche Neutralität im Sinne von Exaktheit und Wertefreiheit für die Umsetzung von Handlungsanweisungen entscheidend, jedoch nicht für deren Determinierung. (415) Zu versuchen die grundlegenden normativen Probleme der Organallokation mit den empirischen Mitteln der Medizin zu lösen wäre daher nicht nur eine ‚technokratisches Missverständnis‘, (213) sondern ein Kategorienfehler (216) und käme einem Austausch von Wertentscheidungen zu Faktenentscheidungen (415) gleich. Immer wieder haben Verstöße gegen bestehende Allokationsrichtlinien verdeutlicht, dass die Verteilungsgerechtigkeit auf einer höheren Allokationsebene als der Arzt-Patienten-Beziehung geregelt werden sollte, schließlich sind Spenderorgane rechtlich öffentliches Gut. (271) Entsprechend erscheint nur ein kollektiv-prozedurales System, bei dem die Verhandelnden die Gesellschaft und deren Werte repräsentieren, angemessen. Gefordert sind daher Institutionen, die frei von den Parteilichkeitsanforderungen der Mikroallokationsebene II nach Engelhardt (202) in Übereinstimmung mit grundlegenden Gerechtigkeitsvorstellungen agieren können. (246) Eine interdisziplinäre Beteiligung von Ethikern, Juristen, Ökonomen, aber auch fachfremden freien Bürgern wäre dabei sicherlich wünschenswert. (397) Dem ärztlichen Stand mit seinen patientenorientierten Fürsorgepflichten bliebe hiernach immerhin die Option des Verweigerungsrechts. Wir benötigen also primär ein Steuerungsgremium, das zur Verteilung von Lebens- und Gesundheitschancen – ethisch und rechtlich ganz elementare Güter – qualifiziert, nominiert und auch legitimiert ist. (262) Darf man nun aus pragmatischen Gründen davon ausgehen, dass die „moralische Grundüberzeugungen von Experten unkorreliert zu ihrer

Sachkompetenz und letztlich repräsentativ für die allgemeinen Auffassungen“ (253: 15) der Gesellschaft ist? Oder sind für die normative Theoriebildung, in der Öffentlichkeit vorhandene Einstellungen und Intuitionen zu Problemen der Verteilungsgerechtigkeit nicht nur heuristisch sondern auch methodisch von unverzichtbarem Wert? Nicht nur aus Akzeptanzgründen scheint letztlich eine Vereinbarkeit des lebensweltlichen Moralverständnisses der Adressaten mit den ethischen Inhalten normativer Theorien durchaus erstrebenswert. Nur die Gesellschaft – so U. Wiesing – scheine durch gewählte Vertreter als Entscheidungsinstanz plausibel, da nur sie das Wesen der (moralischen) Gleichheit widerspiegele und schließlich jeder zum Patienten werden könne. (415) Aus welchem Grund flossen aber über Jahrzehnte hinweg die Urteile potentieller Transplantatempfänger nicht in die Legitimationsbemühungen ein? Möglicherweise wurde befürchtet, eine mangelnde Abstraktionsfähigkeit und Subjektivität aufgrund der individuellen Bedürftigkeit verfälsche die eigentliche Expertise der Dialysepatienten. (371) Zudem geht die Legitimität rechtlicher Regeln letztlich nicht primär aus ihrer Kongruenz mit faktischen, vorrechtlichen normativen Intuitionen der Betroffenen hervor, sondern vielmehr aus der moralischen Kohärenz der Regelung und ihrer Übereinstimmung mit den leitenden Prinzipien der Verfassungsordnung. (217) Darüber hinaus muss berücksichtigt werden, dass sich Menschen im akuten Krankheitsfall möglicherweise anders entscheiden würden als bei völliger Gesundheit. Gemäß § 12 Abs. 1 TPG liegt die Satzungs macht für die Verteilungsregeln bei der beauftragten Vermittlungsstelle. Zuvor wurde die finale Entscheidung über die Verwendung der Organe über Jahrzehnte hinweg in rund der Hälfte der Fälle von den behandelnden Ärzten getroffen. Letztlich jedoch wurde es unumgänglich, der individuellen ärztlichen Erfahrung und professionellen Intuition Standardisierungsreglements überzuordnen, um nicht das Vertrauen altruistischer Spender und damit die Grundlage der Transplantationsmedizin zu schwächen. Heute ist jedes verfügbare Organ EUROTRANSPLANT umgehend zu melden. Die Zentralstelle im holländischen Leiden fungiert seitdem als offizieller

Rationierungsagent, während die Regeln der Transplantationszentren und der lokalen Ärzte nur noch den Zugang zu den Wartelisten regulieren.

4. Historische Zusammenhänge

4.1 Geschichte der Nierentransplantation

Schon vor Tausenden von Jahren wurde von der Verpflanzung menschlicher Organe geträumt. Chinesische Bücher beschrieben bereits im 3. Jahrtausend v. Chr. den Austausch eines kaputten Herzens gegen ein Neues (286). Abgesehen von Legenden und vereinzelt Abbildungen aus der Zeit der Hochkulturen finden sich erste Anhaltspunkte für die konkrete Umsetzung dieser Idee allerdings nicht vor Ende des ausgehenden 19. Jahrhunderts. Das Organersatzkonzept führte schließlich 1883, angetrieben durch die moderne, mechanistisch-physiologische Vorstellung des Körpers als Baukastensystem zur ersten Übertragung eines inneren Organs - der Schilddrüse - durch Kocher (189) (368) (281). Bei der Organtransplantation handelte es sich daher nicht um eine Weiterentwicklung etablierter Therapiekonzepte, sondern um die ersten Schritte einer völlig neuen interdisziplinären Stoßrichtung. Wenn auch in den folgenden Jahrzehnten viel experimentiert wurde, so waren die Erfolgsmeldungen doch recht spärlich und so dauerte es bis zum 7. März 1902, dass E. Ullmann die ersten ermutigenden Ergebnisse am Tiermodell erzielte. (286) Unter der Leitung des Physiologen H. Sigmund gelang es dem Chirurgen der Wiener Medizinischen Gesellschaft eine Niere mit den Halsgefäßen eines Hundes zu verbinden, welche daraufhin tatsächlich Urin produzierte. (277) (281) Wieder war es Ullmann, der noch im gleichen Jahr einer urämischen Patientin eine Schweineniere – das erste dokumentierte Xenotransplantat - einpflanzte. Zwar versagte das in der Ellenbeuge angeschlossene Organ sehr schnell, doch kann 1902 mit Recht als Geburtsstunde der Nierentransplantation bezeichnet werden. (286) In den Folgejahren wurden die Versuche zur Übertragung von allogenen aber auch autogenen Nieren tierexperimentell intensiviert. Bereits 1906 wagte Jaboulet in Frankreich erneut die Verbindung einer Niere vom Schwein, aber auch von einer Ziege mit den Armgefäßen zweier Patienten. Diese Organe funktionierten immerhin bis zu einer

Stunde nach der Reperfusion (286) (281) Zwischen 1910 und 1920 wurde von einer zunehmenden Zahl Forschern weiter an der technischen Umsetzung an Tiermodellen gefeilt (94). Gleichzeitig begann das Phänomen der Transplantatabstoßung zunehmend an Bekanntheit zu gewinnen und den Wissenschaftlern mehr und mehr Respekt einzuflößen. (vgl. Kapitel 7.1) Nachdem der rumänische Chirurg A. Avramovici 1924 als erster die Übertragung einer zuvor kältekonservierten Leichenniere auf einen Hund durchgeführt hatte – diese produzierte daraufhin tatsächlich 36 Tage Harn - gewann die immunologische Hürde derart an Bedeutung, dass das Organersatzkonzept vorerst wieder fallengelassen wurde. (417) Erst in den Dreißiger Jahren griff Y. Voronoy die Idee wieder auf. 1933 verpflanzte der russische Chirurg das erste beschriebene humane Allograft eines Verstorbenen. Heute lässt sich rekonstruieren, dass für den Tod des Empfängers drei Tage nach der Übertragung sowohl die Blutgruppenunverträglichkeit als auch die Länge der kalten Ischämiezeit ursächlich gewesen waren. Y. Voronoy verließ der Mut erst 1949, als auch nach fünf weiteren Versuchen keines der Transplantate funktionierte (286) (281). Erst nach den Wirren des 2. Weltkrieges widmete sich die medizinische Forschung erneut dem operativen Organersatzkonzept. So existierten entsprechende Programme Ende der Vierziger Jahre in Boston, Edinburgh, London und Paris. Ab 1945 verfügten somit mehrere Gruppen (274) (276) (263) (229) (281) über die notwendigen methodischen Grundlagen, unabhängig voneinander zahlreiche Allotransplantationen durchzuführen. Noch 1945 anastomisierten Landsteiner und Hufnagel die Armgefäße einer Patientin mit einer Spenderniere. Die Patientin überlebte - allerdings nur, weil sich ihre eigene Niere rechtzeitig erholte. Dennoch war dies ein geradezu symbolischer Durchbruch. (286)(281) Der nächste wegweisende Schritt wurde 1950 von Lawler und seinen Mitarbeitern gemacht. Ihre 44-jährige Patientin, die aufgrund einer Vielzahl von Zysten eine nur eingeschränkte Nierenfunktion aufwies, erhielt die erste jemals beschriebene intra-abdominale Nierentransplantation. Dabei wurde ihre linke Niere gegen das Transplantat ausgetauscht und die Harnleiter wurden miteinander verbunden. 52

Tage nach der Operation konnte injizierte Farbe in der linken Ureter-Öffnung bestimmt werden, drei Monate später verbesserte sich die Nierenfunktion sogar, doch nach weiteren sechs Monaten versagte das Transplantat schließlich. (286) (281) Mittlerweile zum Leitorgan der Transplantationsmedizin avanciert, wurden 1951 alleine in Frankreich insgesamt acht Übertragungen vorgenommen. Darunter die richtungweisende erstmalige heterotope extraperitoneale Positionierung des Transplantates in der fossa iliaca durch Kuss/Dubost/Servelle in Paris. Der damals als durchgehender Schlauch nach außen geführte Ureter bewies, dass die implantierten Organe zweifellos funktionierten, keines allerdings ausreichend lange um tatsächlich eine Urämie zu besiegen. (286) Festigten sich langsam die chirurgischen Techniken, so wurde die Forschung nun erneut und intensiver als je zuvor mit dem Wesen der Transplantatabstoßung konfrontiert. Im Laufe von zehn Jahren sollte sich eine eigene Fachrichtung herausbilden: die Immunologie (vgl. Kapitel 6.2.2, 6.2.4, 7.1) Unbeeindruckt von den Publikationen europäischer Forscher wie Gorer, Snell und insbesondere Medawar (204) (282) wurden dennoch 1952 und 1953 in Boston mehrere Transplantate auf nichtimmunsupprimierte Patienten übertragen. Im Folgejahr, 1954, gelang Ärzten des Peter Bent Birmingham Hospital schließlich der lange ersehnte Durchbruch. Am 23. Dezember tauschten sie eine Niere zwischen zwei eineiigen Zwillingen aus: Die weltweit erste erfolgreiche Verpflanzung einer Spenderniere. Trotz einer für heutige Verhältnisse völlig inakzeptablen warmen Ischämiezeit von 81 Minuten begann die Niere unter der Behandlung des Nephrologen J.P. Merrill bald zu funktionieren. (286) Neun Jahre später verstarb der Empfänger mit funktionierendem Transplantat an einem Herzinfarkt. (286) Im April 1962, führte Murray daraufhin unter Einsatz von Azathioprin die weltweit erste geglückte Leichennieren-Transplantation durch. (292) (282) Übermütig durch die Wunderwirkung der Immunsuppressiva wagten Forscher zwischen 1963 und 1966 vereinzelt wieder Xenotransplantationen – mit geradezu katastrophalen Ergebnissen (282). Von 1964 an jagten nun Verfahren zur Testung der Gewebeverträglichkeit und neue immunsuppressive Strategien einander hinterher.

1967 gründete der Holländer J.J. van Rood die weltweit erste supranationale Organaustauschorganisation: EUROTRANSPLANT. (335) 1990 erhielt Murray für sein Lebenswerk den Nobelpreis der Medizin. (281)

4.2 Geschichte von EUROTRANSPLANT

Aufbauend auf der Entdeckung des humanen HLA-Systems durch Dausset 1958 wiederholte und modifizierte van Rood in den frühen Sechziger Jahren Medawars Experimente, um schließlich 1967 auf dem 3. Histokompatibilitäts-Workshop in Turin seine Vision einer transnationalen Organaustauschorganisation vorzustellen (363a). Bei weitgehender HLA-Identität von Spender und Empfänger - so die Arbeitshypothese - werde die Abstoßung des Transplantates unwahrscheinlicher. Die Notwendigkeit angesichts des ausgeprägten Polymorphismus der „Abstoßungs-Gene“ die regionalen und nationalen Empfänger-Pools grenzübergreifend zusammenzuführen, um möglichst viele Patienten mit gewebeverträglichen Organen zu versorgen, lag auf der Hand – und diese Hand griff noch im selben Jahr beherzt zu. Der Skepsis vieler Fachkollegen zum Trotz gründete J.J. van Rood mit wenigen seiner engsten Mitarbeiter EUROTRANSPLANT und verwirklichte damit ein Konzept, das den Grundstein für viele andere Organaustauschorganisation und damit die Basis der heutigen Vermittlungsverfahren legen sollte: die Integration von Immunologie und Immungenetik in die Transplantationsmedizin. Nach eigenen Angaben fuhr J.J. van Rood mit dem Auto an einem LKW vorbei, auf welchem in großen Lettern „EUROTRANSPORT“ geschrieben stand, als er auf den Namen „EUROTRANSPLANT“ kam. Dieser „Austausch von nur 3 Buchstaben“ (335: 497 - 509) sollte schon bald unter den Transplantations-Experten der Welt zum Inbegriff für supranationale Organvermittlung werden. Immer wieder lässt sich dieses Motiv in die Geschichte von EUROTRANSPLANT einarbeiten. Der Austausch der drei Buchstaben -A, -B, -D der HLA-Codierung kann für die wartenden Patienten die Welt bedeuten, genauso wie HIT oder auch ESP (vgl. Kapitel 6.2.2, 6.3.6, 8.3) Nur

wenige Wochen nach der Gründung von EUROTRANSPLANT erfolgte bereits im September 1967 der erste Austausch einer Spenderniere. Ein Hubschrauber holte sie damals im wallonischen Louvain ab. Besonders die belgischen Transplantationszentren zeigten von Beginn an eine hohe Bereitschaft zur Zusammenarbeit, so dass noch im gleichen Jahr zehn weitere Nieren unter Vermittlung von EUROTRANSPLANT verpflanzt wurden (335). Von da an nahm ihre Anzahl kontinuierlich zu. Am 1. September 1968 erschien das erste EUROTRANSPLANT-Newsletter (10) – Kurznachrichten für alle beteiligten Chirurgen, Nephrologen und Immunologen. Der freundliche Unterton zwischen den Zeilen macht deutlich, mit wie viel Freude und Hingabe das neue Feld von allen Beteiligten erobert wurde. So erinnerte sich noch zwanzig Jahre später der Belgier G.P.J. Alexandre, wie eine Niere mit dem PKW von Gent nach Leuven transportiert werden sollte, um die kalte Ischämiezeit möglichst gering zu halten. Wenige Kilometer vor dem Ziel fuhr der eifrige Kollege sein Auto in den Graben, woraufhin er mit dem in einem Kochtopf verpackten Spenderorgan bis zum Krankenhaus trampeln musste. (4) Bald wurden erste Regeln für die Bewertung von Empfänger-Spender-Kombinationen erarbeitet (10). Die Laboratorien arbeiteten zu dieser Zeit unermüdlich - auch nachts und an den Wochenenden. (4) Schon im Januar 1969 konnte sich J.J. van Rood über die Unterstützung von 27 kooperierenden Zentren in Belgien, Deutschland und den Niederlanden freuen. Außerdem stieg die Zahl identifizierter relevanter MHC-Loci, aber auch der Spendermeldungen stark an. Der Sammlung von Daten, ihrer Analyse und Veröffentlichung kam dabei große Bedeutung zu um schnellstmöglich zu glaubhaften Ergebnissen zu kommen. Diese Qualitätssicherung im Streben nach wissenschaftlicher Evidenz sollte schon bald Tausenden von Patienten zugute kommen. (336) Das offizielle Gründungsdatum der Stiftung ist der 12. Mai 1969. Von Anfang an schwebte J.J. van Rood eine dezentralisierte Struktur der Stiftung vor. Jedem Transplantationszentrum - unabhängig vom Leiden-Referenzzentrum – sollte daher die Möglichkeit gegeben werden, als autonomer Verteiler zu fungieren. Ein Vorschlag, der aufgrund des damit verbundenen Arbeitsaufwandes schnell auf heftige Gegenwehr der Zentren

stieß. Zunächst blieb die Aufgabe deshalb bei EUROTRANSPLANT. (336) (335) Mit Spannung wurden schließlich auf dem Treffen der International Transplantation Society 1970 in Den Haag die ersten Statistiken erwartet. Waren noch im Jahr zuvor nur sieben Zentren aus Belgien, acht Zentren aus Deutschland und zwölf Zentren aus den Niederlanden am Austauschprogramm beteiligt gewesen, so stieg ihre Zahl im Laufe des Jahres 1970 aufgrund der beeindruckenden Ergebnisse auf 50 kooperierende Zentren im August an. (339) Gleichzeitig wurden die zu überbrückenden Distanzen auf Österreich und die Schweiz ausgedehnt. (11) Limitierend auf die aufstrebende Disziplin wirkte trotz steigender Spenderzahlen allerdings schon zu dieser Zeit der Organmangel. (118) 1984 schließlich begann EUROTRANSPLANT neben der Niere auch andere Organe zu vermitteln. Waren schon Jahre zuvor Cornea-Transplantate in das Programm aufgenommen worden (344), so nun mit entsprechend hohem administrativen Aufwand die Koordination von Leber- und Herz-Transplantaten. (344) Auch bei der Gewebebegewinnung vertrat EUROTRANSPLANT mittlerweile den Anspruch einen Spitzenplatz einnehmen zu wollen, und gründete gegen Ende der Achtziger Jahre EUROTISSUE und schließlich die Bio Implant Services (121) (123) (416) Mit zunehmender Ausweitung der Tätigkeiten gewann gleichzeitig die Qualitätssicherung immer mehr an Bedeutung. Wollte man in Leiden weiterhin seine Vorbildfunktion verteidigen, so mussten die Verfahrensstandards auf einem angemessenen Niveau gehalten werden. (32) Durch die Aufnahme der fünf Transplantationszentren der ehemaligen DDR - Dresden, Jena, Halle, Leipzig, und Rostock - am 1. Januar 1991 im Rahmen der deutschen Wiedervereinigung dehnte EUROTRANSPLANT auch seinen geographischen Einflussbereich weiter aus, so dass in Folge fast 300 Zentren und Laboratorien unter Aufsicht der Leidener Stiftung zusammenarbeiteten. Gleichzeitig stieg auch die Zahl wartender Patienten auf mehr als 10.000. (127) Noch vor der Jahrtausendwende, am 7. September 1999, wurde die Verbundsgrenze ein weiteres Mal nach Osten verschoben. Der Beitritt Sloweniens zum 1. Januar 2000, sollte - so die Hoffnung des Vorstandes - sich in absehbarer Zeit positiv auf die Wartelisten auswirken, denn der potentielle

Spender-Pool wuchs damit auf insgesamt 116,5 Millionen Einwohnern aus 6 Mitgliedsländern an. (74) Zuvor hatte die Stiftung innerhalb weniger Jahre ihr Erscheinungsbild von innen heraus grundlegend erneuert. Im Geiste von J.J. Rood war endlich die ersehnte Dezentralisierung umgesetzt worden. So hatte man die Zusammenarbeit mit den externen Zentren bei der Allokation zunehmend intensiviert, gleichzeitig jedoch die Organgewinnung einer langsamen Regionalisierung zugeführt. (221) Zum 25. Geburtstag 1992 waren darüber hinaus alle legislativen und direktiven Strukturelemente einer umfassenden Demokratisierung unterzogen worden. (400) Vermehrt wurde nun Wert darauf gelegt, die verwendeten Allokationssysteme auf konsensuell gefundenen medizinischen Kriterien fußen zu lassen. (135) (366). Neben der formalen Ausweitung der offiziellen Ziele auf die Förderung, Unterstützung und Koordination von Organtransplantationen im weitesten Sinne, sowie einer breiten Beteiligung an allen die Transplantationsmedizin betreffenden wissenschaftlichen und klinischen Aktivitäten ging dieser interne Wandel mit wesentlichen Veränderungen der Zusammensetzung des ehemaligen Vorstandes einher (98b). So entstanden drei Entscheidungsinstanzen: das General Board, das Exekutive Board und ein Board of Directors. Hatte man zunächst geplant, die Plätze der Abgeordneten des Generals Boards an Kandidaten aufgrund ihrer persönlichen Leistungen auf dem Gebiet der Organtransplantation, sowie an die Vorsitzenden der nationalen Transplantationsorganisationen zu vergeben, so sollten – in der neuen Fassung von 1994 – acht Abgeordnete direkt aus der Assembly – der Hauptversammlung aller Transplantationszentren und Typisierungslaboratorien - gewählt werden. (359) Im gleichen Jahr wurden Pläne fallengelassen, grundsätzlich alle drei für die Transplantationsmedizin relevanten Disziplinen – Chirurgie, Immunologie und Innere Medizin im Vorstand vertreten haben zu wollen. Stattdessen sollten die sieben verbleibenden Sitze auf vier Vertreter der Mitgliedsstaaten, den Leiter des Referenzlabors, sowie einen Finanz- und einen Ethik-Experten verteilt werden. Die Amtszeit sollte vier Jahre betragen. Dieses General Board hatte sämtlichen Interessen der Stiftung zu dienen. Ihm würde es obliegen Advisory Committees

einzuberufen, in welchen wiederum mindestens ein Vorstandsmitglied vertreten sein musste. Aus den eigenen Reihen wählte das General Board schließlich ein Executive Board, mit mindestens drei Mitgliedern, welchen die Überwachung des day-to-day Managements übertragen wurde. Während nun das General Board nur zweimal jährlich zusammentreten sollte, waren für das Executive Board mindestens sechs jährliche Treffen vorgesehen. Es unterlag dabei unmittelbar der Verantwortung des Board of Directors (24), dessen Autoritäten zuvor in schriftlicher Form vom General Board fixiert werden mussten. (58) Weitere Umstrukturierungen im Mai 1994 schufen darüber hinaus eine Assembly, welche den EUROTRANSPLANT-Nutzern nicht nur Einblicke in die Tätigkeiten des Vorstandes gestatte, sondern sie zunehmend in die Entscheidungsfindungen einzubinden versprach. (359) Ihre Hauptaufgabe sollte darin bestehen, die Vorschläge der Advisory Committees zur Modifizierung der bestehenden Allokations-Verfahren zu diskutieren und abzusegnen, bevor sie dem Vorstand übergeben wurden. Im Gegensatz zu den zuvor jährlich stattfindenden EUROTRANSPLANT Users Meetings war nun die Mitgliederzahl auf einen Vertreter pro Organprogramm begrenzt, erforderte aber gleichzeitig die Teilnahme von mindestens einem Vertreter jedes behördliche anerkannten Zentrums. Das Gewicht ihrer Stimmrechte sollte sich wiederum an der Anzahl der im Vorjahr durchgeführten Transplantationen orientieren. (58)(90) (359)

Besonders entscheidend für die legislativen Abläufe bei EUROTRANSPLANT scheint retrospektiv die Einsetzung der Advisory Committees. So wurde Ihnen die bisherige Aufgabe der organspezifischen Nutzer-Gruppen übertragen, neue Regeln für die Verfahren der Organgewinnung, -konservierung und -allokation zu erarbeiten. Außerdem hatten sie dem Vorstand, aber auch externen Kollegen bei der Entscheidungsfindung in spezifischen Sachfragen beratend zur Seite zu stehen, die Umsetzung wissenschaftlicher Studien voranzutreiben sowie die Durchsetzung der Allokations-Leitlinien zu überwachen. Dabei wurde ihnen freigestellt, während ihrer zweijährigen Amtszeit zusätzliche unabhängige Berater

zu beauftragen. Neben Nominierten der nationalen Transplantations-Gesellschaften, Vorstandsabgeordneten und einem Gewebetypisierungsbeauftragten war die Zahl der Mitglieder des Kidney Advisory Committee auf dreizehn begrenzt worden. (359) Alle herausgegebenen Empfehlungen mussten juristisch abgeklärt und mit Zweidrittelmehrheit verabschiedet worden sein, bevor sie im EUROTRANSPLANT-Newsletter veröffentlicht wurden, um schließlich durch die Assembly im Herbst jedes Jahres diskutiert und ergänzt zu werden. (90) G.G. Persijn - heute Medizinischer Direktor von EUROTRANSPLANT – wurde der erste Vorsitzende eines Nieren-Advisory-Committees (ETKAC) (307). Das Ethics-Comittee trat erstmals am 1. Juni 1995 zusammen. Unter seinen fünf Mitgliedern befand sich kein einziger erfahrener Ethiker. So wurde schnell der Beschluss gefasst, sowohl einen Ethiker als auch einen externen Juristen zu engagieren. Diese erhielten zunächst allerdings kein Stimmrecht. (307)

Passend zu dieser Umbruchphase erfolgte am 30. April 1995 der Umzug von EUROTRANSPLANT in einen eigenen Gebäudekomplex. Zu klein waren die Räumlichkeiten des Universitäts-Krankenhaus in Leiden für die schnell expandierende Stiftung geworden. (131). Im Sommer 1996 folgte als Abschluß der Umstrukturierung das neue Corporate Design: Die Silhouette zweier nebeneinander stehender Menschen. Wo sich ihre Körper überschneiden wärmere Farben, die ein Symbol für gesundes Leben darstellen sollen. Ihre Fläche begrenzt die Umrisse eines Pfeils, der aufwärts gerichtet ist und sowohl Bewegung und Transport als auch Optimismus und die spirituelle Interaktion der beiden Individuen symbolisieren soll. Farblich aufeinander abgestimmt steht das freundliche Orange für Lebensfreude und Menschlichkeit, während das dunkle Blau Frische und Sterilität, aber auch die europäische Fahne versinnbildlicht. (60) Die EUROTRANSPLANT INTERNATIONAL FOUNDATION war nun bereit für das neue Jahrtausend, bereit seinen Führungsanspruch unter den Organaustauschorganisationen auszubauen und seine Autonomie gegenüber den Behörden der Mitgliedsstaaten zu behaupten. (402) Anfang 2002, nach zwei

Jahren intensiver Arbeit am Qualitätsmanagement wurde das strategische Konzept von EUROTRANSPLANT schließlich mit dem ISO 9001:2000 Zertifikat belohnt. Im Einklang mit den bundesdeutschen Vorgaben sollte die Kernaufgabe und Expertise der Leidener Zentrale zukünftig allerdings nur noch in der Registrierung, Allokation und Logistik liegen, nicht jedoch bei Spendermeldung und Organentnahme. (79) (402)

4.3 Das deutsche Transplantationsgesetz

4.3.1 Geschichte des Transplantationsgesetzes

Abgesehen von den erfolglosen Versuchen E. Ungers zu Beginn des 20. Jahrhunderts beginnt die Geschichte der Nierentransplantation in der Bundesrepublik Deutschland erst im November 1963 mit der Übertragung eines Allo-Transplantats in Berlin. (282) Wenngleich die Nierentransplantation relativ rasch bundesweit in zwanzig Zentren eingeführt wurde, so stand sie doch in den Siebziger Jahren noch im Schatten der Dialyse. Dies lag zum einen an den hohen Risiken des Eingriffs, zum anderen aber auch an der Tatsache, dass die Dialyse zu dieser Zeit bereits als sicheres Verfahren etabliert war und dadurch die Zuwendung der Kostenträger, Gesundheitspolitiker und Ärzte erhielt. (319) Heute wissen wir um die große Bedeutung der Koexistenz beider Techniken - nicht nur angesichts eines zunehmenden Spendermangels sondern auch in ihrer gegenseitigen Ergänzung im Sinne einer ‚therapeutischen Reziprozität‘. (282) Bereits damals begannen die Wartelisten schnell anzuwachsen, so dass schon bald dem Aufbau diverser Organisationen und Vereinigungen viel Aufmerksamkeit geschenkt wurde, um schnellstmöglich die notwendigen logistischen und institutionellen Strukturen zur flächendeckenden Patientenversorgung zu schaffen. (281) (282) Die administrativen Impulse für ein modernes und funktionell diversifiziertes Transplantations-System gingen dabei vor allem aus den Erfahrungen eines umfassenden bundesweit effizient funktionierenden

Dialysebetriebes hervor. Das Kuratorium für Heimdialyse – die Basis für die Versorgung eines Großteils chronisch Nierenkranker - wurde daher alsbald zum Wegbereiter für die aufstrebende Transplantationsmedizin. In den Fußstapfen der Dialyse konnte diese leicht den Vorsprung ausländischer Zentren aufholen. (269) 1976 nahm das Kuratorium für Heimdialyse die Organisation der Nierentransplantation offiziell in ihre Satzung auf („Kuratorium für Dialyse und Nierentransplantation“) (195) (282). In den Folgejahren stieg die Anzahl transplanterter Nieren stark an (372) (282). Schnell ergab sich daraus die Notwendigkeit, eine eigene zentrale Koordinationsstelle einzurichten. Auf Initiative des KfH entstand deshalb am 9. November 1979 unter der Schirmherrschaft des Bundesministers für Gesundheit der Arbeitskreis Organspende (AKO). (3) 1984 folgte die Gründung der Deutschen Stiftung Organtransplantation, deren Zuständigkeit zu Beginn auf alle Organtransplantate außer der Niere begrenzt wurde. Letztere blieb weiterhin in der Verantwortung des KfH. (282) Noch im selben Jahr entstand die Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Transplantationszentren. Ein Verein, der 1994 zwei Jahre nach der von ihm initiierten Gründung der Deutschen Transplantationsgesellschaft (DTG) mit dieser fusionierte. (52)

Erste Ideen für eine gesetzliche Regelung waren bereits 1973 auf der 42. Justizministerkonferenz angeklungen. Im Folgejahr wurde daraufhin eine Bund-Länder-Arbeitsgruppe eingesetzt, um entsprechende Vorschläge zu erarbeiten. Noch im gleichen Jahr wurde ein erster Gesetzesentwurf präsentiert, scheiterte jedoch als Referentenentwurf des Bundesjustizministeriums. (282) In den kommenden Jahren schien es auf Bundesebene unmöglich, zu einer einheitlichen gesetzlichen Regelung zu kommen, was 1987 einen autonomen Schritt der Transplantationsgemeinschaft provozierte. So verpflichteten sich die Vertreter der westdeutschen Transplantationszentren eigenständig auf einen gemeinsamen Transplantationskodex. (104) Die 1992 überarbeitete Selbstbindungsvereinbarung definierte grundsätzliche medizinische, ethische und juristische Verfahrensprinzipien – wie die Hirntoddiagnostik –, enthielt aber auch

Empfehlungen zur Organvermittlung sowie administrative Richtlinien. (104) (376) Mit Beginn der Neunziger Jahre wurden immer mehr Modelle an Parteien und Politiker herangetragen, nachdem die Entwicklungen in den Nachbarländern gezeigt hatten, dass ein offizieller demokratischer Konsens auf dem Feld der Transplantationsmedizin durchaus möglich war. Unter der zunehmenden Last langer Wartelisten begannen sich zudem die Patientenverbände und Transplantations-Gemeinschaften langsam zu formieren. Einzelne Versuche, wenigstens auf Landesebene gesetzliche Verordnungen zu verabschieden, fielen schließlich der Grundgesetzänderung vom 15. November 1994 zur konkurrierenden Gesetzgebung -GG §74 – zum Opfer. (282) Drei Jahre später - am 25. Juni 1997 - waren die Parlamentarier in Berlin endlich bereit, mit überzeugender Mehrheit für einen interfraktionellen Entwurf zu stimmen. (397) Dieser – noch um Änderungsanträge von H. Seehofer und R. Dreßler zu ergänzende – Gesetzentwurf, wurde daraufhin am 26. September vom Bundesrat angenommen, um am 1. Dezember 1997 in Kraft zu treten. (282) (187)

4.3.2 Probleme des Transplantationsgesetzes

Nach Jahrzehnten öffentlicher Debatte und zahlreichen Anläufen, ein rechtliches Abkommen über Spende, Annahme und Allokation von Organen und menschlichen Gewebe zu erreichen, trat am 1. Dezember 1997 das deutsche Transplantationsgesetz in Kraft. (187) (282) Schon lange hatten Organmangel und Spannungen zwischen den Transplantationszentren die Notwendigkeit entsprechender gesetzlicher Verordnung deutlich gemacht. Doch ein politisches Umfeld, in welchem die Medien von Tag zu Tag schärfer, die Öffentlichkeit von Tag zu Tag hellhöriger und der Ruf nach transparenten und gerechten Allokations-Konzepten immer lauter wurden, erleichterte diesen zwingenden Schritt des Gesetzgebers keineswegs. Die Gefahr, prinzipiell Gleichberechtigte - verfassungsrechtlich Gleichgestellte - bei der Zuteilung knapper Ressourcen ungerecht zu behandeln, wuchs dabei um so mehr, je größer die Schere zwischen

Angebot und Nachfrage wurde. Neben Gleichheitsrechten mussten schließlich immer auch Freiheitsgrundrechte, sowie das Sozialstaatsprinzip berücksichtigt werden – dieses fordert, „dass die Verfassung ihren bloß freiheitsgewährleistenden Charakter zumindest insoweit überschreiten muss, als die soziale Gerechtigkeit Bedingung individueller Freiheit ist“ (216: S. 65) Zwar ist das Gesundheitswesen ein System besonderer Ressourcen und hebt sich dadurch von anderen sozialstaatlichen Verteilungsfragen ab, doch ist ihm eine unmittelbare Relevanz für die Grundrechte auf Leben und körperliche Unversehrtheit (§2 Abs.2 S.1 GG) (216) (194) zueigen, so dass der exklusive ‚Lokalgerechtigkeitsraum‘, in dem es sich bewegt, keinen gerechtigkeitsfreien Raum darstellt. (194) Kritiker wie Kliemt sehen allerdings das Transplantationsgesetz mittlerweile als hinderliche Zementierung eines vorbestehenden spontan evolvierten Zustands an, die eine vernünftige institutionelle Weiterentwicklung der Organverteilungsregeln in Deutschland unmöglich mache. (253) – „eine weitere gesetzliche Verankerung anti-individualistischer Werte und Veräußerungsverbote“ (251: S. 292) entgegen dem Subsidiaritätsprinzip. Schließlich hatten EUROTRANSPLANT und die DSO bereits über Jahrzehnte ohne Staatseingriff das geleistet, was nun offiziell an sie delegiert worden war. Immerhin aber brachte dies eine gewisse rechtliche Sicherheit mit sich. Gespendete Organe waren von nun an gesellschaftliches Gut und nicht länger das moralische Eigentum von Chirurgen, Transplantationszentren oder Krankenversicherungen. Entsprechend sollten Transplantate heute auch nur nach Maßgabe öffentlich-rechtlicher Verteilungsregeln an die Wartenden vergeben werden. (216). Aufgabe des Staates wäre es daher gewesen, klare Vergabekriterien zu formulieren, um Medizinern endlich ihre Entscheidungslast abzunehmen (vgl. Kapitel 3.1) und den wartenden Patienten mehr Sicherheit und Transparenz zu garantieren. Hingegen lassen bis heute einzelne Formulierungen übermäßigen Interpretationsraum, jedoch keine eindeutige Zuordnung von Verantwortung zu. (215) Dies wiederum kommt einer Außerachtlassung des Bestimmtheitsgebotes gleich, welches den Gesetzgeber verpflichtet, wenigstens die Grundgedanken seines gesetzgeberischen Wollens im Laufe des legislativen

Prozesses vollkommen deutlich zu machen. Normen müssen dementsprechend so bestimmt abgefasst werden, wie dies nach Eigenart der zu ordnenden Lebens- und Sachverhalte mit Rücksicht auf den Normzweck notwendig ist. (215) Angesichts der hohen Bedeutung eines Spenderorgans für das Überleben eines Patienten sollte der Bürger hier sensibel ausgewogene, höchst präzise und verantwortungsvolle Vorgaben erwarten dürfen – denn „Organe sind keine Pillen“ (99: S. 158), sondern Heilmittel mit besonderen Eigenschaften, deren Empfänger - aber auch deren Quelle - menschliche Individuen sind. Stattdessen jedoch wurde delegiert – kaum spezifiziert - und dabei grob gegen einen weiteren Grundsatz verstoßen: Den Grundsatz des Parlamentsvorbehalts. Dieser besagt, der Gesetzgeber dürfe Beschlussfassungen, die in den Bereich des Grundgesetzes hineinreichen, ausschließlich von einer parlamentarischen Kommission ausarbeiten lassen (215). Gemäß § 12 Abs. 1 TPG liegt die Setzungsmacht für konkrete Verteilungsregeln jedoch bei EUROTRANSPLANT International Foundation, während die Bundesärztekammer mit der Formulierung von Grundprinzipien betraut worden war. (215) Deren verbindliches Regelwerk fiel jedoch derart detailliert aus, dass eine konsequente internationale Transplantationspolitik innerhalb des EUROTRANSPLANT-Verbundes heute kaum mehr möglich ist. (405) (406) (vgl. Kapitel 4.3.3) Geht es dem Gesetzestext Spenderorgane nach „Regeln, die dem Stand der medizinischen Wissenschaft entsprechen, insbesondere nach Erfolgsaussicht und Dringlichkeit für Patienten“ zu vergeben (§12 Abs. 3 S.1 TPG, 01/12/1997) wahrscheinlich nur um eine Ausrichtung der Regeln am medizinischen Forschungsstand, so fordert die Ausarbeitung der Bundesärztekammer eine strikte Orientierung an medizinischen Kriterien. Nach internationaler Übereinkunft im medizinethischen und medizinrechtlichen Diskurs sind jedoch weder Wartezeit noch Länderaustausch medizinische Kriterien und finden dennoch normativ unangefochten weltweite Anwendung, obwohl sie auf rein gerechtigkeits-theoretischen Überlegungen basieren. (216) (253) Darüber hinaus findet sich ein systematischer Widerspruch zwischen den Prinzipien der Erfolgsaussicht und Dringlichkeit (vgl. Kapitel 6.3.1),

wobei sich letztere für einen Bereich, in dem es nicht um die Zuteilung von Leben, sondern von Lebensqualität geht, ohnehin nur bedingt operationalisieren lässt. Eine Abwägung des potentiellen Erfolges kollidiert hingegen mit dem Diskriminierungsverbot, (Art.3 Abs.3 GG) welches die Wahrung des Lebenswertindifferenzprinzips verlangt. Aus dem Grundrecht auf Leben geht wiederum kein absoluter individueller Anspruch auf eine bestimmte Behandlungsmethode – wie die Organtransplantation - hervor, sofern zumutbare Alternativen – wie die Dialyse – verfügbar sind. (§ 12 SGB V) (373)

Die kurzzeitige „Pauschalexklusion“ (216) scheinbar kontraindizierter Patienten verdeutlicht dabei die zunehmende Hilflosigkeit der Ärzte „medizinisch“ zu selektieren, und demonstriert gleichzeitig die Anfälligkeit der aktuellen Definitionen gegenüber einer sozial-moralischen Auswahl nach Wohlverhalten im Sinne pseudomedizinischer Rationalisierungen. So sind innerhalb von Deutschland die Aufnahmekriterien zu den Wartelisten bis heute nicht standardisiert, während das Transplantationsgesetz eine „Pflicht zur Indikationsstellungspraxis“ vorschreibt, die die wahren Bedarfsverhältnisse widerspiegeln soll. (370)

4.3.3 Probleme mit dem Transplantationsgesetz

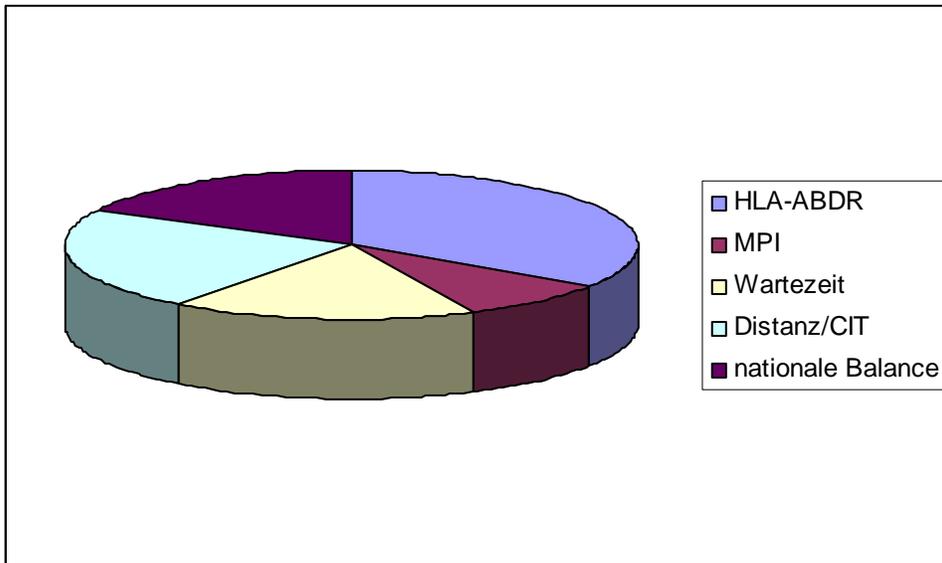
Die Freude über das deutsche Transplantationsgesetz war in Fachkreisen nur von kurzer Dauer. Zu schnell wurde man sich in Leiden der destruktiven Kräfte bewusst, die die nationalen Gesetzgebungen auf das 30-jährige verbundweit einheitliche Allokationssystem auszuüben drohten. Seit Inkrafttreten am 1. Dezember 1997 sind Organgewinnung, Vermittlung und Transplantation - nach dem Prinzip der Balance of Power – von drei unterschiedlichen unabhängigen Institutionen - auf Mandat der Bundesärztekammer, der deutschen Krankenhausgesellschaft und der Krankenkassen - auszuführen. (397) Weiterhin fordert das TPG – wie bereits 1993 die Empfehlungen der Europäischen Gesundheitskommission (vgl. Kapite 7.3) – eine finanzielle und organisatorische Unabhängigkeit der Allokationsbehörde. (397) (403) In Leiden erhoffte man sich

von der baldigen Umsetzung des Transplantationsgesetzes eine Verbesserung des Spenderaufkommens, denn die Anzahl der von Deutschland importierten Nieren überschritt zu diesem Zeitpunkt schon seit Jahren die Exportraten. (vgl. Kapitel 6.3.3) (397) In dieser schwierigen Phase um die Jahrtausendwende liefen die Verhandlungen zwischen EUROTRANSPLANT und seinen Auftraggebern nur schleppend an. Waren sich die Vertragspartner zwar inhaltlich einig, so stellte der finanzielle Teil des Abkommens ein unüberwindbares Hindernis dar. (227) Darüber hinaus sah sich EUROTRANSPLANT unangemessen spezifizierten Anforderungen der Bundesärztekammer machtlos gegenüber. Der Aufwand, seine Algorithmen entsprechend zu modifizieren, versprach einen nicht unerheblichen Aufwand, den der Vorstand zuvor finanziell gedeckt wissen wollte. (226). Im März 2000 sicherten die deutschen Krankenversicherungen EUROTRANSPLANT schließlich die notwendigen Zuschüsse zu, so dass noch im selben Monat das vom Gesundheitsministerium überarbeitete Abkommen unterzeichnet wurde und im Frühsommer nach erneuter Durchsicht einen offiziellen Status erhielt. (136) Kaum ein Jahr später - im Februar 2001 – kündigten die deutschen Krankenkassen jedoch ihre Bereitschaft, die Hälfte der Kosten für den Aufbau eines gemeinsamen Datennetzwerkes von EUROTRANSPLANT und DSO zu tragen. (220) (vgl. Kapitel 7.4) Wurde dieser Konflikt zwar 2002 beigelegt (367), so weigerten sie sich im April 2003 den Vertrag mit EUROTRANSPLANT nach Ende 2004 überhaupt weiter zu verlängern. Ursächlich waren Pläne von EUROTRANSPLANT aus dem Jahr 2001 gewesen, die Registrierungsbeiträge zu erhöhen (167). Zudem beklagten die Kostenträger, die Berichterstattung und Dokumentation gegenüber ihrer Prüfungskommission sei lückenhaft. So erreichte die Frustration über die Einführung des TPG einen neuen Höhepunkt - nachdem bereits im März 2001 alle höchstimmunisierten Patienten auf deutschen Wartelisten von der Teilnahme am HIT-Programm ausgeschlossen worden waren, da die DSO die Finanzierung präoperativer Kreuzproben für beendet erklärt hatte (vgl. Kapitel 6.2.4) (116) (316) – denn außer Bürokratie schien die Zusammenarbeit mit den deutschen Verhandlungspartnern nicht wirklich etwas bewirkt zu haben. So musste schließlich

das Gesundheitsministerium schlichtend eingreifen. (167) Indes kollidierten die verbindlichen Vorgaben der Bundesärztekammer sowohl mit den etablierten Vergabeprogrammen von EUROTRANSPLANT als auch mit den Plänen einer gemeinsamen Bündnis-Deklaration der sechs Gesundheitsminister, die richtungweisend für eine enge internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet der Transplantationsmedizin sein sollte. (vgl. Kapitel 7.3) (71) (162) Anstatt ein solides verfassungskohärentes Grundgerüst zur Verfügung zu stellen, spezifizierten sie eigenmächtig die Gewichtung der Gewebeverträglichkeit, aber auch die Höchstgrenze der Wartezeitpunkte. (198) (vgl. Kapitel 6.2.2, 6.3.2) Sogar die Richtlinien zur Blutgruppenkompatibilität widersprachen dem traditionellen und effektiven Vorgehen von EUROTRANSPLANT. (405) (vgl. Kapitel 6.2.1) Und während die Gesundheitsminister der Mitgliedsländer für alle Regeln eine wissenschaftliche Grundlage forderten, ließ sich eine solche für die Vorgaben der Bundesärztekammer nur bedingt nachweisen. (405) (162)

Abb. 1:

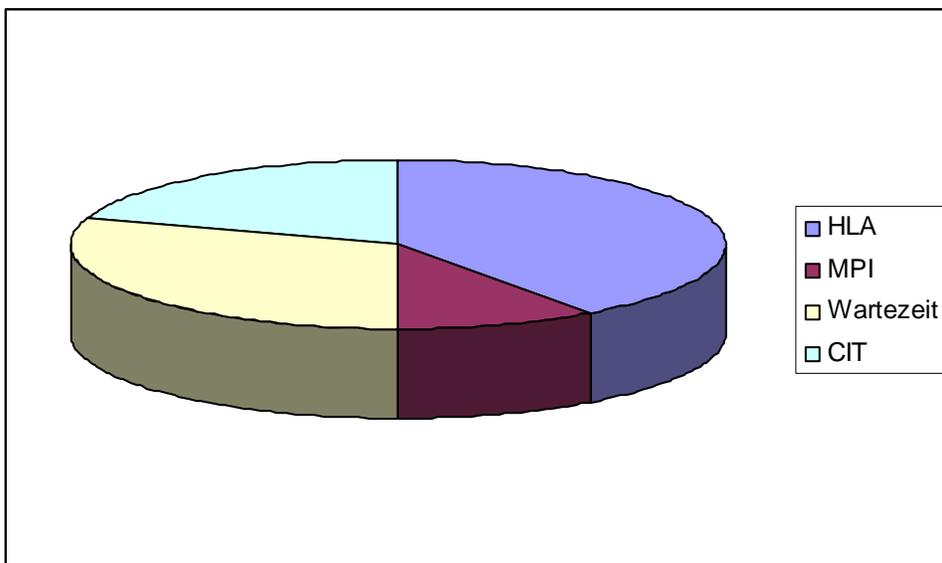
Gewichtung der Vergabekriterien nach Umstellung auf das neue ETKAS 1996:



(186)

Abb. 2:

Gewichtung der Vergabekriterien nach Vorstellung der Bundesärztekammer 2001:



(86)

5. Ethische Grundlagen

5.1 Einführung

Unter Ethik verstehen wir eine philosophische Disziplin, welche sich mit den moralischen Werten des handelnden Menschen auseinandersetzt. Zur angewandten Ethik – dieser ist ein pragmatischer Charakter zueigen - gehört auch die Medizinethik, die innerhalb der letzten 20 Jahre vor allem im angelsächsischen Raum an Bedeutung gewonnen hat.

Bei der Organallokation handelt es sich fraglos um ein moralisches Dilemma. (216) Schließlich macht es ein Mangelzustand an Spendernieren ganz und gar unmöglich, den Ansprüchen aller Berechtigten auf ein Organ gerecht zu werden, denn jede Selektion unter verfassungsrechtlich gleichermaßen geschützten Individuen bringt unweigerlich eine Ungleichbehandlung mit sich. (216) Bei der Vergabe von Gesundheitschancen und Lebensqualität wird die Gesellschaft eine Ungleichbehandlung langfristig wohl kaum tolerieren. Dabei müssen in einem plural-liberalen Rechtsstaat eine Vielzahl von ethischen und moralphilosophischen ebenso wie rechtliche, ökonomische und politische Facetten aufeinander abgestimmt werden. Zwar kann ethische Pluralität noch auf der Überzeugungsebene zugelassen werden, nicht aber auf der rechtlichen Ebene tatsächlicher institutioneller Umsetzung. (248)

Die derzeit zur Nierenallokation angewandten Allokationsalgorithmen berücksichtigen hingegen in ihren Punktesystemen eine Vielzahl ganz unterschiedlicher normativer Prinzipien, um den komplexen Intuitionen der Patienten gleichermaßen wie den verfassungsrechtlichen Bedingungen gerecht zu werden. Aus dem breiten Spektrum angewandter Maximen lassen sich nichtsdestotrotz jene beiden großen ethischen Theriefamilien destillieren, die die Grundlage unserer intuitiven Alltagsmoral bilden. Diese oftmals diametralen Konzepte – des Effizienzstrebens einerseits und fundamentaler Gerechtigkeitsüberzeugung andererseits – sollen nun - vor der Analyse

praxisrelevanter Mischformen - zunächst isoliert voneinander betrachtet werden. Hierbei darf niemals vergessen werden, dass derartige Modelle – seien sie nun juristischer, philosophischer oder auch theologischer Natur – kaum mit der Situation am Krankenbett vergleichbar sind.

5.2 Konsequentialistische Theorien

Angesichts einer zunehmenden Diskrepanz zwischen der Anzahl verfügbarer Spenderorgane und der Länge der Warteliste mag auf den ersten Blick eine Ausrichtung der Nierenallokation an der maximal zu erzielenden Gesundheitswirksamkeit keineswegs ungerechtfertigt – geschweige denn unverantwortlich – erscheinen. Doch wann ist es überhaupt gerechtfertigt von einem verschwendeten Organ zu sprechen – mit der Ausnahme, dass es gar nicht erst implantiert wurde?

Im englischen Feudalismus des ausgehenden 17. Jahrhunderts erhoben Bentham und Mill den Imperativ zur Effizienzmaximierung zum einzigen zentralen Dogma und begründeten damit die Idee des klassischen Utilitarismus. Dabei galt es alle existierenden sozialen Institutionen auf ihre gesellschaftliche Nützlichkeit zu überprüfen, wobei das Gute ohne Ansehen des Individuums zu maximieren war. Dem gesamtgesellschaftlichen Nutzen wurde hierbei wie selbstverständlich die individuelle Nutzenmaximierung untergeordnet. Im 18. Jahrhundert kalkulierte Smiths unparteiischer Beobachter schließlich eine Nutzensumme aus konkurrierenden Handlungen und Interessen und ergänzte Mills Ansatz dadurch um eine zeitliche Dimension. In diesem Sinne ist auch der Regelutilitarismus zu verstehen, wenngleich er die Nutzenberechnung nur noch auf Gesetze und Verordnungen bezieht. (194)

Die Richtlinien der Bundesärztekammer verlangen sowohl eine Fokussierung auf die Interessen des individuellen Patienten als auch eine gleichzeitige Berücksichtigung des Allgemeinwohles. Doch bei der Verteilung knapper Ressourcen erfordert die Mehrung des individuellen Nutzens zumeist ganz andere

Strategien als eine Ausrichtung am Kollektiv. (415) Da heute die Dialyse als rettende Alternativtherapie der ESRD flächendeckend zur Verfügung steht, erfolgt bei der Vergabe von Nierentransplantaten – im Gegensatz zu Spenderherzen - die Verknüpfung zwischen medizinischer und ökonomischer Dimension nicht durch die Stadien Leben und Tod, sondern durch die Lebensqualität der Patienten. Dies lässt eine weitaus differenziertere Auswahl der Empfänger zu und stellt entsprechend höhere Anforderungen an den Verteiler. Eine Nierentransplantation ergibt theoretisch einen Nettonutzen für die Empfänger-Gemeinschaft. Aufgrund der gesteigerten Lebensqualität erfährt indirekt auch die Gesellschaft einen volkswirtschaftlichen Nutzen aus der produktiven Arbeitszeit des Patienten, welche sich einerseits aus der Verkürzung der Krankheit und andererseits aus der Verlängerung des Lebens berechnet. Selbst die zunächst höheren Kosten für den operativen Organersatz werden bereits nach drei Jahren mit funktionierendem Transplantat von den Kosten einer ebenso langen fiktiven Dialysebehandlung überholt, wodurch wiederum das Gesundheitsbudget entlastet wird. (207) Der Staat profitiert demnach umso mehr von einem verpflanzten Organ, je länger es komplikationslos funktioniert. Nicht ohne Grund fordert daher das TPG auch eine Vergabe nach Erfolgsaussicht, wobei sich der Erfolg einer Transplantation definitionsgemäß aus dem Überleben des Empfängers, der längerfristig gesicherten Transplantatfunktion sowie der verbesserten Lebensqualität zusammensetzt. (86) Letztere ist bis heute aufgrund ihrer Komplexität nur unbefriedigend zu operationalisieren und wird daher bisher in keiner Form von Allokationsalgorithmen berücksichtigt. (216) (213) Überdies ist fraglich, ob nach Einführung des vielgestaltigen Konstruktes Lebensqualität der Vergabekonflikt besser zu bewältigen wäre. An sich würde er lediglich auf eine andere Ebene verlagert, denn auch unter der Voraussetzung einer methodisch adäquat durchführbaren Erfassung der Lebensqualität könnten Ergebnisse nur dargestellt, kaum aber hinsichtlich ihres gesellschaftlichen Nutzens verglichen und gar bewertet werden. Allzu schnell drängt sich bei allzu abstrakten Vereinheitlichungen – bei dem Versuch geeignete Messinstrumente zu entwerfen - die Gefahr auf,

nach sozialem Wohlverhalten zu selektieren. (104) (370) Erschwerend kommt hinzu, dass neben den empfängerbezogenen Kriterien der Erfolg der Transplantation in nicht unerheblichem Maße von der Qualität des jeweiligen Spenderorgans sowie der medizinischen Betreuung abhängt. (349) Sowohl verfassungsrechtlich als auch gegenüber der hippokratischen Tradition ist eine strikte Orientierung am Regelutilitarismus ohnehin kaum zu vertreten. Nicht nur sind die klassischen normativen Prämissen dieses teleologischen Nutzenparadigmas gegenüber Gerechtigkeitsproblemen indifferent, sie fordern zudem Opfer einzelner – zumeist Minderheiten – für das Allgemeinwohl. Gerne wird in diesem Zusammenhang heute von einer „Meritokratie der Glücklichen“ gesprochen“. (213: S. 95) Diese besagt, dass jenen besonders Hilfsbedürftigen – beispielsweise Risikopatienten (228) - hilfreiche Ressourcen bewusst mit der Begründung vorenthalten werden, ihr Gesundheitszustand lasse keinen nutzenoptimalen Einsatz zu. Der Begriff ‚double jeopardy‘ konkretisiert in diesem Sinne, dass genau diejenigen, deren erwartete Nutzenfunktion bei der Zuteilung der medizinischen Ressource geringer wäre, nicht selten auch jene sind, die bereits in hohem Maße unter den „biologischen Zufällen des Lebens“ – T. Gutmann und W. Land verstehen darunter Unfälle, Krankheit und genetische Disposition – zu leiden haben. (213: S. 95) Wenn moralische Verpflichtungen gegenüber Bedürftigen bei konsequenter Anwendung Nutzen maximierender Maximen in den Hintergrund treten, gefährdet dies langfristig auch das Solidaritätsprinzip unseres rechtsstaatlichen Systems. (213)

Die Anfangsplausibilität des Nutzenprinzips rechtfertigt daher kaum den Schluss, dass die ethisch wertvollste Vergabepolitik grundsätzlich jene ist, welche die Niere demjenigen Patienten zuteil werden lässt, der aus ihr den größten medizinischen Nutzen zu ziehen verspricht – Einsichten, die in den letzten Jahren sowohl in der Rechtsphilosophie als auch in der aktuellen Medizinethik zu einer paradigmatischen Abkehr vom Utilitarismus zugunsten des Schutzes individueller Grundrechte und einer steten Orientierung am Gerechtigkeitsgedanken geführt haben.

5.3 Deontologische Theorien

Wurde den Gesamtnutzererwägungen der bisherigen Allokationspolitik somit nach und nach die Legitimationsgrundlage entzogen, rückten auch bei EUROTRANSPLANT die deontologischen, gerechtigkeitstheoretischen Erwägungen immer mehr in den Vordergrund. Die „Gleichheitsnorm“ (194:20 - 25) als Angemessenheitsmotiv berücksichtigt dabei – im Sinne der Verteilungsgerechtigkeit – als direkter Gegenspieler der Effizienznorm die Rechte, Bedürfnisse und Verdienste der Betroffenen. (194) Gleichermaßen sind es die Grundsätze des individualistischen, menschenrechtlichen Egalitarismus, die die westlichen Verfassungstraditionen prägen. Die Logik unserer normativen Ordnungen – beispielsweise das bundesdeutsche Grundgesetz – ist daher vorwiegend antiutilitaristischer Natur und respektiert die Menschen in ihrer fundamentalen Gleichheit als Grundrechtsträger. Angesichts dieser methodischen Lebenswertindifferenz stellt sich nun die Frage, ob die Forderung des Gesetzgebers nach effizienzorientierten Allokationskriterien in der Transplantationsmedizin überhaupt eine verfassungsrechtliche Grundlage besitzt oder bereits in sich mit der Menschenwürde und dem Lebensrecht unvereinbar ist. (216) Der wichtigste Entwurf einer systematischen deontologischen Theorie geht auf den Vertragstheoretiker John Rawls zurück. Folgendes Gedankenexperiment diente ihm dabei als fiktive Basis: Verborgenen hinter dem ‚Schleier des Nichtwissens‘ – hinsichtlich ihrer eigenen sozialen Herkunft, ihrer gesellschaftlichen Position, ihrer Bildung und ihres gesundheitlichen Zustandes – sollten die Probanden ein allgemeingültiges Regelwerk entwerfen, das von allen akzeptiert werden konnte. Die Furcht um die eigene Einstufung sollte vor extremen Regeln schützen und verantwortungsvolle Mäßigung generieren. (194) (252) Losgelöst von subjektiven Motiven durften konsekutiv unabhängige rechtstheoretische Rahmenbedingungen für ein konfliktarmes Zusammenleben – „eine Veranstaltung zum wechselseitigen Vorteil“ (252) – erwartet werden. Bereits Aristoteles hatte in seiner Nicomachischen Ethik gefordert, Gleiche gleich und

Ungleiche ungleich, aber im Verhältnis zu ihren relevanten Unterschieden zu behandeln, da es das Ungerechte sei, welches gegen die Proportionen verstoße. (194) Ziel der damit verbundenen Verteilungsgerechtigkeit war es demnach auch nicht, jedem den gleichen Anteil, sondern jedem einen gerechten Anteil zukommen zu lassen. Nicht die relationale Gleichheit, also eine Gleichbehandlung im Vergleich zu anderen, sondern die Erfüllung absoluter Standards an Wohlergehen oder Chancen sollte das Ziel sein. (371) Dieser Ansatz führte Daniels später zur Theorie „von der fairen Gleichheit der Chancen“ (194: 35 - 37), auf die sich viele Grundsätze unseres bundesdeutschen Gesundheitswesens – so beispielsweise das Solidaritätsprinzip der gesetzlichen Kranken-, Unfall- und Rentenversicherung – stützen: (194) Eine Grundstruktur gleicher Individualrechte, welche nicht nach individuellen Eigenschaften wie Bedürftigkeit, Religionszugehörigkeit, Rasse oder Geschlecht vergeben werden, sondern jedem Bürger inhärent sind. (247) Auch die christliche Lehre harmoniert mit diesem Modell. Zwar ruft sie zur Nächstenliebe auf, fordert für Schwache und Bedürftige aber nichtsdestotrotz einzig und alleine eine faire Chancengleichheit. In Kapitel I, Artikel 3, Abs. 1 GG lautet dies heute: „Alle Menschen sind vor dem Gesetz gleich.“ Wie weit der Geltungsbereich das Lebenswertindifferenz als Fundamentalprinzip der gesamten Rechtsordnung tatsächlich reicht, lässt sich schon alleine aus der Bindung aller staatlichen Gewalt an die Grundrechte des Grundgesetzes (Art.1 Abs.3 GG) sowie aus seiner dimensionalen Relevanz für die Menschenwürde (Art.1 Abs.1 GG) ableiten und sollte insbesondere bei der gesetzlichen Normierung von Regeln zur Allokation knapper existentieller Ressourcen nicht unterschätzt werden. (216) Ein weiteres Strukturprinzip unserer Verfassung ist die Sozialstaatlichkeit. (Art. 20 GG) (261) Laut Bundesverfassungsgericht gilt das menschliche Leben als absoluter Höchstwert. Seine Unversehrtheit untersteht dabei den staatlichen Schutzpflichten. (216) Dies verbietet zunächst jegliche rein utilitaristisch-ökonomisch motivierte interpersonelle Nutzenabwägungen. Grundsätzlich wird das individuelle Grundrecht auf Leben und Gesundheit allerdings in den Rahmen und die Grenzen des Lebenserhaltungsinteresses aller Mitglieder der Gesellschaft gestellt – wie die

Satzung des Transplantationsgesetzes verdeutlicht. (373) So müssen heute wohlfahrtsegalitaristische Vorstellungen mit dem hehren Ziel einer ‚Gleichheit des Wohlergehens‘ den modernen Ideen des Egalitarismus der Ressourcen bzw. der Gleichheit der Chancen auf Wohlergehen weichen, wodurch die individuelle Selbstverantwortung an Bedeutung gewinnt – ein Motiv, das sich schon in der christlichen Ethik findet, (214) und in jüngeren Vorschlägen zur Organallokation wieder aufgenommen wurde – so beispielsweise die Forderung, starken Rauchern keine Lunge und Alkoholabhängigen keine Leber zu vermitteln. (370) (213) Den Ansprüchen einer freien Marktwirtschaft nach dem Lockeschen Modell genügen diese Vorgaben allerdings nicht. Dieses erscheint für das unübersichtliche Gesundheitswesen ohnehin nur schwer vorstellbar. (194)

Die Maxime, kein Individuum zugunsten eines anderen zu opfern, scheitert bei der Allokation lebenswichtiger Güter in Mangelsituationen. Was bleibt nun, um dem Anspruch auf Gleichbehandlung - besser auf Gleichheit - speziell bei der Transplantatvergabe gerecht zu werden? Die Losentscheidung? – zweifelsohne gewährleistet sie eine formale Chancengleichheit mit unerreichbarer Neutralität, doch scheint die „Legitimationskraft des Zufalls“ langfristig begrenzt. (213: S. 105) - Ein Grund, weshalb sich EUROTRANSPLANT von Anfang an für die Warteliste als gerechtigkeitstheoretisches Modul des Allokationsalgorithmus entschieden hat. Die Suche nach Normen, denen alle zustimmen würden, ohne ausschließen zu können eines Tages in deren Geltungsbereich zu fallen, gestaltet sich von Tag zu Tag schwieriger je pluralistischer die Weltanschauungen und mit ihnen die Moralvorstellungen werden. „Um festzustellen, was im Interesse von jedermann sein kann, ist es nach Auffassung der konstitutionellen politischen Ökonomik erforderlich, dass man die möglichen Ergebnisse des post-konstitutionellen Anpassungsprozesses“ bereits im Vornherein ‚bestimmt‘ (252: S. 99) - ein Konzept, das von Erfolg gekrönte Bestrebungen, Allokationskriterien mit Hilfe von Computer-Simulationen zu modifizieren, bestätigt. (vgl. Kapitel 7.4) Dabei fallen die Folgen auf der Stufe der Mikroallokation II – nach Engelhardt - am stärksten ins Gewicht. (202) - auf Makroebene I am wenigsten, so dass hier die ökonomisch-

distributive Gewalt weitgehend unbehelligt von Einzelschicksalen frei nach politisch-dezisionistischen Gesichtspunkten regieren kann. Die Gefahr einer Ungleichbehandlung ist demnach immer dort am Größten, wo sich der Verteilende mit den individuellen Interessen eines konkreten Patienten konfrontiert sieht (326) – am Krankenbett also. Genau aus diesem Grund ist es von ausschlaggebender Bedeutung, die notwendigen Wertentscheidungen patientenfern auf übergeordneten Ebenen zu treffen, wo nur mit statistischen, nicht jedoch mit konkrete Schicksalen kalkuliert werden muss. (250) (415)

An welchem Punkt aber beginnt nun Ungerechtigkeit? Versäumnisse auf den Makroniveaus provozieren unweigerlich Ungleichbehandlungen auf den unteren Allokationsebenen. Doch nicht nur eine inkonsequente Festsetzung der Vergaberichtlinien, der Budgetierung oder mangelnde Fachkompetenz der behandelnden Ärzte, sondern insbesondere die Güte und Operationalisierbarkeit der Auswahloperanten bestimmt die Objektivität der Allokatoren und damit die Voraussetzung einer unanfechtbaren Gleichbehandlung. (214) Der Verfahrensstandardisierung und Qualitätssicherung in den Transplantationszentren und Laboratorien kommt daher seit Jahren wachsende Bedeutung zu. (32) (123) (402) Wie diffizil sich die Umsetzung dieser ethischen Theorien in die Realität gestaltet, sollen die folgenden Kapitel zeigen.

6. Vergabekriterien: Entwicklung

6.1 Einführung

Das folgende Kapitel soll nun versuchen, einen fundierten Überblick über die gängigen Allokationsmechanismen und deren geschichtliche Hintergründe zu vermitteln. Hierbei werden zunächst die einzelnen Auswahlkriterien isoliert betrachtet, um sie schließlich in Kapitel 8.2 in einen evolutiven Gesamtkontext zu stellen. Nacheinander sollen die immunologischen Parameter und daraufhin die nichtimmunologischen Parameter abgehandelt werden, da die verwendeten Allokationskriterien – abgesehen von der Dringlichkeit – eine klare Differenzierung in utilitaristische, gerechtigkeitsorientierte und zentrumsbezogene Vergabefaktoren schon lange nicht mehr zulassen.

6.2. Immunologische Auswahlkriterien

6.2.1 AB0-Kompatibilität

Das AB0-Blutgruppensystem ist eines der ältesten und grundlegendsten Vergabekriterien für Spendergewebe. Kein anderer Faktor ist aufgrund seiner lebenslangen Stabilität und Aussagekraft leichter zu operationalisieren und dem individuellen Patienten gleichermaßen inhärent. Die AB0-Kompatibilität ist der Inbegriff eines „medizinischen“ Allokationsparameters. Aufgrund gravierender Auswirkungen auf die Gesundheit des Empfängers sind Abweichungen von der traditionellen AB0-Gewichtung im Vergabeverfahren sehr enge immunologische Grenzen gesetzt und lassen sich kaum durch gerechtigkeits-theoretische Motive rechtfertigen. Von Anfang an bildete somit die AB0-Blutgruppe unweigerlich die höchste immunologische Hürde, denn jeder Patient ist theoretisch seit frühester Kindheit gegenüber fremden Blutgruppen höchstimmunisiert. Schon Ende des 17. Jahrhunderts beobachteten R. Lower und J.B. Denis erste Transfusionszwischenfälle, wengleich zu dieser Zeit Erklärungsmodelle noch

fehlten. (189) Neben Erythrozyten tragen auch Endothel- und Epithelzellen sowie Leukozyten, Thrombozyten und Spermien die relevanten Antigenstrukturen auf ihrer Oberfläche. (260) In der Bevölkerung sind die nach Mendel vererbten Blutgruppen mit unterschiedlicher Häufigkeit auf vier mögliche Trägerkollektive - A, B, AB und 0 - verteilt, was unweigerlich zu unterschiedlich langen Wartezeiten führt. AB-Spenderorgane verfügen bekanntlich auf ihren Zellen sowohl über die Antigene der Blutgruppe A als auch der Blutgruppe B und können daher nur auf einen AB-Empfänger übertragen werden, da nur ein solcher keine Antikörper gegen beide Oligosaccharidreste gebildet hat. Im Gegensatz dazu zeigen die Oberflächen des Organs eines Spenders der Blutgruppe 0 keine in diesem Sinne antigenen Strukturen, weshalb er als Universalspender gilt und allen Empfängern zugeteilt werden kann. Entsprechend des Prinzips der AB-Blutgruppenträger können A-Organen nur auf A- und AB- Empfänger übertragen werden, gleichermaßen kann ein B-Empfänger nur ein B-Organ erhalten oder eben die Niere eines Spenders der Blutgruppe 0. Trotz aller genetischen Grenzen sind daher Verteilungsmechanismen zu Ungunsten der 0-Träger durchaus möglich. 0-Träger sind jedoch auf jedes verfügbare Organ ihrer eigenen Blutgruppe angewiesen. In den letzten Jahren wurde eine zunehmende Heterogenität der Merkmalsverteilung unter den Spender- und Empfängerkollektiven deutlich, welche mit der zunehmenden demografischen Mobilität der Völker erklärt wurde. (386)

Von Beginn der Achtziger Jahre an wurden Patienten der Blutgruppe 0 vom MATCH-Programm bevorzugt ausgewählt. (42) Die Notwendigkeit einer solchen Regelung äußerte sich bereits früh in einer disproportionalen Anzahl von Patienten der Blutgruppe 0 auf den Wartelisten. (365) Ursächlich hierfür war offenbar die vermehrte Verwendung der 0-Universal-Nieren für A, B, AB –Empfängern. So riet der Vorstand bereits im Juni 1974 nur noch AB0-identische Transplantate zu verpflanzen. (365) Fünf Jahre später bevorzugte EUROTRANSPLANT Wartende der Blutgruppe 0 grundsätzlich bei der Auswahl. (22) Ab 1986 wurden Nieren der Blutgruppe 0 prioritär an HLA-identische sowie hochimmunisierte kompatible

Patienten - im regulären Verfahren aber ausschließlich an Patienten der Blutgruppe 0 - vergeben. (93) Nur wenige Monate später wurde diese Regel durch die Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft für Organtransplantation näher spezifiziert und 1988 in einer bearbeiteten Fassung von der EUROTRANSPLANT Hauptversammlung verabschiedet. Diese Richtlinien schlossen von da an – nach Persijn bereits seit 1985 (311) - alle Blutgruppen-Träger außer 0 und B vom Erhalt einer Spenderniere der Blutgruppe 0 aus – sogar im Falle von HLA-Identität (211) (267) (46) (5). Ab September 1988 betraf dies selbst pädiatrische und höchstimmunisierte Patienten (49). Analysen der Wartelisten hatten zuvor eine Akkumulation von Patienten der Blutgruppe B aufgedeckt. Die Organe der übrigen Blutgruppen wurden nach den klassischen - für Bluttransfusionen geltenden - Regeln verteilt.

Wenngleich in den folgenden Jahren immer wieder gegen die offiziellen Regeln verstoßen wurde, durfte man sich im Herbst 1990 bei EUROTRANSPLANT über eine zunehmende Einhaltung der AB0-Leitlinien freuen. Fünf Jahre später lag die Compliance bei mehr als 99,5 %. (132) Erst die Evaluation des neuen ETKAS ergab 1999 wieder einen leichten Anstieg der Vergabe von Nieren der Blutgruppe 0 an Empfänger anderer Blutgruppen. (314) Für Irritationen sorgten im Jahr 2000 die verbindlichen Vorgaben der Bundesärztekammer. So verlangten diese grundsätzlich eine komplette Blutgruppen-Identität, obgleich sich das Konzept der „partiellen Blutgruppen-Identität mit Gerechtigkeitsfaktor für Empfänger der Blutgruppe B“ bei EUROTRANSPLANT seit 15 Jahren bewährt hatte. (319) Wenige Monate später wurden die deutschen Vorgaben zurückgezogen. (162) Im Folgejahr allerdings zeigte sich eine zunehmende Ungleichverteilung der Blutgruppen in der Patientenpopulation. (317) So kam bald – nun jedoch aus den eigenen Reihen – erneut der Vorschlag, die bestehenden Richtlinien zugunsten einer vollständigen Blutgruppenidentität zu ändern. Möglicherweise waren es die obligaten Austauschregeln für Sonderfälle, – wie full-house, pädiatrische, immunisierte und combined-organ Patienten - die rein rechnerisch den Empfängern der Blutgruppe 0 die Organe streitig machten. (317) Obgleich bis Mitte

2002 der Anteil der Spendernieren, der Patienten der Blutgruppe 0 vorenthalten wurde, ohne weitere Modifizierungen auf 10 % sank, entschied sich das ETKAC letztlich im Juni tatsächlich für eine streng blutgruppenidentische Vergabe. (166) Ausnahmen wurden jedoch weiterhin gemacht, allerdings differenzierter als zuvor. Während HI-Patienten unabhängig von ihrer Blutgruppe - im Rahmen des AM-Programmes – uneingeschränkt Organe der Blutgruppe 0 erhielten, galt für die full-house und ESP-Patienten nach wie vor die ehemalige „partielle Blutgruppen-Regel mit Gerechtigkeitsfaktor“. (201)

6.2.2 HLA-Kompatibilität & Typisierung

Der Allokationsfaktor HLA-Verträglichkeit stellt fraglos - neben der ABO-Kompatibilität - das am genauesten definierte Vergabekriterium dar. Heute finden sich in den Fachkreisen nur noch wenige, die grundsätzlich die Histokompatibilität ablehnen - zu signifikant sind die zahllosen Forschungsergebnisse der letzten Jahrzehnte -, doch viele Wissenschaftler und Kliniker sehen nach wie vor nur in bestimmten Konstellationen und Kombinationen einen überzeugenden Einfluss auf die Prognose und damit die Rechtfertigung, Spenderorgane über weite Strecken zu transportieren. Immer wieder haben Fortschritte der Immunogenetik, der immunsuppressiven Medikation als auch der Konservierungsverfahren die schwelenden Auseinandersetzungen angeheizt, und so ist bis heute der Streit zwischen Immunologen und Chirurgen hinsichtlich einer Dominanz des HLA-Matches über das Kriterium der kalten Ischämiezeit noch lange nicht beigelegt. Weltweit stellt die Gewebeverträglichkeit dennoch seit jeher den Schlüsselfaktor bei der Vergabe der knappen Spendernieren dar. Das HLA-System besteht aus einer Gruppe hochpolymorpher, eng miteinander verbundener Gene, die auf dem kurzen Arm des menschlichen Chromosoms 6 liegen. Drei Hauptregionen können dabei unterschieden werden, wobei zwei von ihnen für Glykoproteine auf der Zelloberfläche - die übrige für die zahlreichen Komponenten des Komplementsystems – kodieren. Da sie zuallererst auf Leukozyten gefunden

wurden, hat man sie als Human Leukocyte Antigen (HLA) bezeichnet. Aufgrund ihrer entscheidenden Wirkung für die Gewebeverträglichkeit wird synonym der Begriff Major Histocompatibility Complex (MHC) verwendet. Hierbei lassen sich zwei Klassen MHC-Antigene unterscheiden. Moleküle der Klasse I wurden als erste entdeckt und umfassen die Genprodukte der Loci HLA-A, -B, und -C. Sie werden auf allen kernhaltigen Zellen sowie den Thrombozyten exprimiert. MHC-Klasse II-Antigene – HLA-DR, -DQ und -DP - finden sich hingegen bis heute ausschließlich auf der Zelloberfläche antigenpräsentierender Immunzellen (APCs) sowie aktivierter T-Lymphozyten und endothelialer Zellen. Prinzipiell werden diese Gene zwar nach Mendel vererbt und bleiben ein Leben lang konstant, doch wurde in jüngster Zeit ein als "linkage disequilibrium" benanntes Phänomen beobachtet, demzufolge bestimmte HLA-Kombinationen häufiger zusammen auf dem gleichen Chromosom auftreten. (260) Allgemein sind die Genfrequenzen in der Bevölkerung höchst inhomogen verteilt. Diese Heterogenität im Spender- und Empfängerpool hängt unter anderem von der ethnischen Herkunft der Patienten ab. Bei genetisch nicht identischem Empfänger – alle außer eineiigem Zwilling oder (hypothetischem) Klon des Spenders – muss mit einer lebenslangen Immunantwort gegen das fremde Organ gerechnet werden. Diese erfordert eine ebenso lange immunsuppressive Therapie mit allen damit verbundenen Risiken.

Grundsätzlich lassen sich vier Formen der Abstoßungsreaktion in Abhängigkeit vom Zeitpunkt ihres Auftretens und den zugrunde liegenden Mechanismen unterscheiden (384): Die hyperakute Abstoßung wird durch bereits präformierte Antikörper ausgelöst (vgl. Kapitel 6.2.4). Auch die verzögerte hyperakute – oder beschleunigte akute – Abstoßung innerhalb der ersten fünf postoperativen Tage wird bereits vorhandenen oder kreuzreagierenden Antikörpern zugeschrieben. (384) Diese können beispielsweise im Verlauf von Schwangerschaften, nach Bluttransfusionen oder auch vorangegangenen Organübertragungen gebildet werden. (365) Eine akute Abstoßung ereilt das Transplantat innerhalb der ersten drei Monate und stellt den häufigsten Abstoßungs-Typ dar. Sie kann auf

Aggressionen sowohl der angeborenen als auch der adaptiven Immunabwehr zurückgeführt werden. Da diese relativ gut auf immunsuppressive Medikamente ansprechen, geht die größte Bedrohung für die Langzeitfunktion eines Transplantates von der chronischen Abstoßung aus. (384) Selbst bei Patienten mit nachweislich hoher Compliance hinsichtlich der Einnahme immunsuppressiver Präparate lässt sie sich kaum kontrollieren. Nicht zuletzt, da ihre Pathogenese bis heute nicht vollständig aufgeklärt ist. Die morphologischen Parenchymveränderungen zeigen hauptsächlich eine progressive Atherosklerose der Transplantatgefäße. (384) Keineswegs führen alle Histoinkompatibilitäten zum gleichen Risiko der Abstoßung. Genauso wenig darf von einem additiven Effekt der Immunogenität mit steigender Anzahl von HLA-mismatches ausgegangen werden. Stattdessen wird heute damit gerechnet, dass sich die einzelnen HLA-Antigene in ihrer Wirkung gegenseitig potenzieren – ein Effekt, der möglicherweise auf die allgemeine Hyperreagibilität eines längerfristig stimulierten Immunsystems zurückzuführen ist. (6) Obgleich immer wieder neue Loci entdeckt wurden, beschränkt sich EUROTRANSPLANT bei der Allokation auf drei Genorte: HLA-A, -B, und -DR. Aufgrund der diploiden Chromosomenausstattung des Menschen können entsprechend maximal sechs Übereinstimmungen oder Unverträglichkeiten für eine gegebenen Spender-Empfänger-Kombination auftreten. Stimmen alle Antigen-Merkmale miteinander überein, so wird von einem full-house oder 000-HLA-ABDR-Match gesprochen – eine recht seltene Konstellation mit außerordentlich guter Prognose. Höchstens zwei Abweichungen – also wenigstens vier gemeinsame immunogene Eigenschaften zwischen Spender und Empfänger – werden als gutes HLA-Match und damit als kompatibel bezeichnet. Geringere Übereinstimmungen lassen nur noch wenig Aussagen über die zu erwartende Funktionsspanne des Transplantates zu.

Ende der Sechziger Jahre war das Allokationsverfahren von EUROTRANSPLANT nur in Ansätzen standardisiert. Nichtsdestotrotz hatte die Leidener Stiftung bis zum 1. September 1968 bereits zwanzig Nieren von dreizehn Spendern typisiert und

vierzehn davon an ausgewählte Empfänger versandt. Alle Seren potentieller Empfänger wurden zu dieser Zeit in monatlichen oder sechswöchigen Abständen auf präformierte zytotoxische Antikörper untersucht, um der Gefahr einer hyperakuten Abstoßungsreaktion vorzubeugen. Leukozytengruppen mussten aus Sicherheitsgründen doppelt bestimmt werden. (10) Mit Beginn des Jahres 1968 stieg die Zahl registrierter Patienten auf 264 an. Die Gewebetypisierung wurde mehr und mehr dezentralisiert, da schon bald sechs Zentren zur Lymphozyten-Gruppierung in den Niederlanden, Belgien und der Schweiz ausgerüstet waren. Gemeinsam suchten sie gezielt mit Hilfe von Agglutinations- und insbesondere Zytotoxizitätstests nach den HLA-Loci 4a, 4b, 6a, 6b, 7a, 7b, 7c, 7d, LA2. Insgesamt wurden 1968 128 potentielle Spender typisiert. Die Nieren von 48 Spendern wurden daraufhin auch tatsächlich verpflanzt. Bald gelang es, die durchschnittliche Unverträglichkeit eines Transplantates auf 1,27 - gegenüber 3,00 in der Ära vor EUROTRANSPLANT – zu senken. (336)

Nun waren sich die internationalen Fachkreise einig: Die Prognose der Transplantate konnte durch eine Berücksichtigung der Histokompatibilität signifikant verbessert werden, wenngleich noch lange nicht alle relevanten Antigene erfasst waren. (336) In dieser frühen Phase gingen die Wissenschaftler noch von einem einzigen hochdiversifizierten HLA-Komplex mit einer Vielzahl von Subloci aus. Entsprechend der bereits bekannten Antigene HL-A1, HL-A3, HL-A9, HL-A5 plante man, alsbald auch die übrigen Moleküle schnell zu identifizieren und bei der Allokation zu berücksichtigen. (336) Allerdings wurde EUROTRANSPLANT schon früh damit konfrontiert, dass die Leukozyten-Gruppierungs-Verfahren nach wie vor verbundweit keine einheitlichen Ergebnisse erbrachten. (336) In absehbarer Zeit sollte daher die Verwendung von Spenderlymphknoten die Kreuzproben vereinfachen. (337) Doch bereits im Januar 1969 stieß das Zentrallabor in Leiden an seine kapazitiven Grenzen. Zwar hatte man das Kreuzproben-Intervall inzwischen auf zwölf Wochen ausgedehnt, doch bereits das einmalige Screening von 500 Patientenserum war mit einem kaum mehr zu bewältigenden Arbeitsaufwand verbunden. Um die Eigenverantwortlichkeit der

peripheren Ärzte bei der Einsendung der Seren zu steigern, wurde schließlich beschlossen, jenen Patienten im Falle einer Konkurrenzsituation das Organ vorzuenthalten, deren aktuelles Serum dem Typisierungslabor nicht vorlag. (338)

(12) Im Frühjahr 1969 arbeiteten bereits zwölf Typisierungslaboratorien mit EUROTRANSPLANT zusammen. (339) Die Reliabilität ihrer Ergebnisse stellte sich jedoch auch weiterhin als gering heraus. Hingegen war in nur zwei Jahren die Anzahl relevanter Antigene von 9 auf 20 angestiegen - zuverlässige Reagenzien standen jedoch nur für einen Teil dieses Spektrums zur Verfügung. Nichtsdestotrotz funktionierten mehr als 65 % der Transplantate durchaus zufrieden stellend. (233)(339) War bereits im Vorjahr die Typisierung von Milzbiopsien durch Lymphknoten-Samplings ergänzt worden, so sollten in absehbarer Zeit auch Thrombozyten Verwendung finden. Nach dem 4. Histokompatibilitäts-Workshop in Los Angeles herrschte zunächst Genugtuung. Die Bestimmung von Antigenen der LA-, aber auch der 7-Serie hatte sich als äußerst reliabel erwiesen, wenngleich die exakte Position der Antigene 4a und 4 B - welchen zu dieser Zeit große Bedeutung zugemessen wurde – auch weiterhin unbekannt blieb. (339)

1970 stellte die nach wie vor mangelhafte Versorgung mit hochwertigen monospezifischen Antiseren – beispielsweise gegen HL-A1 und HL-A11 - die Typisierungslaboratorien jedoch vor ein ernstzunehmendes Problem. Da geeignete Reagenzien nicht kommerziell zu erwerben waren, war man in höchstem Maße auf andere Quellen – beispielsweise Skandinavien oder auch der NIH Serum Bank – angewiesen. (339) (341) Trotz der Großzügigkeit ausländischer Partner stellte dies langfristig einen ganz und gar inakzeptablen Zustand dar. So waren kaum drei Jahre nach der Gründung von EUROTRANSPLANT die quantitativen, aber auch qualitativen Laborkapazitäten ausgeschöpft. Doch EUROTRANSPLANT rief zur Geschlossenheit auf. Als bald sollten Eltern und Verwandte von Patienten mit speziellem HLA-Phänotyp kontaktiert und um Blutproben gebeten werden, aus welchen man die seltenen Antikörper zu isolieren hoffte. Besondere Aufmerksamkeit wurde dabei jenen 50 % paternalen Antigenen geschenkt, die

möglicherweise während der Schwangerschaft in der Mutter zu einer Sensibilisierung geführt hatten. Zudem konnte es möglicherweise gelingen, die Mutter durch eine Bluttransfusion ihres Mannes zu immunisieren, um daraufhin die gewünschten Antikörper zu gewinnen. (341) Entsprechend wurde – der offensichtlichen Überlastung der Laboratorien zum Trotz - auch im Frühjahr 1971 weiterhin an der Praxis festgehalten, das Serum jedes registrierten Patienten in regelmäßigen Abständen zu screenen, was letztlich zur Ablösung der schweizer Kooperationspartner führte. (362) Um im Frühjahr 1973 75 % der Empfänger mit zwei oder weniger Mismatches zu versorgen, mussten nahezu 66 % der Spenderorgane verschickt werden. Auf einem inoffiziellen Treffen wurde schließlich beschlossen, full-house-Patienten die höchste Priorität im Allokationsverfahren einzuräumen (361) - eine Entscheidung, die im Dezember durch neuste wissenschaftliche Befunde von Festenstein und van Hooff in Lancet untermauert wurde. (363) Nichtsdestotrotz zeigten sich in den ersten Monaten des Jahres 1974 – wie bereits 1971 (342) - starke Tendenzen zur lokalen und nationalen Verwendung von Spenderorganen, was unweigerlich zu einer Verschlechterung der Gewebeverträglichkeit führte. Nur knapp 16 % der im Entnahmezentrum verpflanzten Nieren wiesen damals gute Matches - also weniger als zwei inkompatible Loci - auf, wohingegen 41 % der supranational ausgetauschten Organe diese Voraussetzung erfüllten. Lag hier der Anteil mit mehr als zwei Mismatches bei 12,8 %, so erhielten lokal transplantierte Empfänger zu mindestens 53,5 % Nieren mit drei bis vier unverträglichen Loci, wodurch das Gesamtaufkommen schlecht verträglicher Organe auf mehr als 30 % anstieg. (365). Schätzungen zufolge betrug zu dieser Zeit der Anteil potentieller Empfänger mit präformierten zytotoxischen Antikörpern 35 – 40 % der Warteliste (vgl. Kapitel 6.2.4). (365) Infolgedessen wurde zum Frühjahr 1976 das Intervall zur Einsendung von Blutproben auf sechs bis acht Wochen verkürzt. (12) Gleichzeitig begann Leiden damit, externe Qualitätskontrollen in den Typisierungslaboratorien durchzuführen. (13) (14) Im weiteren Verlauf des Jahres erhielten daraufhin rund 42 % der Patienten Transplantate mit exzellenten Prognosen bei maximal einem

inkompatiblen HLA-Antigenen. (17) Während höchst sensibilisierte Patienten inzwischen auf die Vermittlung gut verträglicher Spendernieren über das European Immunized File hoffen durften, begann indes die Hochphase immunmodulatorischer Prätransplantations-Transfusionen. (233)(15) (17) (44) (vgl. Kapitel 7.1) Waren in den ersten zehn Jahre von EUROTRANSPLANT zunächst ausschließlich Antigene der MHC-Klasse I beim Vergabeverfahren berücksichtigt worden (21), so sollten ab 1978 - infolge neuester wissenschaftlicher Erkenntnisse – auch die HLA-DR-Antigene in die Entscheidungsprozesse mit einfließen – zunächst jedoch nur experimentell, da vielerorts die labortechnischen Voraussetzungen für eine routinemäßige Anwendung noch nicht erfüllt waren. (23) (210) (233) Aufgrund signifikanter Effizienzgewinne wurde schon im Januar 1981 ein neues Serum Set mit allen offiziellen HLA-DR-Antigenen vorgestellt. Da zu dieser Zeit die Spezifizierungsmethoden für diesen Locus jedoch nicht ausgereift waren, sollten in der Anfangszeit nur interessierte Typisierungszentren die 35 Seren zur Bestimmung der potentiell relevanten 10 HLA-DR-Antigene erhalten. (25)

Indes hatte EUROTRANSPLANT seine verbindlichen Kompatibilitätskriterien mit dem Ziel aktive Spenderzentren zu stärken überarbeitet. So mussten im Frühjahr 1981 alle Nieren mit weniger oder nur 1 HLA-AB-Mismatch und gleichzeitig kompatibelem HLA-DR-Locus den verbundweit ausgewählten Patienten zur Verfügung gestellt werden. Eine lokale Verwendung der Spenderniere hingegen war bei mehr als einer Unverträglichkeit für den HLA-AB-Locus und gleichzeitiger HLA-DR-Kompatibilität oder aber vollständiger Verträglichkeit des HLA-AB-Locus und einem HLA-DR-Mismatch zulässig. Erfüllte keiner der Patienten vor Ort diese Voraussetzungen, so ging die Niere automatisch an den EUROTRANSPLANT-Pool. (26) Wenngleich zu dieser Zeit die Spendertypisierungen noch zu rund 75 % auf Milzproben basierten, so plante man, schon bald Blutproben zu verwenden. Zum einen würden dadurch die beschwerlichen Bestätigungstests entfallen, zum anderen jedoch versprach peripheres Blut ausreichende Volumina, einfachere Methoden, sowie nicht zuletzt eine kürzere kalte Ischämiezeit, da die Proben

bereits präoperativ gewonnen werden konnten. Allerdings galt es, zuvor Aussagekraft und Reliabilität der verwendeten Techniken zu konsolidieren, (28) denn durchaus nicht alle Wissenschaftler zeigten sich von dieser Aussicht begeistert. Während manche Immunologen tatsächlich um die Qualität der Ergebnisse fürchteten, schien eine Spendertypisierung vor der Feststellung des amtlichen Todes vor allem ein ethisches Problem darzustellen. (33)

Zwei Jahre später wurden Split-Antigene für den HLA-DRw6-Locus in das Verfahren mit aufgenommen, nachdem sich gezeigt hatte, dass für dieses Gewebemerkmale positive Patienten eine erhöhte Sensibilisierungstendenz und damit ein erhöhtes Risiko der Transplantatabstoßung aufwiesen. (233) (29) (110)

Zum Jahresbeginn 1984 veröffentlichte die World Health Organization eine neue HLA-Nomenklatur, die zu einer zeitweiligen Berücksichtigung weiterer supertypischer Split-Spezifitäten – insbesondere des HLA-B und –D-Locus - führte. (279) Für die Typisierung an sich bedeutete dies keine wesentlichen Veränderungen, da die zusätzlichen Spezifitäten mit den herkömmlichen Serum-Sets detektiert werden konnten. (279) Weiterhin wurden die Patienten vom Allokationsprogramm primär nach ihrem HLA-Typ ausgewählt. (160) Nach Abgleich der Blutgruppenverträglichkeit ordnete das Programm die verbleibenden Patienten nach einem speziellen Raster einer von 26 HLA-Verträglichkeitsstufen zu. Die entscheidenden Selektionsparameter waren die Anzahl der Mismatches für den HLA-AB-Locus und die MHC-Klasse II Antigene. Nicht vollständig typisierte Spender – sowie HU-Patienten fanden sich in jeweils eigenen Gruppen wieder. (279) Spezifitäten, auf deren Abgleich verzichtet werden konnte, wurden automatisch ignoriert. Gleichmaßen wurde zwischen HLA-A und HLA-B Locus in ihrer Gewichtung zunächst nicht differenziert, so dass letztendlich nur die Anzahl der Unverträglichkeiten für die Empfängerauswahl zählte. Zwei Umwandlungs-Prozeduren ergänzten dieses Klassifikationsverfahren. Zum einen ordnete der Computer bei der Spendertypisierung erkannte HLA-Splits zunächst ihren relevanten Hauptantigenen zu, zum anderen prozessierte er seltene und homozygote Antigene in vergleichbarer Weise, um für jeden Patienten die Chance

auf ein gutes Match zu erhöhen. (279) (160) Auf der Basis dieser aufbereiteten Daten ausgewählte Patienten wurden daraufhin nach Dringlichkeits-Kategorien sowie mit Priorität für AB0-0 Patienten sortiert und auf einer Liste angeordnet. Dabei bestimmte das Verhältnis zwischen urgency-0-Patienten – ehemals HU - und den anderen Kategorien den Umfang der Auswahlliste. Üblich waren 30 Plätze, die jedoch im Rahmen des regulären Verfahrens bis auf 60 erweitert werden konnten. (279) Bald wurde klar, dass aus Praktikabilitätsgründen - aber auch der Gerechtigkeit wegen – die Spezifizierung von HLA-Splits verlassen werden musste. Das MATCH-Programm sollte sie daher entweder nicht länger berücksichtigen oder aber in ihre entsprechend kompatiblen Hauptantigene HLA-ABDR transformieren. (279) Für 1986 und das Frühjahr 1987 wurde schließlich ein groß angelegter Austausch von Milzproben geplant, um die Serum-Sets von EUROTRANSPLANT zu optimieren, nachdem es nach wie vor schwer fiel, zwischen einer Missinterpretation der Ergebnisse und einer mangelhaften Funktion der verwendeten Antiseren zu differenzieren. (37) (424) So war festgestellt worden, dass ungefähr 65 % vermeintlich gering kompatibler Transplantate nach einem Jahr noch funktionierten. (233) Forscher hatten daraufhin das Konzept der low responder - einer Gruppe von Patienten mit intrinsisch reduzierter Fähigkeit Abstoßungsreaktionen gegen eine Vielzahl inkompatibler Antigene zu initiieren – entwickelt. Nun allerdings galt es, sich auf die Suche nach jenen Faktoren zu machen, die den gleichen Effekt auf high responder – also hyperreagible Patienten – ausübten. (233) In den folgenden Studien ließen sich daraufhin tatsächlich postoperative Unterschiede in der Intensität der Antikörperbildung zwischen DRw6-Locus positiven und DRw6-negativen Patienten nachweisen – eine Erkenntnis, die HLA-DRw6-positive Nieren letztlich zu Universalspenderorganen machte. (29) Außerdem ließ sich hierdurch im Frühjahr 1986 erklären, warum sowohl das DR-Matching als auch die umstrittene Pretransfusions-Konditionierung seit Jahren bei DRw6-positiven Empfängern einen weitaus stärkeren Effekt zeigten als bei DRw6-negativen Patienten. (233) Obgleich ein Modell für diese Prädispositionen noch fehlte, war doch die klinische Aussage der Befunde eindeutig: Solange ein Mangel

an Spenderorganen herrschte, galt es - im Sinne der Allokationsphilosophie von EUROTRANSPLANT - die Prognosen zu optimieren, um den größtmöglichen Nutzen aus der Summe aller Transplantationen zu ziehen. DRw6-positive Patienten sollten entsprechend DRw6-positive Nieren erhalten, wohingegen sich die Auswahl des Empfängers für ein DRw6-negatives Transplantat auch weiterhin an den konventionellen ABDR-Richtlinien orientieren würde. (233)

Nur wenige Monate zuvor - im April 1986 - hatte die Arbeitsgemeinschaft für Organtransplantation in Deutschland umfassende Empfehlungen präsentiert, die allerdings aufgrund der Chronologie der Ereignisse die neuen Konzepte zur HLA-DRw6-Vergabe noch außer Acht ließen. So sollte in allen Fällen ohne potentiellen full-house-Empfänger im EUROTRANSPLANT-Pool – für diese waren weiterhin alle Nieren bedingungslos auszutauschen – unter der Voraussetzung von mindestens einem verträglichen HLA-B + 1 HLA-DR-Locus die lokale und regionale Verteilung der Organe bei guter HLA-Kompatibilität und im Hinblick auf eine Minimierung von kalter Ischämiezeit und Kosten gefördert werden. (211) Eine ungewöhnlich zentrumsorientierte Richtlinie, die nicht zuletzt auf den immunsuppressiven Fortschritten vorangegangener Jahre beruhte. (93) De Meester sieht darin gleichzeitig die erstmalige Definition eines Schwellenwertes der HLA-Verträglichkeit. (160) Genau in dieser Phase jedoch sollte Ciclosporin A massive Nebenwirkungen entfalten, so dass die Leidener Führung ihre Transplantationszentren ermutigte, auch weiter an der Qualität der Antikörper-Screening-Programme zu arbeiten. Immer noch wurden zu dieser Zeit nicht in allen Laboratorien die gleichen Screening-Sets verwendet - mit gravierenden Unterschieden zwischen den in Leiden vom ETRL und den lokal genutzten Test-Trays. (374) Nicht zu Unrecht musste sich EUROTRANSPLANT daher im Frühjahr 1987 Angriffe auf seine „incomplete“ Allokations-Politik gefallen lassen, solange keine verbundweit einheitlichen Typisierungsstandards garantiert werden konnten. (287) (348) Insofern konnte die bereits ein Jahr zurückliegende Eröffnung der European Bank of Reference Sera for Tissue-Typing im Bluttransfusionszentrum in

Straßburg am 26. Juni 1986 nur begrüßt werden. (39) Umso strenger wurden von 1987 an die Richtlinien zu Austausch und Screening von Patientenseren und Spendernieren überwacht. Kaum sechs Monate später stieß EUROTRANSPLANT allerdings auf erste Schwierigkeiten mit dem neuen Serum-Austausch-Verfahren. Offenbar hielten manche Laboratorien die Frist von vier Monaten, innerhalb derer neue Typisierungsergebnisse eingesandt werden mussten - nicht zuletzt aufgrund von Versäumnissen assoziierter Transplantationszentren - nicht ein. (42) So wurden am 1. September 1987 5,7 % der wartenden Patienten vom Auswahlprogramm ausgeschlossen. (6) Aufgrund der wachsenden Konkurrenz zwischen den Zentren griff der Vorstand schon bald die deutschen Empfehlungen aus dem Vorjahr wieder auf. So sollte sich der obligate Austausch HLA-ABDR-identischer Nieren zukünftig auf full-house-identische und identische Kombinationen beschränken, wenngleich auch weiterhin zur Versendung kompatibler Organe geraten wurde. Auf diese Weise gedachte man in Leiden, die peripheren Kliniken in kleinen Schritten daran zu gewöhnen, mehr als 30 – 40 % der Nieren auszutauschen, denn häufig war die Compliance der Zentren das eigentliche Problem bei der Umsetzung neuer Richtlinien. (267) Wenngleich nun zum Austausch HLA-kompatibler Organe nicht verpflichtet werden konnte, wurden zu dieser Zeit immerhin überlegt, zwei HLA-DR-Mismatches in ihrer Wertigkeit 1 HLA-DR + 1 HLA-B-Mismatch gleichzusetzen. Jedoch sollten vier HLA-AB-Mismatches nach wie vor vermieden werden. Ärzte, die zukünftig diese Regel außer Acht ließen, sollten nun nicht länger anonym bleiben. So drohte der Vorstand Ende der Achtziger Jahre tatsächlich mit der Veröffentlichung ihrer Namen im EUROTRANSPLANT Newsletter, denn erfahrungsgemäß waren es zumeist wirtschaftliche Motive, eine lokale Transplantatübertragung über die Grenzen der Gewebeverträglichkeit hinweg zu führen. (267) Angesichts des deutlichen Unterschieds von bis zu 35 % in der 5-Jahres-Überlebensrate zwischen dem besten und schlechtesten Match musste dies als grob fahrlässig betrachtet werden, obgleich zu dieser Zeit immerhin 40 % der potentiell inkompatiblen Transplantate zu durchaus akzeptablen Ergebnissen führten. (349)

Im Frühsommer 1988 wurden die Leitlinien für Serum-Austausch und Kreuzproben erneut modifiziert. Nur noch die Seren der aktuell immunisierten Patienten sollten nun ausgetauscht werden. Indes hatte man das Allokationsverfahren um die Reserve-Regel ergänzt. (vgl. Kapitel 6.2.4, 6.3.4) Große Anstrengungen galten nun der Standardisierung möglichst vieler Laborverfahren, um dem wachsenden Anspruch auf Gleichbehandlung gerecht zu werden. Immer wieder stieß EUROTRANSPLANT jedoch dabei auf Anforderungen, die von kleinen Typisierungslaboratorien nicht zu erfüllen waren. Diesen wurde daraufhin die Möglichkeit eröffnet, sich im Falle zunehmender Kapazitätsprobleme regional zusammenzuschließen oder bereits beschickte, eingefrorene Test-Trays zu verwenden. (174) Am 23. September 1988 wurden auf dem EUROTRANSPLANT Users Meeting die neuesten Untersuchungsdaten präsentiert. Zwar hatte innerhalb des vorangegangenen Jahres die durchschnittliche Rate kompatibler Nieren tatsächlich zugenommen - insbesondere für den DR-Locus, doch waren 95 von 191 an sich HLA-identischen Nieren nicht ausgetauscht, sondern allen Richtlinien zum Trotz lokal verpflanzt worden - rund ein Drittel ohne medizinischen Grund. (322) Noch im selben Jahr wurde eine neue Typisierungstechnik vorgestellt – allerdings erst 1996 verbundweit etabliert. (176) Unter Verwendung von DTT (Dithiothreitol) vermochte sie - ohne Verlust relevanter IgG-Antikörper - Autoantikörper zu eliminieren und damit die Aussagekräftigkeit der Tests entscheidend zu steigern. (8) (111) Denn seit Jahren hatten Patienten mit hohem Autoantikörperspiegel am Fuße der Wartelisten akkumuliert, obgleich bereits 1983 darauf hingewiesen worden war, dass bei ihnen die meisten Kreuzproben fälschlicherweise positiv ausfielen. (30)

1988 begann die Zentrale in Leiden Qualitätssicherungskontrollen in den peripheren Typisierungslaboratorien durchzuführen, um die Vereinheitlichung der Verfahrensstandards verbundweit voranzutreiben. Erneut fielen erschreckend hohe Diskrepanz-Raten für alle MHC-I-Loci auf, so dass die Einführung molekulargenetischer Techniken – RFLP-DNA-Typisierung und Oligonukleotid-

Hybridisierung – ungeduldig erwartet wurde. (7) Indes nahm bis September 1989 die Anzahl der Verstöße gegen vorgegebene Richtlinien ab. Manche essentielle Regel wurde allerdings auch weiterhin nicht ausnahmslos eingehalten – darunter die minimalen Kompatibilitätskriterien sowie die Indikationen für den obligaten Austausch, zu welchen mittlerweile auch vollständig kompatible Spendernieren zählten. (323) Anfang der Neunziger Jahre wurde rund die Hälfte aller Spendernieren lokal übertragen, die verbleibenden 50 % über EUROTRANSPLANT vermittelt. Insgesamt fielen 20 % unter die obligaten Austauschrichtlinien, während für 30 % schlichtweg kein geeigneter Empfänger vor Ort gefunden wurde. (306) (308) Die Delegierten der 3. EUROTRANSPLANT-Users-Versammlung entschieden daraufhin, zukünftig der Wartezeit mehr Bedeutung als den HLA-A-Mismatches einzuräumen. (323) Darüber hinaus sollten im Folgejahr die Qualitätskontrollen intensiviert werden. Trotz der Schwierigkeiten des ETRL, fortwährend Qualität und Anzahl der Antiseren für das wachsende Spektrum der MHC-Spezifitäten zu verbessern, sollte es auf diese Weise schließlich gelingen, die Diskrepanzrate zwischen den peripheren Zentren unter 7 % zu senken. Das Screening der Patientenserum auf Antikörper hingegen zeigte weiterhin abhängig von Labor und verwendetem Serum eine Streuung von bis zu 50 %. (7) (8) Im Herbst 1990 erkannte der Vorstand schließlich die Relevanz vorangegangener Kreuzproben, woraufhin F. Claas vom ETRL jedem kooperierenden Labor Hilfe bei der Verwendung von DTT zur Differenzierung zwischen IgM und IgG HLA-Antikörper anbot. (7) (111) Nur wenige Monate später – im Frühjahr 1991 – gelang es J. Thorogood nachzuweisen, dass der Einfluss der verschiedenen HLA-Loci nach unterschiedlichen postoperativen Intervallen in Qualität und Intensität variierte. So zeigte sich, dass der HLA-DR-Locus in Abhängigkeit von der Anzahl seiner Unverträglichkeiten die ersten fünf Monate nach der Organübertragung deutlich dominierte, dann jedoch in seiner Wirkung bis zur Insignifikanz abnahm. (393) Dabei war davon auszugehen, dass sich in dieser Zeit nicht nur Abwehrreaktionen des Empfängers gegen das fremde Gewebe abspielten, sondern auch die spenderspezifischen, im Transplantat verbliebenen

antigenpräsentierenden Zellen eine graft-versus-host Kaskade initiierten. War bereits seit 1982 bekannt, welchen chronischen Einfluss die HLA-A und HLA-B- Loci über mindestens fünf Jahre postoperativ auf die Immunabwehr ausübten, so war man nun endlich in der Lage ihre spezifischen Wirkungen auseinander zu halten. So wurde deutlich, dass sich der Effekt der HLA-B-Antigene in den ersten drei postoperativen Jahren besonders stark ausprägte, woraus in Leiden geschlossen wurde, dass bereits ein gutes HLA-BDR-Matching beide, sowohl die Kurzzeit- als auch die Langzeitprognose, signifikant verbesserte. (393) (421)

Umso erfreulicher musste es erscheinen, als die Ergebnisse der jährlichen Qualitätskontrolle für 1991 eine Verbesserung der HLA-Typisierung zeigten. Retypisierungen in Milzgewebe sollten allerdings Abweichungen zwischen den einzelnen Zentren und dem ETRL von fast 19 % ergeben. Hingegen hatten die Kreuzprobenverfahren und Screeningmethoden zur Antikörperidentifikation fast ausnahmslos gut bis sehr gut abgeschnitten. (9) Im Herbst wurde daraufhin beschlossen, für die Zukunft offizielle Akkreditierungen anzustreben. Professionelle Vorgaben sollten den Zustand der Labors als auch die Ausbildung von Personal, Laborleiter, Ausrüstung und Leistung standardisieren. (9) (222) Seit längerem war zu dieser Zeit bereits bekannt, dass transplantierte Patienten ein höheres Risiko aufwiesen, maligne Neoplasien zu entwickeln – insbesondere Plattenepithelkarzinome. (347) Über Jahre hinweg war dies als Nebenwirkung der aggressiven Immunsuppression interpretiert worden, doch Studien sollten im Frühjahr 1992 zeigen, dass vor allem HLA-B-Inkompatibilitäten dafür verantwortlich waren. Wenngleich konkrete Erklärungsmuster fehlten, war es immerhin gelungen, signifikante Korrelationen zwischen der Anzahl der HLA-B-Mismatches und der Intensität der Immunsuppression einerseits, sowie der Inzidenz von Hauttumoren andererseits herzustellen. (95) Erkenntnisse also, die erneut die große Bedeutung des Gewebeabgleichs - insbesondere für den HLA-B und -DR-Locus - hervorhoben. (95) Wenngleich Qualitätskontrollen in den peripheren Typisierungszentren auch für das Jahr 1992 akzeptable Übereinstimmungen von

mehr als 90 % mit den HLA-ABDR-Vorgaben des ETRL ergaben – nicht zuletzt aufgrund der zunehmenden Verwendung von PCR-Biotin-SSO-Verfahren - so fielen diese doch in eine labortechnische Umbruchphase. (170) Immer mehr sollten in den folgenden Jahren die herkömmlichen serologischen Techniken durch molekulargenetische Tests -PCR-SSP, Plate Assay, Reverse Dot Blot Serologie - zugunsten einer höheren Genauigkeit und Reliabilität ersetzt werden. (170)(411) Allen Bemühungen zum Trotz war es jedoch über die Jahre hinweg in der Gruppe vermeintlich kompatibler Organe dennoch immer wieder zu unerklärlichen Transplantatversagen gekommen. Mit Hilfe der DNA-RFLP-Typisierungstechnik deckte eine Studie daraufhin auf, dass rund 28 % der von serologischen Verfahren als HLA-DR-verträglich erkannten Nieren in Wirklichkeit inkompatibel gewesen waren. (293) - Befunde, die J. Thorogood wenig später nach eingehender Analyse aller diskordanten Ergebnisse bestätigte. So entsprachen von 222 nur 49 vermeintliche full-house-Nieren auf molekulargenetischer Ebene auch tatsächlich diesem Status. (394) Diese retrospektive Evaluation statistischer Auswertungen zur Korrelation von Histokompatibilität und Prognose ermöglichten gleichzeitig, die nun bereinigte Signifikanz des Matching-Effektes noch weiter nach oben zu korrigieren. (411) Auch in den folgenden Jahren sollten jedoch die fehleranfälligen serologischen Methoden das Vergabeverfahren dominieren, da die Routineanwendung von DNA-Typisierungen viele Laboratorien nach wie vor überforderte und überdies mit einem erheblichen Zeitaufwand verbunden war. (394) Schon bald musste erneut festgestellt werden, dass rund 25 % aller konventionellen serologischen Verfahren zur Bestimmung der HLA-DR-Merkmale nachweislich zu fehlerhaften Ergebnissen führten. (411) Eine Korrektur um den „serologischen Fehler“ vermochte allerdings endlich feine Abstufungen der Überlebenszeit in Abhängigkeit von 0, 1 und 2 HLA-DR-Unverträglichkeiten zu klarifizieren. (411) Noch im Herbst 1993 nahmen daraufhin alle 27 verbündeten Typisierungs-Laboratorien einstimmig die 5. Version der EUROTRANSPLANT Standards zur Histokompatibilität an. (172)

Im Frühjahr 1994 unterschied das ETRL grundsätzlich zwei Merkmalsraster: Der „volle Phänotyp“ entsprach den jeweils aktuellsten HLA-Typisierungsergebnissen eines Patienten, die vom peripheren Zentrum gemeldet worden waren. Für die Richtigkeit dieser Daten war alleine das zuständige Typisierungslabor verantwortlich. Daneben gab es den so genannten „Match-Phänotyp“, der aus dem „vollen Phänotyp“ jedes wartenden Patienten durch immuntheoretische Konversionsverfahren abgeleitet und zur Empfänger-Auswahl verwendet wurde. (vgl. Kapitel 6.2.4 (279) (173) Die heterogenen Ergebnisse der Qualitätskontrollen in den peripheren Typisierungslaboratorien blieben auch 1995 nahezu unverändert. Allerdings war die Compliance der Zentren gestiegen. Lag sie für minimale Verträglichkeitskriterien nun bei über 97 %, so für den obligaten Organaustausch von full-house-Transplantaten bei nur 22 % - damit aber im internationalen Vergleich immer noch höher als bei den meisten anderen Organisationen. (132)

Am 11. März 1996 wurde im Rahmen der Einführung des Datenverarbeitungssystems ENIS auf einen neuen Allokationsalgorithmus ETKAS (EUROTRANSPLANT Kidney Allocation System) umgestellt. (310) Das eigentlich Innovative daran war der Wandel von einem hierarchischen Auswahlprogramm zu einem multifaktoriellen Summenscore (vgl. Kapitel 8.3). (399) (160) Nichtsdestotrotz sollten immungenetische Kriterien das Vergabeverfahren weiterhin dominieren. Obgleich theoretisch vorstellbar, so schien es doch recht unwahrscheinlich – bei bis zu vierfacher Gewichtung der Histokompatibilität -, dass eine Akkumulation von Punkten der Parameter „Wartezeit“, „Distanz“ sowie „nationale Austauschbalance“ das Allokationsergebnis entscheidend bestimmten. (399) (186) Schon wenige Monate später baten die peripheren Zentren, die ehemaligen Mindestanforderungen für die lokale Verpflanzung wieder einzuführen. (151) Stattdessen stellte ihnen der Vorstand im folgenden Jahr frei, diese selbstständig und individuell im Rahmen der neu einzuführenden patientenspezifischen und zentrumsspezifischen Profile festzulegen. (310) (151)

Bis zum Frühjahr 1997 stieg der Anteil vermittelter full-house-Transplantate auf 24 % an. Die Reliabilität der DNA-Typisierung ermöglichte mittlerweile eine Zuverlässigkeit von über 99 % (176), so dass schließlich kurz vor der Jahrtausendwende in 65 % die Typisierungen und Kreuzproben aus venösem Blut gewonnen wurden. (157) (181) 1997 bewilligte der Vorstand schließlich den Vorschlag des TTAC (Tissue Typing Advisory Committee), die Standards der European Federation of Immunogenetics verbundweit durchzusetzen. Nun endlich zeigten auch die Qualitätskontrollen neben hochreliablen HLA-Typisierungen - selbst auf molekularer Ebene - die lange erhofften Verbesserungen der Screening-Ergebnisse, wenngleich die Identifikation von Autoantikörpern und Immunglobulinen gegen HLA-Klasse II Antigene nach wie vor Probleme bereitete. (177) Im Frühjahr 1998 wurde verbundweit damit begonnen, wieder HLA-Splits zu typisieren, zunächst allerdings nur, um für jeden Patienten eine möglichst große Anzahl inakzeptabler HLA-Antigene zu erfassen. Erst zum Jahreswechsel griff man frühere Überlegungen auf, HLA-DR-Splits für bestimmte Untergruppen – beispielsweise immunisierte Patienten - im Auswahlverfahren zu berücksichtigen. Allerdings erfolgte erst im März 2001 die entsprechende Modifikation des Vergabealgorithmus. (115) (116) (194) Zwei Jahre waren bereits alle kooperierenden Typisierungs-Zentren aufgefordert worden, sich von der EFI (European Federation of Immunogenetics) bis zum 1. Januar 2000 zertifizieren zu lassen. (181) (222) Dass Standardisierung nicht ausnahmslos Erleichterungen mit sich brachte, sollte zur Jahrtausendwende die neue WHO-Nomenklatur verdeutlichen. So war es infolge zahlloser Typisierungsverfahren notwendig geworden, jeden einzelnen jemals identifizierten HLA-Locus eindeutig zu benennen und zu spezifizieren. Dies hatte unweigerlich zu achtstelligen Identifikationscodes geführt, die sich schon bald als zu unhandlich für den täglichen Gebrauch erwiesen, woraufhin EUROTRANSPLANT ein Dictionary of matching determinants für den verbundweiten Datenverkehr veröffentlichte, in welchem alle für die Allokation relevanten Loci aufgeführt wurden. (183) Insbesondere Analysen zur quantitativen Flow-Zytometrie, aber auch das HLA-

Matchmaker-Konzept von R. Duquesnoy verstärkten zu dieser Zeit die allgemeine Aufbruchsstimmung. (184) An den ursprünglichen allokativen Zielen von EUROTRANSPLANT hatte sich hingegen nichts geändert: Eine optimale Transplantatprognose unter Berücksichtigung seltener HLA-Phänotypen sowie der Bedürfnisse sensibilisierter Patienten, eine kürzere Wartezeit und ein vertretbares nationales Austauschgleichgewicht. (199) (314)

6.2.3 Homozygotie & seltene Phänotypen

Der homozygote Phänotyp eines Oberflächenantigens stellt die Organallokation seit jeher vor ein Problem. Dabei ist es letztendlich unerheblich, ob auf genetischer Ebene tatsächlich eine echte Homozygotie - mit zwei identischen Loci - vorliegt, oder schlichtweg nur ein Allel zur Ausprägung kommt. Bei Spenderorganen hingegen ist die Homozygotie überaus willkommen, da folglich nur eine antigene Determinante auf den Empfänger abgestimmt werden muss. Häufig wurde eine solche Niere deshalb primär schwer zu vermittelnden heterozygoten Empfängern überlassen. Patienten mit nur einem MHC-Merkmal sind hingegen von vornherein für mindestens ein Antigen jedes heterozygoten Spenderorgans inkompatibel. So verspricht einzig und alleine eine Allokationspolitik, die sich bedingungslos dem Austausch homozygoter Organe zugunsten homozygoter Patienten verschreibt, langfristig Umfang und Wartezeit dieses Empfängerkollektivs zu vermindern. (422) Nicht zuletzt aufgrund vergleichbar langer Wartezeiten wurden sie jedoch in der Vergangenheit lange mit Höchstimmunisierten unter der Bezeichnung „schwierige Patienten“ zusammengeworfen.

Bereits 1985 wurde es möglich, eine Homozygotie für die Loci HLA-A, -B, C-, -DR und -DQ in das MATCH -Programm einzugeben, woraufhin dieses durch die Zusammenlegung definierter MHC-Spezifitäten künstliche Homozygotien erzeugte. Dies wiederum erhöhte die Chancen homozygoter Patienten bei der Transplantatvergabe. (279) Zwar wurde noch im Herbst des selben Jahres

HOMSIE - eine verbundweite virtuelle Liste für DR-homozygote Patienten - etabliert (34), doch all die Bemühungen der folgenden Jahre, die Ausgangsposition Homozygoter zu verbessern, blieben abhängig vom Wohlwollen der peripheren Zentren. Waren diese bereits verpflichtet, dem EUROTRANSPLANT-Pool Nieren für diverse Sonderkollektive – beispielsweise HU- und HI-Patienten – zur Verfügung zu stellen, so sank zunehmend die Bereitschaft, zusätzlich auch noch homozygote Transplantate auszutauschen. Nichtsdestotrotz gab es immer wieder konstruktive Ansätze – beispielsweise die Empfehlungen der deutschen Arbeitsgemeinschaft Organtransplantation aus dem Jahr 1986 - die Situation homozygoter Patienten nachhaltig zu verbessern und ihnen Vorrang bei der Allokation verfügbarer homozygoter Organe einzuräumen – unter sorgfältigem Ausschluss von Unverträglichkeiten für die Loci HLA-DR und HLA-B. (211) (36) (42) (46) (49) Zugang zu HOMSIE wurde zu dieser Zeit all jenen Patienten gewährt, deren MHC- und Blutgruppengene zu zwei unterschiedlichen Zeitpunkten mit übereinstimmendem Ergebnis eine Homozygotität ergeben hatten. Zwei Gründe sprachen in diesen Fällen dafür, die Typisierung auf andere Familienmitglieder auszuweiten: Zum einen ließ sich echte Homozygotie nur auf diese Weise immungenetisch nachweisen, zum anderen ergab sich oftmals auch die Option zur Lebendspende. (9) (175)

Zwei Jahre später – 1988 – wurden die deutschen Empfehlungen schließlich in überarbeiteter Fassung verbundweit von EUROTRANSPLANT übernommen. (46) Nichtsdestotrotz stieg der Anteil homozygoter Patienten auf den Wartelisten bis in die Neunziger Jahre weiter an. Nachdem Wartezeiten von über zehn Jahren bekannt wurden, sahen sich die Direktoren von EUROTRANSPLANT 1994 daraufhin gezwungen, die Duty-Officer in der Leidener Zentrale anzuweisen, nach eigenem Ermessen eine faire Distribution zugunsten homozygoter Patienten herzustellen. (9) Aufgrund der offensichtlichen Intransparenz dieses subjektiven Verfahrens wurde noch im gleichen Jahr spezifiziert, die Interessen homozygoter Patienten höher einzustufen als jene potentieller full-house-Empfänger. (306)

Eine der Homozygotie ähnliche Problematik betraf seit jeher Patienten mit seltenen HLA-Antigenen. Misslang es, diese Spezifitäten zu detektieren, wurden sie oftmals fälschlicherweise wie Homozygote behandelt. Dies hatte jedoch nur dann klinische Konsequenzen, wenn es sich bei dem fehlerhaft typisierten Patienten um einen Spender handelte. Ein heterozygoter - vermeintlich homozygoter Empfänger – hingegen profitierte – abgesehen von der zeitlich limitierten graft-vs-host-Reaktion – prinzipiell von einem kompatiblen homozygoten Organ. Über Jahre hinweg war versucht worden, zur Versorgung von Patienten mit mehreren seltenen Antigenen so genannte logische identische Antigene zu definieren (LIA). Diese LIA fassten artifiziell bestimmte immungenetische Subgruppen zusammen und ordneten sie Hauptantigenen zu. (173) (279) Hierdurch gelang es in vielen Fällen, die Wartezeit entsprechender Genträger auf ein vertretbares Maß zu senken, ohne die Prognose gravierend zu verschlechtern. Doch angesichts neuer Studiendaten wurden sie auf Rat des TTAC im Rahmen der Einführung des neuen Vergabealgorithmus ETKAS abgeschafft. (175) (222) Um dennoch die Allokation zugunsten homozygoter Patienten – und jener mit seltenem HLA-Phänotyp – auch nach dem 11. März 1996 weiterzuführen, sollte das Kriterium „Wartezeit“ stärker berücksichtigt werden. Zudem kam schließlich der so genannte Match Prognostic Index (MPI) zum Einsatz. (vgl. Kapitel 8.3) Schnell wurde klar, dass die Höchstpunktzahl von 100 für den MPI sowie maximal 200 Punkte für die Wartezeit nicht an die effizienzorientierten 400 möglichen Punkte für die Gewebeverträglichkeit heranreichen würden. So schien EUROTRANSPLANT letztendlich nur geringfügig von seiner Vergabephilosophie - möglichst nutzenoptimierend zu transplantieren - abgewichen zu sein. (399) (186). Um so überraschender mochte es erscheinen, als dennoch innerhalb weniger Jahre das erklärte Ziel, homozygoten Patienten - aber auch jenen mit seltenen HLA-Phänotypen - zu helfen, und sowohl die mittlere als auch die maximale Wartezeit so genannter „schwieriger“ Patienten zu senken, erreicht wurde. Nicht zuletzt die unzähligen Simulationsstudien vor Einführung des neuen Allokationsalgorithmus mögen hierfür eine schlüssige Erklärung bieten.

Regelmäßigen Evaluationen zufolge profitieren insbesondere Homozygote bis heute von dieser Entwicklung. (314) (313)

6.2.4 Immunisierung

Nachdem die Transplantation als Therapie des terminalen Nierenversagens zunehmend an Popularität gewann, dauerte es nicht lange, bis die Wartezeiten zwischen den einzelnen Patienten gravierend differierten und ein gewisses Subkollektiv potentieller Empfänger am Fuß der Listen akkumulierte. Bald wurde begonnen, innerhalb dieser überaus heterogenen Gruppe – den „schwierigen Patienten“ – nach den Ursachen zu forschen. Neben Kindern (vgl. Kapitel 6.3.5) ließen sich vornehmlich zwei Gruppen differenzieren. Zum einen jene, die aufgrund seltener HLA-Merkmale oder einer vermeintlichen Homozygotität ihrer MHC-Gene nur schwer zu vermitteln waren (vgl. Kapitel 6.2.3). Zum anderen jene Patienten, die im Laufe ihres Lebens gegenüber einer Vielzahl heterologer Antigene immunisiert worden waren - sei es durch Bluttransfusionen, Schwangerschaften, immunologische Kreuzreaktionen oder eine vorhergegangene Transplantatabstoßung. (110) (365) Später sollte sich zeigen, dass ein nicht unerheblicher Anteil dieser Gruppe allerdings ausschließlich über zytotoxische Autoantikörper verfügte, die zuvor bei jeder Kreuzprobe (Crossmatching) - ein Verfahren, bei welchem das Serum eines gegebenen Patienten auf seine immunologische Reaktivität gegen mindestens 50 verschiedene randomisierte Zelloberflächen getestet wird – ein positives Ergebnis aufgewiesen hatten. Anhand der Intensität dieser Ergebnisse wurden in den regulären Crossmatching-Untersuchungen sogenannte PRA-Werte (panel reactive antibodies) definiert, die in Prozentzahlen den Immunisierungsgrad eines Patienten angaben und sich ausschließlich auf Alloantikörper beziehen sollten. (62) (174) Je höher der Wert, desto geringer war letztendlich auch die Wahrscheinlichkeit, in absehbarer Zeit für den gegebenen Patienten ein geeignetes Spenderorgan zu finden. So musste bei einer PRA von 85 % davon ausgegangen werden, dass das Patientenserum mit 85

% der Spender positiv reagieren würde. (110) Diesen Patienten dennoch ein Organ zu vermitteln, widersprach der effizienzorientierten Allokationsphilosophie von EUROTRANSPLANT zutiefst. Schließlich wies die Existenz präformierter humoraler Antikörper im Serum des Patienten auf ein erhöhtes Risiko einer hyperakuten Abstoßung innerhalb der ersten 34 Stunden nach der Transplantation oder aber einer beschleunigten akuten – verzögerten hyperakuten – Abstoßung innerhalb der ersten fünf Tage hin (vgl. Kapitel 6.2.2). (384) Studien hatten zudem gezeigt, dass eine hohe PRA-Aktivität auch langfristig einen negativen Einfluss auf die Funktion und damit das Überleben des Transplantates ausübte, wenngleich sie mit zunehmender Zeit postoperativ abnahm. Schnell stand fest, dass die Bevorzugung exklusiver Patientengruppen nur im Rahmen spezieller Programme realisiert werden konnte, welche weitgehend unabhängig vom regulären Vergabesystem funktionierten und innerhalb derer das verfassungsrechtliche Indifferenzprinzip gewahrt blieb. Schließlich galt schon damals, dass sich eine Vermehrung der Chancengleichheit zumeist nur auf Kosten der Effizienz erzielen ließ. (384)

Im Frühjahr 1978 bemühte man sich im EUROTRANSPLANT-Verbund erstmals offiziell, höchstimmunisierte Patienten bei der Vergabe MHC-I-identischer Nieren zu bevorzugen. (19) (21) Allerdings existierte bereits seit dem 15. August 1972 eine high urgency Liste. (360) Die durchschnittliche Wartezeit im regulären System betrug damals 70 Wochen, für HU-Patienten nur 6,7 Wochen. (365) Neben den heute noch relevanten Zulassungskriterien dieser Dringlichkeitsstufe – beispielsweise psychische Probleme oder Shunt-Insuffizienz - zählte damals außerdem das Vorhandensein multispezifischer HLA-Antikörper im Patientenserum. (107) Heute kann davon ausgegangen werden, dass Mitte der Siebziger Jahre der Anteil vorsensibilisierter Patienten in der Datenbank bei 35 – 40 % lag, wobei insbesondere die Anzahl jener Patienten mit einem PRA-Wert über 60 % stetig anstieg. (365) Zunächst glaubte man, dieser Entwicklung durch die Ausweitung des Spenderpools begegnen zu können. So wurden damals

intensive Kontakte mit Schwesterorganisationen in den Nachbarländern - Scandiatransplant, Francetransplant, Swisstransplant – aber auch dem UK und Italien gepflegt. (11) Darüber hinaus hatte man in Leiden die urgency codes zugunsten dieses speziellen Patientenkollektivs überarbeitet. (365) Im Januar 1978 schließlich wurde daraufhin der - bereits auf der EUROTRANSPLANT-Hauptversammlung 1977 gefasste - Entschluss verwirklicht, eine eigene Liste – das European Immunized File (EIF) - für höchstimmunisierte Patienten ab einer Antikörperlevel von 85 % zu etablieren. (15) (19) (27) So sollten sie zukünftig einer neuen Kategorie - der Dringlichkeitsstufe 4 – angehören. (22) Im Frühjahr 1980 erhielten infolgedessen die Teilnehmer des European Immunized File der European Organ Exchange Organization oberste Priorität, sobald irgendwo in Europa eine HLA-AB-identische Niere gemeldet wurde. (21) (24) Am 29. September 1984 wurden die kooperierenden Zentren schließlich auch innerhalb des Verbundes zum Austausch geeigneter Spenderorgane für höchstimmunisierte Patienten verpflichtet. (320). Ein Jahr später lag der Anteil höchstimmunisierter Patienten – mit einem PRA-Wert von mehr als 85 % - bei 10 %. 68 % dieser Gruppe waren Frauen, 43 % hatten bereits zuvor ein Transplantat erhalten. (231) Dabei zeigten Männer insgesamt weitaus bessere Ergebnisse als Frauen, deren Immunisierung in einer Vielzahl der Fälle auf den Kontakt mit paternalen Antigenen des Fetus in der Schwangerschaft zurückgeführt wurde. (231) Bis zu diesem Zeitpunkt waren HI-Patienten zwar prioritär vom Matching-Programm ausgewählt worden, hatten die Niere letztlich aber immer nun dann erhalten, wenn die Gewebeverträglichkeit optimal mit dem Spender übereinstimmte - selbst dann, wenn in der Zwischenzeit ihre PRA-Werte wieder abgesunken waren. In Folge war ihre Warteliste rasant angewachsen. Doch immerhin entsprach das Transplantat-Überleben mittlerweile dem nichtimmunisierter Patienten. (109) Daraus schlossen die Experten, dass einerseits der PRA-Wert wohl doch keine eindeutige Aussage über die Immunreaktivität zuließ, und andererseits offenbar eine Untergruppe Empfänger existierte, deren Abwehrsystem gegenüber vermeintlich unverträglichen HLA-A und -B-Antigenen des Spenders nicht in diesem Sinne

reagierte. So zeigte sich bei ihnen zwar kein vorteilhafter Effekt des HLA-AB-Abgleichs, hingegen war dieser für das HLA-DR-Matching umso ausgeprägter. Schon bald wurde daher gefordert, höchstimmunisierten Patienten nur HLA-DR-identische Spenderniere zu vermitteln, woraufhin - nicht zuletzt aber auch aufgrund des hohen Anteils Retransplantationskandidaten - die Zahl wartender HI-Patienten weiter anstieg. (231) So begann EUROTRANSPLANT schließlich, diesen überproportionalen Zuwachs an zwei Fronten gleichzeitig zu bekämpfen: Präventiv durch eine strengere Ausrichtung der regulären Allokationspolitik an der Histokompatibilität sowie durch eine noch spezifischere Versorgung sensibilisierter Patienten. Immerhin gelang es nun, unter Verwendung aggressiverer Immunsuppressiva die Erfolgchancen zu verbessern. (347) Im Einklang mit den Empfehlungen der deutschen Arbeitsgemeinschaft für Organtransplantation von 1986 sollten immunisierte Patienten zukünftig bereits ab einem PRA-Wert über 5 % bei der Vergabe verbundweit bevorzugt werden, sobald der Grad der Gewebeverträglichkeit mit dem eines nichtsensibilisierten Patienten gleich oder besser war. (267) (46) Eine wissenschaftliche Grundlage für den Schwellenwert bei 5 % existierte allerdings nicht. (267) Begründet wurde er schlichtweg mit der Tatsache, dass die Screening-Ergebnisse zu dieser Zeit von Labor zu Labor stark variierten. Nahm man Abweichungen von bis zu 5 % an, so konnte man sich unter diesen Voraussetzungen bei einem positiven Ergebnis ziemlich sicher sein, dass der Patient tatsächlich auch immunisiert war. Noch willkürlicher war hingegen der Schwellenwert von 85 %, welcher definitionsgemäß die Immunisierten von den höchstimmunisierten Patienten trennte und zuvor bei 60 % gelegen hatte. (43) (267) Pichlmayr und van Rood erläuterten dazu am 25. September 1987 auf der EUROTRANSPLANT Hauptversammlung, gewisse Grenzwerte seien einfach aufgrund ihrer Praktikabilität definiert worden. (267) Das HIT-Programm – welches 1985 erstmals Erwähnung fand (93) (37) - aber auch das EIF und AM-Projekt - , war von Beginn an ausschließlich Patienten mit PRA-Werten von mindestens 85 % vorbehalten. (19) War die Reliabilität der Laborverfahren zunächst begrenzt, so wurde umso mehr Wert auf die Aktualität der Testergebnisse gelegt. Ab der letzten

Februarwoche 1987 wurden daher all jene Patienten vom Allokationsverfahren ausgeschlossen, deren Seren nicht in den vorhergehenden Monaten auf zytotoxische Antikörper getestet worden waren. (6)

Einzig lokale Übertragungen wurden von dieser Regel ausgenommen. Indes gewann das Acceptable-Mismatch-Konzept zunehmend an Popularität. (110) (vgl. Kapitel 8.3) So hatte man in Leiden begonnen, bei allen Patienten mit weniger als 100 % PRA jene vermeintlichen MHC-I-Inkompatibilitäten individuell zu konkretisieren, die versprachen, nicht zu einem positiven crossmatch zu führen. (109) Schon zu Beginn des Jahres 1987 sank daraufhin der Anteil HI-Patienten auf der Warteliste auf 9 %. Zu dieser Zeit umfasste die urgency Gruppe 4 alle höchstimmunisierten Patienten (PRA > 85 %). Auf sie folgte die urgency-Kategorie 1 mit allen immunisierten Patienten (PRA > 5 % <85 %). Urgency 2 war allen nichtimmunisierten Patienten vorbehalten (PRA < 5 %) wohingegen Urgency 3 dem früheren „not transplantable“ Status entsprach. (44) Während höchstimmunisierte Patienten grundsätzlich bei der Vergabe bevorzugt wurden, sollte immunisierten Patienten Vorrang vor Nichtimmunisierten bei gleicher Histokompatibilität gewährt werden. All die Jahren zuvor war hingegen urgency 1 die Gruppe der Patienten mit höheren PRA-Werten als 60 % gewesen, und urgency 2 hatte alle anderen für eine Transplantation in Frage kommenden Patienten zusammengefasst – ausgenommen jene der Urgency-Stufe 4, welche bei gleichzeitig akuter Dringlichkeit mehr als 85 % zytotoxischen Antikörpern aufwiesen. (44) Indes war aufgefallen, dass sich selbst bei konstanten PRA-Werten das Spektrum der akzeptablen Mismatches eines Patienten mit der Zeit ändern konnte, so dass schon bald dazu geraten wurde, nicht nur aktuelle, sondern auch frühere Seren zu screenen.

Nichtsdestotrotz blieb deren Berücksichtigung bei der Zuordnung zu den urgency-Kategorien umstritten. (41) So waren entsprechende Anträge niederländischer Experten wiederholt abgeblockt worden, obgleich sie - angesichts der weit verbreiteten Praktik immunmodulierender Bluttransfusionen sowie 16,5 % Retransplantations-Patienten im Mai 1987 - nicht unbegründet schienen. (43)

Stattdessen hatte EUROTRANSPLANT seit 1978 „nicht prätransfundierte“ Patienten der „not transplantable“ urgency Kategorie 3 zugeordnet. Mehr und mehr Zentren baten jedoch inzwischen darum, dieses Patientenkollektiv wieder zum Vergabeverfahren zuzulassen. (44) Noch im selben Jahr willigte der Vorstand ein, und nur wenig später wurde die wissenschaftlich überaus umstrittene Transfusionspraktik gänzlich verlassen. (44) (Kapitel 7.1) Im Verlauf des regulären Allokationsprozesses wurden nun zunächst jeweils acht Kandidaten ausgewählt - wobei die Wahrscheinlichkeit, dass sich unter ihnen kein antikörperpositiver potentieller Empfänger befand, bei nur 4 % lag. (267) In diesem Fall sollten die Nieren ohne weitere Verzögerung verschickt oder umgehend lokal verpflanzt werden. In jedem anderen Fall musste mindestens eine Niere zurückgehalten werden, bis ein Kreuzproben-Ergebnis des Serums des potentiellen Empfängers mit den Lymphozyten des Spenders vorlag. (vgl. Kapitel 6.3.4)

In den folgenden Jahren begann EUROTRANSPLANT seine Richtlinien zu Serum-Austausch und Screening-Frequenz kontinuierlich zu verschärfen. Mindestens vierteljährlich musste nun der antilymphozytäre Immunisierungsstatus aktualisiert werden, ansonsten drohte der zeitweilige Ausschluss vom Vergabeverfahren – in manchen Quartalen bis zu 10 %. Gleichzeitig konzentrierte sich EUROTRANSPLANT nun darauf, auch die Zellspender der Testpanels zu typisieren, um bereits anhand der Panel-Werte Antikörperspezifitäten identifizieren zu können. (49) Angesichts des kaum mehr zu bewältigenden Arbeitsaufwandes wurde allerdings der Austausch von Kreuzproben-Seren Ende der Achtziger Jahre auf Patienten mit PRA-Werten über 5 % begrenzt (211) (5) und die Aktualisierungszeiträume schließlich wieder auf fünf Monate ausgedehnt. (323) 1989 blieb das Vergabeschema für höchstimmunisierte Patienten weitgehend unangetastet. Allerdings hatte man die urgency-Codes neu benannt – wenngleich ohne allokatonsrelevante Folgen. Die frühere Dringlichkeitsstufe I wurde daraufhin als Kategorie T bezeichnet, die ehemalige Stufe II für immunisierte Patienten als Kategorie I und Kategorie HI ersetzte von nun an die frühere Stufe IV, welche

Patienten mit über 85 % PRA - nach Ausschluß von Autoantikörpern - vorbehalten blieb. Urgency code III war durch NT für „nicht transplantable“ ersetzt worden, mit unveränderten Konsequenzen. (45) Allerdings hatten manche Laboratorien inzwischen Screening-Verfahren für Autoantikörper etabliert, ohne deren Einsatz nunmehr kein Patient als höchstimmunisiert klassifiziert werden durfte. Indes stieg bis 1992 die Anzahl höchstimmunisierter Patienten weiter an. Umgehend wurden die Anstrengungen in beiden verfügbaren autonomen Vergabesystemen - dem HIT-Trial und dem AM-Programm – intensiviert. So sollte zukünftig auch das AM-Programm dem regulären Allokationsverfahren übergeordnet werden, was die peripheren Zentren gleichermaßen für beide Projekte zu einem umgehenden Nierenaustausch verpflichtete. (vgl. Kapitel 8.3) (114) Schließlich war es in den vorangegangenen Jahren gelungen, bei immerhin 80 % der höchstimmunisierten Patienten eine gewisse Anzahl akzeptabler Antigene zu detektieren. Hierdurch waren Patienten, die über zehn Jahre auf eine geeignete Spenderniere gewartet hatten, innerhalb kürzester Zeit - beeindruckende 80 % innerhalb von sechs Monaten, davon 40 % innerhalb von vier Wochen - mit einem Einjahresüberleben von über 80 % transplantiert worden. (185) (112) (114) Im Frühjahr 1993 beruhte die Einordnung in die Dringlichkeitsstufen nach wie vor ausschließlich auf den aktuellsten PRA-Werten. Erneut regten holländische Immunologen an, für Patienten deren Seren in der Vergangenheit Ig-G-Globuline gegen HLA-Klasse-I-Antigene aufgewiesen hatten - sich in aktuellen Untersuchungen aber als PRA-frei erwiesen - die Kategorie NC (non-current) einzuführen. (332) (303) (304) Bei gleicher Gewebeverträglichkeit sollten sie sodann nichtimmunisierten Patienten vorgezogen werden. EUROTRANSPLANT versprach daraufhin in absehbarer Zeit entsprechende Änderungen vorzunehmen. (113) Allen Anstrengungen zum Trotz hatte sich der Anteil lange wartender Patienten auf der Warteliste jedoch über die Jahre konstant bei 10 % gehalten - so auch im Herbst 1994. (306) Am 11. März 1996 erfolgte schließlich die Umstellung auf das neue EUROTRANSPLANT Kidney Allokation System (ETKAS) (399) (310) - nicht zuletzt mit dem Ziel, sowohl die durchschnittliche als auch die maximale Höchstwartezeit und damit auch den

Anteil lange wartender – insbesondere höchstimmunisierter – Patienten zu senken. (132) Der 1988 erstmals erwähnte Match Prognostic Index sollte entscheidend dazu beitragen, die neue Vergabepolitik umzusetzen. (390) So hatte bereits nach einem halben Jahr eine höhere Anzahl immunisierter Patienten ein Spenderorgan erhalten als in den vielen Monaten zuvor. (401) Am 21. Juni 1996 beschloss daraufhin der Vorstand, das von G. Opelz in Heidelberg koordinierte HIT-Protokoll am 1. November zu adoptieren. (219) (63) War es noch Wochen zuvor zulässig gewesen, auf lokaler Ebene Empfänger unabhängig vom Datum des letzten PRA-Screenings auszuwählen, so wurde auch diesen künftig mit einem offiziellen Ausschluß vom Verfahren gedroht, wenn ihre letzte Kreuzprobe länger als fünf Monate zurücklag. (151) Ab 1998 ermöglichten patientenspezifische Suchraster schließlich die interaktive individuelle Eingabe inakzeptabler HLA-Antigene. (179) (154) Innerhalb weniger Monate verdoppelte sich daraufhin die Transplantationsrate für lange wartende Patienten, so dass nach kaum einem Jahr ihr Anteil auf der Warteliste von 12 % auf 8,7 % gesunken war (313) – ein Trend, der sich über die Jahrtausendwende hinweg fortgesetzt hat. (314) Am 20. Mai 1997 übernahm das Referenzlabor von EUROTRANSPLANT die Leitung des geringfügig modifizierten HIT-Projektes. Mehrere Voraussetzungen mussten interessierte Patienten von nun an erfüllen, um ein HIT-Organ zu erhalten. Neben Blutgruppenverträglichkeit und einer negativen Kreuzprobe war dies die minimale Übereinstimmung von 1 HLA-B und 1 HLA-DR- oder zwei HLA-DR-Loci, bei gleichzeitigem Ausschluss inakzeptabler Antigene oder wiederholter HLA-DR-Mismatches in der Vergangenheit. (153). Auf der Vorstandssitzung am 6. Juni 1997 willigte der Vorstand nach jahrelangen Diskussionen schließlich ein, zukünftig aktuelle und frühere zytotoxische Antikörper gleichwertig bei der Transplantatvergabe über das AM-Programm zu berücksichtigen. (312) Das HIT-Protokoll hingegen sollte auch weiterhin ausschließlich auf der Basis aktueller Serum-Werte arbeiten. (312) Zwölf Monate nach seiner Wiederaufnahme konnte man sich in Leiden über Fortschritte bei der Vermittlung höchstimmunisierter Patienten freuen. So war es

tatsächlich gelungen, viele Patienten innerhalb von weniger als sechs Monaten zu transplantieren. (180) Entsprechend war die Anzahl transplantierte Langzeitpatienten in dieser Phase mit 1,5 – 2 % insgesamt doppelt so hoch wie in der Zeit vor Einführung des ETKAS. (313) Tatsächlich hatten sich dadurch sowohl die durchschnittliche als auch die Höchstwartezeit erheblich verringert, wie Statistiken im Oktober 1997 zeigten. (314) Allerdings hatte sich gleichzeitig herausgestellt, dass durchaus nicht alle zum HIT-Programm zugelassenen Patienten tatsächlich höchstsensibilisiert waren. Stichprobenhafte Nachuntersuchungen durch das ETRL sollten zukünftig derartige Verstöße unterbinden helfen. Uneinsichtigen Zentren drohte daraufhin der Ausschluss all ihrer Patienten vom Vergabeverfahren. (181) Darüber hinaus bot der Vorstand an, in regelmäßigen Abständen Informationen über das AM- und HIT-Projekt herauszugeben, da offensichtlich viele Transplantationszentren nach wie vor mit der Entscheidung überfordert waren, welches Programm sich für welchen Patienten eignete. (226) Aufgrund des starken Zulaufs war die Teilnehmerzahl des AM- und HIT-Verfahren indes begrenzt worden. So stand 1997 die Option des neuen HIT-Projekts zunächst nur zehn Zentren offen. (63) Zum Jahrtausendwechsel stieg die Einjahresüberlebensrate für HIT-Transplantate auf 83 % - bei abnehmender Wartezeit, (182) doch im Frühjahr 2001 sollte sich die finanzielle Situation der Gewebetypisierungslaboratorien derart verschlechtern, dass das Kidney Advisory Committee im Herbst auf einer Sondersitzung beschloß, das HIT-Programm zum Jahresende verbundweit abzuschaffen und die betroffenen Patienten zum 1. Januar 2002 in das Acceptable Mismatch Programm aufzunehmen. (163) (165) Dieses sollte sodann baldmöglichst mit dem Matchmaker - einer intelligenten Software zur Erhöhung der Zahl akzeptabler Histoinkompatibilitäten – ausgestattet werden. Zudem war geplant, Patienten möglicherweise schon ab einem PRA-Wert von über 80 % zuzulassen. (317) Eine Beurteilung dieser Vorschläge vom 28. September 2001 stand zum Zeitpunkt der Recherche allerdings noch aus.

6.3 Nichtimmunologische Auswahlkriterien

6.3.1 Dringlichkeit

Das Kriterium Dringlichkeit - wenngleich eines der ursprünglichsten - steht weitestgehend isoliert über den utilitaristischen, gerechtigkeits-theoretischen, aber auch wirtschaftlichen Ansätzen zur Allokation von Spendernieren und lässt sich allenfalls gesellschaftsevolutionär als artifizielles Produkt unserer Sozialisierungserfahrungen herleiten. Denn letztlich ist es weder gerecht – höchstens im Sinne eines deontologischen Kontraktualismus - besonders bedürftige Patienten anderen Wartenden vorzuziehen, noch nutzenfördernd. Ist doch davon ausgehen, dass ein lebensgefährdeter Empfänger ein nur geringverträgliches Transplantat - noch dazu unter den Bedingungen einer Notoperation - übertragen bekommt. Trotz mittlerweile flächendeckend etablierter Dialyseeinrichtungen ist dieser Vergabefaktor allerdings gesetzlich vorgeschrieben.

Von Anfang an sah man in Leiden für high-urgency-Patienten (HU) über die regulären Allokations-Richtlinien hinweg, um ihnen innerhalb kürzester Zeit ein Spenderorgan zu vermitteln. Bereits in den frühen Siebziger Jahren – im August 1972 – wurde eine supranationale, europaweite HU-Liste – die zumindest bis 1973 auch Kinder aufführte - erstellt und in regelmäßigen Abständen an die kooperierenden Zentren versandt. (362) (365) Die verbundweite Zusammenarbeit verpflichtete schon damals zu einem obligaten Austausch von Nieren, sobald minimalen Anforderungen an die Histokompatibilität - im Sinne einer negativen Kreuzprobe – für einen gegebenen HU-Patienten erfüllt waren. (320) Von Mitte der Achtziger Jahre an – die Knappheit der Spenderorgane war mittlerweile allgegenwärtig – wurden die peripheren Zentren schließlich gedrängt, die Anzahl der HU-Patienten auf weniger als 1 % der aktuellen Wartelisten zu senken. (49) (211) Um den vehementen Verfechtern der Dringlichkeitskategorie die immunologischen Konsequenzen ihrer Entscheidung ins Bewusstsein zu rufen,

wurde schließlich beschlossen – entsprechend den Empfehlungen der deutschen Arbeitsgemeinschaft Organtransplantation von 1986 -, eine Ablehnung aufgrund mangelnder Gewebeverträglichkeit nicht länger zuzulassen. (323) (211) (36) (46) (49) Daraufhin nahm die Anzahl der HU-Patienten wieder ab. (126) Anfang der Neunziger Jahre entschloss sich EUROTRANSPLANT daher, zukünftig auf die Darlegung der genauen medizinischen Gründe für die Aufnahme in das HU-Programm zu verzichten. (271) Nichtsdestotrotz auch weiterhin um Effizienz und Gerechtigkeit bemüht, beschloss der Vorstand 1995, HU-Patienten, deren Zentrum nach dem 1. Januar 1996 ein für sie qualitativ akzeptables Nierenangebot ausschlug, ihren HU-Status für den Rest des Lebens zu nehmen. Zudem hatte das Advisory Committee darauf bestanden, selbst die minimalen HLA-Kriterien für diese Patientenkategorie abzuschaffen. (149) Nach zunehmendem Missbrauch des HU-Status wurde ab 1996 darüber hinaus wieder eine präzise Indikationsstellung zur Aufnahme auf die HU-Liste verlangt. (149) (152) Diese Neuerungen sollten schlichtweg vor einer allzu leichtfertigen Übertragung gering kompatibler Organe abschrecken. So sollte der HU-Status zukünftig nur noch für jene Patienten attraktiv sein, deren Not tatsächlich jede qualitative akzeptable Niere weitgehend unabhängig von ihrer Antigenität erstrebenswert machte. Auch nach der Umstellung auf das neue ETKAS im März 1996 blieb der Austausch von Spendernieren für HU-Patienten zunächst obligat (310), mit der Einschränkung, dass HI- und full-house-Patienten nun Priorität genossen. (399) Am 15. Januar 1997 verlor der HU-Status erneut an Bedeutung. Nach fast drei Jahrzehnten privilegierter Sonderstellung wurden HU-Patienten nun zu einem regulären Teil des offiziellen Allokationsverfahrens und erhielten einen festen Bonus von 300 Punkten. (152) Vier Monate später – im Mai 1997 entschloss man sich in Leiden schließlich dazu, den Zentren fortan die jeweils zulässige Anzahl HU-Patienten ganz genau vorzugeben. So berechnete sie sich als 1 % der aktiven Warteliste jedes Transplantationszentrums bezogen auf den Stand des laufenden Jahres. (66) Nichtsdestotrotz erfolgte im Juni der Aufruf, auch HU-Patienten aus inoffiziellen Zentren zu betreuen. (224) Als die Anzahl der HU-Patienten und damit

ihre Wartezeit im neuen Jahrtausend wieder anstieg, sah sich der Vorstand im Frühjahr 2003 gezwungen, nun doch die Bonuspunkte für den HU-Status auf 500 zu erhöhen. Die Zulassung dieser Empfehlung (RKAC 04.03) durch die nationalen Gesundheitsbehörden stand zum Zeitpunkt der Recherchen allerdings noch aus. (168)

6.3.2 Wartezeit

Bis heute wurden weltweit mehr als 500.000 Nieren verpflanzt. (384) Bereits zu Beginn der Neunziger Jahre überstieg die Anzahl wartender Patienten im EUROTRANSPLANT-Verbund 10.000. (127) Die Notwendigkeit Schlange zu stehen, ergibt sich dabei nicht nur aus dem wachsenden Ungleichgewicht zwischen Spenderorganen und der Länge der Warteliste, sondern auch aus Gründen der Histokompatibilität. Selbst bei einem balancierten Spender-Empfänger-Verhältnis könnte nicht garantiert werden, dass keiner der potentiellen Empfänger einige Zeit auf ein Organ warten muss. (160) Dennoch gilt die Wartezeit seit Langem als Inbegriff des Gerechtigkeitsprinzips im Allokationsprozess. Erst 2003 erhielt sie eine gewisse Ausrichtung am kollektiven Effizienzstreben, als eine Studie in den USA nachwies, dass sich mit zunehmender Dauer der Dialyse der körperliche Zustand eines potentiellen Empfängers verschlechtert und somit den späteren Transplantationserfolg insgesamt gefährdet. (82) Obgleich der Faktor Wartezeit trügerisch einfach zu operationalisieren ist, verspricht er heute dennoch keine einfache Anwendung. (160) So wäre es kurzfristig, dem Auswahlkriterium „Wartezeit“ allgemeingültige Simplizität zu attributieren. Allzu leicht könnte man annehmen, dass die Länge der Warteliste direkt mit der Wahrscheinlichkeit, ein Organ zu erhalten und dadurch wiederum mit der Wartezeit korreliert. Doch manche Patienten warten bereits seit Jahren auf ein geeignetes Transplantat, während andere potentielle Empfänger bereits nach wenigen Tagen ihre Spenderniere erhalten.

Noch 1986 begann für Retransplantationspatienten nach vorangegangenem Transplantatverlust die Wartezeit bei Wiederaufnahme auf die Warteliste von neuem. (211) Erst Ende der Achtziger Jahre wurde das PIONEER-Vergabesystem auf Drängen zahlreicher Zentren modifiziert, so dass Patienten deren Spenderniere innerhalb eines Jahres versagt hatte, ihr präoperatives Wartezeitkonto weiterführen durften. (322) Nichtsdestotrotz stand das Kriterium „Wartezeit“ seit jeher im Schatten der Histokompatibilität und wurde nur berücksichtigt, wenn mehrere Patienten sowohl im Grad der Gewebeverträglichkeit als auch der Dringlichkeitsstufe übereinstimmten. (49) Mit der Registrierung in einem Transplantationszentrum begann zu dieser Zeit auch die Wartezeit. (49) 1993 begannen Experten sich intensiv mit dem Phänomen der lange wartenden Patienten auseinanderzusetzen (vgl. Kapiteln 6.2.3 und 6.2.4). (305) (129) Zu dieser Zeit war das Auswahlverfahren streng hierarchisch aufgebaut. Nacheinander - entsprechend ihrer Bedeutung für die Transplantatprognose - fragte es die zahlreichen Histokompatibilitätsparameter ab. Zuerst die AB0-Blutgruppenverträglichkeit, dann die Anzahl der HLA-DR-Mismatches, schließlich der HLA-B-Mismatches und zuletzt der HLA-A-Mismatches. Infolgedessen wurden die Interessen der Patienten mit einer Inkompatibilität für den DR-Locus – unabhängig von ihrer möglicherweise guten Verträglichkeit für HLA-B und/oder A – solange vom Auswahlverfahren zurückgestellt wurden, bis kein anderer Patient mehr auf der verbundweiten Warteliste eine bessere HLA-DR-Kompatibilität aufwies als sie. Aufgrund dieser konsequenten Systematik – abgesehen von Ausnahmeregelungen für HU-Patienten, Höchstimmunisierte und Kinder – begannen schon bald Patienten mit seltenen Gewebeverträglichkeitsmerkmalen auf den Wartelisten zu akkumulieren und machten selbst 1994 noch rund 10 % der Warteliste aus. (306) Auf Weisung des Vorstandes sollten ihnen daher die Transplantationskoordinatoren bis zur Einführung des neuen Allokationssystems nach bestem Wissen Vorrang einräumen. (350) (57) Den ersten wahrlich konstruktiven Lösungsansatz – abgesehen vom Punktesummenscore des ETKAS-Algorithmus – bot ebenfalls 1996 der Match Prognostik Index (MPI).

Dieses von J. Throrogood erarbeitete Verfahren versprach, einen wahren Paradigmenwechsel in der Nierenallokation einzuleiten. (395) (vgl. Kapitel 8.3) So ermöglichte das Programm eine Vorhersage der statistischen Wahrscheinlichkeit eines individuellen Patienten innerhalb einer gegebenen Zeitspanne ein geeignetes Transplantat zu erhalten. (390) Im Rahmen des neuen ETKAS sollte es schon bald nach dem 11. März 1996 die durchschnittliche aber auch die maximale Wartezeit senken. Trotz aller Euphorie reichte der Faktor „Wartezeit“ allerdings selbst zusammen mit dem Wert der statistischen Mismatch Wahrscheinlichkeit (MPI) nicht an die Höchstpunktzahl von 400 Punkten der Gewebeverträglichkeit heran. Stattdessen unterlag er – wie bereits Jahre zuvor von Zentrums-Lobbyisten gefordert (256) – zunächst sogar dem Distanzfaktor. (399) Nach Subtraktion aller als nicht-transplantierbar gewerteten Perioden erhielt die Wartezeit letztlich nur 100 Punkte, welche durch eine doppelte Gewichtung auf maximal 200 Punkte erhöht werden konnten. (399) Im Zuge der Systemumstellung sollten sich in der Folgezeit zusätzlich Bonuspunkte für ehemals bevorzugte Subkollektive - wie Kinder und HU-Patienten - ergeben (vgl. Kapitel 6.3.5, 6.3.1). (151) Noch im gleichen Jahr beriet der Vorstand erneut über die Rückerstattung von Wartezeit nach Transplantatverlust und entschied, die postoperative Zeitspanne - innerhalb derer EUROTRANSPLANT präoperativ gesammelte Wartezeitpunkte anerkannte – auf drei Monate zu verkürzen. (61) Am 15. Januar 1997, knapp ein Jahr nach der Einführung von ETKAS, wurde die zulässige Höchstpunktzahl der Wartezeit auf sechs Jahre begrenzt, nachdem Evaluationen nach sechs und neun Monaten bereits eine starke Abnahme lange wartender Patienten nachgewiesen hatten. (152) Noch Ende Mai hob der Vorstand diese Richtlinie allerdings wieder auf. Stattdessen sollte ein Patient für jedes vollendete Jahr Wartezeit 33,33 Punkte erhalten. (153) (66) Schlagartig befanden sich daraufhin lange wartende Patienten auf den vordersten Vergabeplätzen. Zur Jahrtausendwende wurde schließlich der Startpunkt der Wartezeit auf den Tag der Erstdialyse zurückdatiert, um Patienten zukünftig vor den eigennützigen Interessen niedergelassener Dialyseärzte zu schützen. Offenbar hatten diese aus wirtschaftlichen Gründen häufig erst sehr spät

an Transplantationszentren weiter überwiesen. (415) (125) Innerhalb weniger Wochen senkte dies erneut die Zahl lange wartender Patienten auf den Wartelisten erheblich. So war seit Einführung des ETKAS ihr Anteil von 12 auf 8,7 % gefallen. Zugleich jedoch nahm die Anzahl wartender Kinder und Diabetiker stark zu. (vgl. Kapitel 6.3.2, 6.3.4) Dabei handelte es sich um Subkollektive, die nach gängiger Praxis bewusst vor Dialysebeginn transplantiert worden waren. (404) Bald stellte sich heraus, dass zwei Jahre zuvor genau diese Umstellung der Wartezeitregelung vom Vorstand abgelehnt worden war, da unter der - vom Ethics-Committee formulierten – Voraussetzung einer Gleichbehandlung aller Patienten keine überzeugenden Sonderregelungen für Kinder und Diabetiker hatten formuliert werden können. (RKAC 02/98 postponed) Auch kleine Zentren bekamen nun die Auswirkungen einer systematischen Bevorzugung lange wartender Patienten zu spüren. Schließlich hatten sie „schwierige Patienten“ über Jahre hinweg an größere Spezialzentren überwiesen, wo diese nun einen großen Teil der Spenderorgane anzogen. (256) Um weitere Nachteile aus der neuen Regelung für bereits registrierte Patienten zu vermeiden, schuf EUROTRANSPLANT zunächst zwei Kategorien: Jene, die zum genannten Zeitpunkt bereits vollständig typisiert und registriert waren, sowie alle anderen. Neuen Patienten, die noch keine Dialysebehandlung begonnen hatten, wurde dadurch die Möglichkeit gänzlich genommen, Wartezeitpunkte zu sammeln, was gleichermaßen für jene galt, die bereits dialysiert wurden, deren erstes Dialyse-Datum jedoch unbekannt war. Jene neuen Patienten, deren erstes Dialyse-Datum feststand, sammelten von jenem Tag an Wartezeitpunkte. Aktuelle Patienten sammelten grundsätzlich Wartezeitpunkte vom Datum der Aufnahme auf die Warteliste, ausgenommen ihr Datum der Erstdialyse war bekannt und lag noch weiter zurück. (240) Schon bald zwangen national differierende Transplantationsrichtlinien die Führung in Leiden, den Faktor Wartezeit in vergleichbarer Weise wie die kalte Ischämiezeit zu instrumentalisieren, um die erfolgreiche Allokationspolitik der vorangegangenen Jahre ohne Konflikt mit den Behörden – insbesondere den Deutschen - weiter fortsetzen zu können. So erhielten deutsche Patienten laut der im Frühjahr 2000

verabschiedeten Empfehlung RKAC 02.00 für jedes vollständige Jahr Wartezeit 50 Punkte, Patienten aus anderen Ländern nur wie bisher 33,33 Punkte, um die Differenz zu den nach bundesdeutschem Recht unzulässigen 100 lokoregionalen Austauschgleichgewichtspunkte auszugleichen. (vgl. Kapitel 6.3.4) (161) Nur durch derartige Rechenspielchen blieb letztendlich auch das ESP deutschen Teilnehmern erhalten. (80) (vgl. Kapitel 6.3.6)

6.3.3 Balance von Import und Export zwischen Ländern und Zentren

Das Kriterium der Balance wird seit jeher sehr kontrovers diskutiert. Schließlich verfolgt es zunächst weder das Ziel der Nutzenmaximierung noch einer fairen Behandlung des individuellen Patienten, sondern verlangt, den Organaustausch weitgehend unabhängig von den Bedürfnissen der Patienten zu vollziehen, um ein Gleichgewicht zwischen Import- und Exportraten einzelner Zentren, Regionen und Länder herzustellen. Seit der Verabschiedung der nationalen Transplantationsgesetze Ende der Neunziger Jahre ist es daher zumindest in Deutschland auf Zentrumsebene unzulässig. Von Anfang an hatten differierende gesetzliche Bestimmungen in den Mitgliedsländern - und damit signifikante Unterschiede im nationalen Organaufkommen – einen fairen Ausgleich der Austauschraten erzwungen. Schließlich förderten und finanzierten die Staaten und Bürger der Mitgliedsstaaten die Transplantationsmedizin verbundweit in ganz unterschiedlicher Weise. So zeigten Österreich und Belgien unter der Widerspruchsregelung eine doppelt so hohe Explantationsrate wie Deutschland oder die Niederlande, deren „informed-consent-Regel“ zur Entnahme jedes Organs die Zustimmung der nächsten Angehörigen erforderte. (160) (123) (134) Wollte man die supranationale Zusammenarbeit und damit die Effizienz des Organaustausches nun nicht gefährden, so durften im Streben nach verbundweiter Gleichbehandlung die existierenden differierenden Voraussetzungen und Beiträge der Mitglieder aus supranationalen Gerechtigkeitsüberlegungen nicht unterschlagen werden.

Bereits früh war man bemüht, die konkreten Vor- und Nachteile des Organaustauschs gegeneinander abzuwägen. Unabhängig davon legten ab den Achtziger Jahren die Zentren angesichts des zunehmenden Spendermangels mehr und mehr Wert auf ein ausgewogenes Verhältnis zwischen Export und Import. (120) Zu dieser Zeit waren sie bereits verpflichtet, dem Gemeinschaftspool geeignete Nieren zugunsten HU- und pädiatrischer Patienten sowie HLA-identischer Empfänger zur Verfügung zu stellen. (vgl. Kapitel 6.2.2, 6.3.1, 6.3.5) Für eine lokale Transplantation sprachen hingegen neben einer möglichen Verkürzung der Konservierungszeit und dem logistische Heimvorteil vor allem die Interessen der Zentren. (123) (vgl. Kapitel 6.3.4) Wollte EUROTRANSPLANT die Integrität des Austauschnetzes langfristig stabilisieren, waren entsprechende - wenngleich der Allokationsphilosophie einer supranationalen Austauschorganisation diametral entgegengesetzt - Zugeständnisse unumgänglich, nicht zuletzt um einer Verselbständigung der lokalen Wartelistenregulation entgegenzusteuern. (123) (267) Letztlich sahen auch die Empfehlungen der deutschen Arbeitsgemeinschaft Organtransplantation aus dem Jahr 1986 nur zwei Möglichkeiten, ein Gleichgewicht und damit die Basis für zukünftige Effizienzmaximierungen zu garantieren. Entweder sollte bei gleicher Gewebeverträglichkeit konkurrierender potentieller Empfänger nicht die Wartezeit, sondern die Zentrumsbilanz als ausschlaggebendes Kriterium herangezogen werden, oder die Zentren wurden befugt, selbständig Ungleichgewichte zu korrigieren – indem bei einem Import-Überschuss freiwillig Nieren an den Pool abgegeben wurden, die eigentlich hätten lokal verwendet werden können. (304) Darüber hinaus wurde vorgeschlagen, länder- und zentrumsbezogene Patientensuchläufe zu etablieren, nachdem das steigende Missverhältnis zwischen gewonnenen und verpflanzten Organen auf regionaler, nationaler sowie supranationaler Ebene verbundweit zu Konkurrenz und Missgunst zwischen den Zentren geführt hatte. (vgl. Kapitel 6.3.4) (267) Der Vorstand entschied daraufhin, den Zentren die Korrektur ihrer Austauschbilanzen selbst zu überlassen und

verwirklichte damit gleichzeitig schon früher gefasste Pläne einer verbundweiten Dezentralisierung des Allokationsgeschehens. (336) Als Hilfestellung begann EUROTRANSPLANT 1987 in regelmäßigen Abständen von drei - später sogar zwei - Monaten, zentrumsspezifische Daten zum Stand der Export-Import-Raten herauszugeben. (120) (46) (49)

Bis zum Herbst 1989 hatte sich der Schwerpunkt der Austauschbilanzierung indes von den Zentren auf die einzelnen Länder verlagert. Insbesondere Deutschland hatte in den vorangegangenen Jahren eine weitaus größere Anzahl Organe eingeführt als exportiert. Infolgedessen sollte nun auch auf supranationaler Ebene dem Faktor Balance bei gleicher Histokompatibilität ein größeres Gewicht als der Wartezeit eingeräumt werden, (323) - eine Regelung, die in den folgenden Jahren für Deutschland zum Problem werden sollte. Um allerdings das Ziel von Kollektivnutzenoptimierung und Chancengleichheit nicht gänzlich aus den Augen zu verlieren, entschied Leiden, den obligaten Austausch auf definierte Dringlichkeitskategorien und gut kompatible Organe auszuweiten. Dazu war letztendlich eine Dominanz der Wartezeit über HLA-A-Mismatches sowie die Definition verbindlicher Mindestkriterien für lokale Transplantationen notwendig. (323) Schon bald zeichnete sich daraufhin eine Zunahme des Transplantatverkehrs ab. (126) Die Zentren hingegen begannen früh, gegen die neuen Richtlinien zu protestieren, nachdem die Berücksichtigung der supranationalen Balance ihre Bedürfnisse zunehmend in den Hintergrund gedrängt hatte. So war es über die Jahre zu einer unaufhaltsamen funktionellen Spezialisierung zwischen vornehmlich explantierenden und implantierenden Zentren gekommen. (256) Der Aufschrei in Fachkreisen war jedoch groß, als Experten daraufhin vorschlugen, eine Organwährung einzuführen, mit deren Hilfe jedes Spenderorgan in ein anderes umgerechnet werden konnte. Auf diese Weise - so die Hoffnung - könnte es gelingen, den Organaustausch zu stimulieren. So sollte ein importiertes Herz durch eine gewisse Anzahl exportierter Nieren zurückgezahlt werden können. (271) Andere Autoren rieten, das Austauschkriterium noch weiter zu spezifizieren, so dass der Erhalt einer Niere mit

definierter Blutgruppe nur in Form einer Spenderniere exakt der gleichen Blutgruppe oder einer höheren Anzahl Nieren einer anderen Blutgruppe entlohnt werden durfte. (257) Mitte der Neunziger Jahre wurde eine Umgestaltung des Allokationssystems letztlich unumgänglich. Hatten zwar die Austauschraten insgesamt zugenommen, so war es dennoch nicht gelungen, das ausgeprägte Ungleichgewicht zwischen Import und Export unter Kontrolle zu bekommen. Gleichzeitig war die Anzahl „schwieriger Patienten“ weiter angestiegen. (350) Und während der Vorstand bereits die Entwürfe zum neuen ETKAS prüfte, wurden im März 1994 die Patienten aller Zentren mit mehr als fünf Nieren Import-Überschuss zeitweilig vom Auswahlverfahren ausgeschlossen. (306) (308) Eine letztlich erfolglose, dafür aber umso heftiger kritisierte Entscheidung. (218) In Leiden fasste man daraufhin den Entschluss, die Importzahlen zum 1. Januar 1995 auf 0 zurückzusetzen, um eine weitere Divergenz der nationalen Austauschbilanzen zu vermeiden. (218) (308) Angesichts der unterschiedlichen gesundheitsökonomischen Voraussetzungen in den einzelnen Mitgliedsländern war jedoch auch diese Entscheidung nicht unumstritten. (309) So betrug der Anteil obligat ausgetauschter 000-HLA-Mismatch-Nieren seit Jahren kaum 22 %. (132) (190) Erstaunlicherweise gelang es nach Umstellung auf das neue ETKAS 1996 innerhalb weniger Monate, mit Hilfe des multifaktoriellen Vergabeschlüssels die meisten Ziele - darunter auch die Realisierung eines stabilen Austauschgleichgewichts zwischen den Mitgliedsländern - umzusetzen. (310) Gleichzeitig wurde durch die Verrechnung der zentrumsspezifischen Import-Exportbalance mit dem Vergabefaktor „Distanz“ dem Unmut vieler Zentren gleich auf mehreren Ebenen begegnet. Distanz + Austauschbalance erreichten nun theoretisch bis zu 460 Punkte - die Gewebeverträglichkeit alleine nur maximal 400 Punkte. (399) Dem Erhalt der strukturellen Funktionsfähigkeit und damit indirekt der Wahrung der Interessen jedes einzelnen wartenden Patienten schien gedient. Über die Grundlage der Punktekalkulation bestand allerdings zunächst Uneinigkeit. So wurde die Ankündigung, mit der Einführung von ETKAS die verbundweiten nationalen Austauschbilanzen auf 0 zu setzen, um das neue System von den

Altlasten zu befreien, alsbald zurückgezogen. (309) Angesichts einer Differenz von 206 Nieren zwischen den größten Exportstaaten Belgien und Luxemburg und dem größten Importland Deutschland hätte eine Annullierung dieser Differenz möglicherweise in Belgien, Österreich und Luxemburg zu Aufruhr geführt. So sollte stattdessen den Berechnungen die Austauschbilanzen vom 1. Januar 1995 bis zum 1. März 1996 zugrunde gelegt werden. (309) Wenig später hieß es jedoch, man würde sich jeweils auf die vorangegangenen 365 Tage beziehen. Die Anzahl von deutschen Zentren aufzubringender Nieren fiel damit auf 136. (150) So erreichte das Gleichgewicht zwischen den Mitgliedsstaaten bereits nach vier Monaten ein akzeptables Niveau. Entsprechend stark fiel bis Ende 1996 die Transplantationsfrequenz in der Bundesrepublik ab, was zu einem weiteren Wachstum der nationalen Wartelisten führte. Auf dem folgenden Winter-Meeting in Österreich wurde daraufhin entschieden, zum 15. März 1997 das Gewicht des Allokationsfaktors Balance von 2,0 auf 0,8 – also von maximal 200 auf eine Höchstpunktzahl von 80 - zu senken, sobald die Differenz zwischen den Extremwerten der nationalen Austauschbilanzen einen Bereich von + 10 Nieren erreicht hatte. (152) Zudem sollte von diesem Zeitpunkt an die Berechnung nicht länger auf die vorangegangenen 365 Tage, sondern auf den Stand zum 1. Januar 1997 bezogen werden, um starke Permutationen um den Zielbereich zu vermeiden. (152) Doch bereits am 28. Mai mussten die neuen Richtlinien abermals modifiziert werden. Die maximale Punktzahl für die nationale Austausch-Balance sollte nun nicht – wie vorgesehen - auf 80 Punkte begrenzt (152) werden, sondern sich flexibel am jeweiligen Unterschied zwischen der höchsten und niedrigsten Bilanz ausrichten. Das Ziel, große Schwankungen zu vermeiden, war allerdings dasselbe geblieben. So wurde zukünftig die zulässige Höchstpunktzahl aus der zwanzigfachen Differenz der Extrembilanzen errechnet. (66) (153) Am 6. Juni 1997 – kurz nachdem beschlossen worden war, die 365-Tage-Bilanz zugunsten des 1. Januars 1997 als Berechnungsgrundlage aufzugeben, wurde der Vorstand erneut mit einem wachsenden Ungleichgewicht auf allen Austauschesebenen konfrontiert. So blieb den Delegierten des EUROTRANSPLANT Meetings im Oktober letztlich

für den 1. Januar 1998 nur erneut der Rückgriff auf die 365 Tage-Bilanz. (224) Unabhängig davon billigte der Vorstand noch im Herbst 1991 Vorschläge des Advisory Committees, die Sonderstellung der fünf ostdeutschen Zentren als „Nation innerhalb von Deutschland“ zu erhalten, um diese angesichts ihrer kurzen Wartelisten vor einem Exportüberschuss zu schützen. (312) (402) Noch im gleichen Jahr nahm sich erstmals das Ethics-Committee des offensichtlichen Konflikts zwischen den Ansprüchen eines transparenten, auf medizinische Kriterien bedachten, patientenorientierten Vergabesystems einerseits und einer zentrumsorientierten Austauschbalance andererseits an. Sowohl die externen Experten als auch die Komitee-Mitglieder waren sich einig, dass zwar die ethischen Bedingungen der Allokation auf Ebene der Zentren näher definiert werden müssten, doch grundsätzlich utilitaristische Motive darauf drängten, andersgerichtete Prinzipien zu opfern, wollte man die Teilnahme der Zentren und damit die Effizienz des Verteilungssystems langfristig absichern. (66) Nach zahlreichen internen Auseinandersetzungen wurde diese Position schließlich 2002 verlassen, als es offiziell hieß: „The use of non-medical criteria in allocation should not be mentioned in ethical statements of ET. It is a hypothesis that the system will not work without some non-medical criteria. These criteria were added in order to reward efforts of organ procurement, but organ procurement should not be rewarded through the allocation system. Therefore, regional points (based on the hypotheses that it would make the system work better) should be considered as a transitory measure to make the system work. A patient oriented system should however be based on medical criteria only, as it is stated in the EUROTRANSPLANT mission statement.“ (414: S. 8) Indes hatte der ursprüngliche Import-Export-Gleichgewichtsfaktor auf Zentrumsebene durch die bundesdeutschen gesetzlichen Vorschriften der einzelnen Mitgliedsländer seine Legitimität verloren. (197) Entsprechend waren die Articles of Association von EUROTRANSPLANT abgeändert worden, so dass seither die Explantationszentren verfassungsgemäß nicht mehr als Besitzer der entnommenen Organe gelten. (225)

6.3.4 Distanz

Schon relativ früh wurde vermutet, dass die Dauer der extrakorporalen Konservierungszeit einen entscheidenden Einfluss auf die initiale aber auch die langfristige Funktionsfähigkeit eines Transplantates nehmen könnte. Nichtsdestotrotz sollte die Gewebeverträglichkeit weltweit die Allokation von Spendernieren dominieren. Doch dürfen Statistiken, die eine Intensivierung der Austauschaktivität zeigen, nicht über eine stagnierende Bereitschaft der Zentren hinwegtäuschen, Organe zu versenden. Je länger die Wartelisten wurden, desto mehr waren die Zentren darauf bedacht, einerseits ihr eigenes wirtschaftliches Überleben abzusichern und andererseits die kostbaren Organe vor schädigenden Einflüssen zu schützen. (93) Unter den Fortschritten der Immunsuppression verwandelte sich das ursprünglich rein medizinische und vermeintlich leicht zu operationalisierende Vergabekriterium kalte Ischämiezeit (CIT) schließlich zum zentrumsorientierten Vergabefaktor „Distanz“, um gleich auf doppelte Weise mit den Ansprüchen der Gerechtigkeit zu kollidieren. Waren sich zu Beginn von EUROTRANSPLANT die Fachkreise noch einig, dass mit jeder unnötigen Verlängerung der kalten Ischämiezeit der Gewebeschaden aggravierte, so zeigen jüngste Studien Schwellenwerte, die weit über den üblichen Konservierungszeiten im Rahmen eines regulären Organaustausches liegen. Bis heute sind sich die Forscher uneins, wie lange Nieren bei gegebener Verpackung komplikationslos frisch gehalten werden können. (vgl. Kapitel 7.2) Keinesfalls unterschätzt werden darf dabei der Einfluss immunsuppressiver Präparate auf ischämisch vorgeschädigtes Gewebe. So scheinen initiale Defekte das katalytische Agens eine gesteigerte Immunreaktivität zu bewirken, welche eine Hochregulation der zellulären MHC- und Adhäsions-Moleküle bewirkt. Über lange Zeit hatte man sich den schädigenden Einfluss der kalten Ischämiezeit immunologisch nicht erklären können und war zunächst von einfachen Läsionsprozessen ausgegangen, welche üblicherweise in Folge einer Minderperfusion auftreten und zu einer vermehrten Bildung reaktiver zytotoxischer Sauerstoffradikale führen. (272) Erst mit Hilfe

molekularbiologischer Methoden ist es gelungen, die erhöhte Frequenz sowohl akuter als auch chronischer Abstoßungsreaktionen in Folge einer verzögerten Reperfusion herzuleiten. Grundsätzlich können Spenderorgane mit unterschiedlicher Ischämietoleranz unter hypothermen Bedingungen bei 4 °C über längere Zeit konserviert werden. (282) Als kalte Ischämiezeit wird dabei die Periode zwischen der Perfusion des Organs mit einer gekühlten Konservierungslösung und dem Beginn der Anastomosennähte im Körper des Empfängers definiert. Neben der warmen Ischämiezeit nimmt sie direkt Einfluss auf die Organqualität, wobei ihre tatsächliche Rolle im komplexen perioperativen Geschehen bis heute umstritten ist. Vielmehr scheinen es die zum Zeitpunkt der Reperfusion - aber auch schon während der Explantation des Organs und möglicherweise bereits während des Sterbeprozesses des Spenders – auf Stressreize hin gebildeten reaktiven Sauerstoffradikale zu sein, die zu fatalen Gewebeschäden führen. (272) So verfügt zwar ein gesunder aerober Organismus über ein gewisses Spektrum antioxidativer Mechanismen, kann jedoch bei Überlastung stattdessen auch eine Giftung des molekularen Sauerstoffs zu hochtoxischen Hydroxyl-Radikalen auslösen. (268) Diese wiederum sind prinzipiell in der Lage, jedes Makromolekül - unabhängig von seinem strukturellen Aufbau - zu schädigen, und führen somit unweigerlich zu funktionellen und genetischen Abberationen. Insbesondere die Oxidation und Denaturierung von Proteinen vaskulärer Zellen der Transplantatgefäße scheint durch die Freisetzung von Zytokinen deren Proliferation anzuregen und damit eine beschleunigte Atherosklerose zu induzieren. Diese wiederum geht nicht zuletzt aufgrund der konsekutiven Minderperfusion mit einem erhöhten Risiko des chronischen Transplantatversagens einher. Obgleich Sauerstoffradikale auch als potente Imitatoren des second messenger-Stoffwechsels wirken können, scheint es letztendlich aber deren Induktion unnatürlich gefalteter Makromoleküle zu sein, welche über eine heat-shock-Reaktion die angeborene und adaptive Immunantwort stimuliert. (272) Stellt zwar die Dauer der kalten Ischämiezeit einen weiteren Risikofaktor für die vermehrte Bildung der Sauerstoffradikale dar, so

wirken diese doch vornehmlich initiierend auf die Immunreaktion, deren Intensität wiederum vor allem durch die Fremdheit der antigenen Histokompatibilitätsmerkmale des Spenders determiniert wird. Eine Einsparung der kalten Ischämiezeit von weniger als sechs Stunden durch die lokale Verpflanzung der Spenderniere verspricht hingegen aufgrund des geringen von der Konservierungszeit abhängigen Anteils an der Gesamtzahl perioperativ generierter Sauerstoffradikale kaum signifikante Effekte. (272)

Im September 1984 schloss das jährliche EUROTRANSPLANT Users Meeting in Leiden mit der Botschaft, die Verkürzung der Konservierungszeit sei ein klares Argument für eine lokale Transplantation. Fördere zwar die Versendung der Spendernieren sowohl den Gesamtnutzen als auch die Chancengleichheit, so verfüge man bei einer Verpflanzung vor Ort bereits zum Zeitpunkt der Explantation über genaue Kenntnisse der Organeigenschaften sowie der logistischen Kapazitäten des Krankenhauses. Ganz abgesehen davon entlaste eine Operation lokaler Patienten – so die Delegierten – nicht nur die zentrumsspezifische Warteliste (320) sondern gleichzeitig auch das Arzt-Patienten-Verhältnis vor Ort. Insgesamt steige dadurch mit jeder erfolgreichen Implantation zugleich die Motivation des Krankenhaus-Personals, Spender zu melden. Drei Jahre später, im Herbst 1987, wurde angesichts wachsender Wartelisten eine zunehmende Konkurrenz unter den assoziierten Zentren spürbar. (120) Jedes lokal verpflanzte Organ wurde von den misstrauischen Fachkollegen kritisch beäugt. Zu oft war es bereits zu Verstößen gegen die offiziellen EUROTRANSPLANT-Richtlinien gekommen. Die deutschen Verfahrens-Empfehlungen aus dem Vorjahr waren daher mehr als willkommen. Ende 1987 war es indes zur Verfahrenspraxis geworden, bei Vorliegen eines immunisierten Patienten auf den ersten acht Plätzen der Auswahlliste weitere Serien nichtsensibilisierter lokaler Empfänger in die Kreuzproben mit einzubeziehen. Ließen sich nun für den externen Patienten positive Antikörper nachweisen, so wurde die zurückgehaltene Niere einem Reservepatienten vor Ort überlassen - so genannte back-up-Regel (211) -,

wenngleich er wahrscheinlich eine geringere Gewebeverträglichkeit aufwies als der am Besten geeignete Patient in einem anderen Zentrum. Ziel dieser Vorgehensweise sollte es sein, zusätzliche Verzögerungen durch die Versendung sowie weitere Kreuzproben zu vermeiden. Drohte dies zwar die Imbalance zwischen den Zentren zu verstärken – schließlich hielten größere Zentren mit längeren Wartelisten statistisch mehr Reserve-Patienten bereit, die den Mindestanforderungen zur lokalen Nierenverpflanzung genügten, als kleinere Zentren -, so überwog zum damaligen Zeitpunkt doch das Gefühl, dass sich jede weitere Verzögerung weitaus nachteiliger auf die Organprognose auswirken würde als eine möglicherweise geringere Histokompatibilität. (267) Wissenschaftlich war dieses Konzept allerdings umstritten, denn die Definition einer Vergabe-Region als Entfernung von zwei Autostunden um das Spenderzentrum hätte vager nicht sein können. Betrachtet man die variablen Witterungsbedingungen und Straßenverhältnisse, den Zustand des zur Verfügung stehenden Autos, aber auch die individuellen Fahrkünste, so erscheint diese Vorgabe kaum standardisierbar und damit hinsichtlich des allgemeinen Anspruchs auf Gleichbehandlung höchst fragwürdig. Vielmehr waren hier Richtlinien entworfen worden, die versprachen, die lokale und regionale Organverpflanzung bei gleichzeitig akzeptabler Gewebeverträglichkeit und einer Minimierung von Kosten und kalter Ischämiezeit zu fördern. (46) Nichtsdestotrotz stellte sich im gleichen Jahr – 1988 – die Mehrheit der Zentren hinter diese Empfehlung - hatte man sich doch offiziell eine weitere Senkung der kalten Ischämiezeit zum Ziel gesetzt. (267) Angesichts der Tatsache, dass in den vorangegangenen Jahren die Organaustausch-Aktivitäten kontinuierlich zugenommen hatten und die zu überbrückenden Distanzen ausgeweitet worden waren, wäre ein Anstieg der kalten Ischämiezeit zu erwarten gewesen, zumal Fortschritte in der Organkonservierung eine solche Entwicklung durchaus tolerabel gemacht hätten. Doch glaubte man den Statistiken, so hatte sich seit 1985 die kalte Ischämiezeit stabil auf einem Mittelwert von 23 Stunden gehalten, wobei die Differenz zwischen lokal verpflanzten und versandten Nieren durchschnittlich nur fünf Stunden betrug. (126) Mit Einführung des ETKAS im März

1996 erhielt die Entfernung zwischen Spenderkrankenhaus und Empfängerzentrum – als Parameter für die zu erwartende CIT, klassifiziert in die Kategorien lokal, regional, national und international – dennoch ein beträchtliches Gewicht. Die Höchstpunktzahl von 260 Punkten sicherte dem Distanzfaktor die größte Bedeutung nach der Gewebeverträglichkeit. Addierte man die theoretisch möglichen 200 Punkte für das supranationale Austauschgleichgewicht hinzu, dann dominierten diese beiden Faktoren tatsächlich das Allokationsgeschehen. (399) Nur wenige Monate später wurde die maximale Distanzpunktzahl sogar auf 300 erhöht, um zum Schutze kleiner Zentren eine Bevorzugung lokaler Empfänger vor regionalen und nationalen Patienten zu erzielen. (61) (66) Auch wenn die kalte Ischämiezeit infolgedessen um eine Stunde sank, war dies nur ein positiver Nebeneffekt wirtschaftlicher Zugeständnisse. Indes waren gravierende Unterschiede der CIT von über fünf Stunden zwischen den einzelnen Mitgliedsländern bekannt geworden, wodurch der Distanzfaktor weiter an Glaubwürdigkeit verlor. (401) 1998 erfolgten rund 57 % der Nierenspenden auf lokaler oder regionaler Ebene. (313) Zwar litten darunter Effizienz und Gerechtigkeit, doch die Zentren - und damit auch die Stabilität der Kooperationsstrukturen – profitierten. Dennoch bemühte sich EUROTRANSPLANT auch weiterhin um eine Verminderung der „kalten Ischämiezeit“ aus medizinischen Gründen, wenngleich das verbundspolitische Gewicht des Verrechnungsfaktors in den folgenden Jahren weiter zunehmen sollte. Auf Beschluss vom 11. März 1998 wurde daher intensiv daran gearbeitet, die Abläufe der Allokationsprogramme zu beschleunigen – insbesondere die Auswahl immunisierter Patienten. Im Folgejahr verwehrt sich das Advisory Committee zudem vehement gegen lobbyistische Vorschläge, die Distanz zum dominanten Faktor bei der Empfängerauswahl zu erheben. (256) Stattdessen wurde kurz vor der Jahrtausendwende damit begonnen, die CIT durch HLA-Typisierungen und Kreuzproben aus peripherem Blut – präoperativ – zu senken. (404) (157) Zu diesem Zeitpunkt drängten die Regierungen der Mitgliedsstaaten schon seit Monaten, die nicht-medizinischen Faktoren „lokales und regionales Gleichgewicht“ offiziell in die medizinischen

Faktoren lokale, regionale und nationale Ischämiezeit umzuwandeln. (161) Mit RKAC 02.00 wurde daraufhin der entscheidende Schritt getan, die wirtschaftlichen Interessen der Zentren unter den Augen der Behörden in vermeintlich objektive patientenorientierte Faktoren umzuwandeln. Hierzu mussten allerdings für die einzelnen Länder differierende Berechnungen angestellt werden, um die jeweiligen gesetzlichen Vorgaben prinzipiell einzuhalten. So erhielt ein Patient auf der deutschen Warteliste grundsätzlich 100 Länderpunkte sowie zusätzlich 100 Punkte, wenn der Spender in seiner Region verstorben war. Der neue Ischämiefaktor – ehemals Distanzfaktor – ging auf diese Weise mit bis zu 200 Punkten in die Endsummenkalkulation ein. Im Gegensatz dazu erhielten alle holländischen Patienten von vorne herein 300 Punkte, da Holland geographisch als eine einzige Region definiert wurde. Patienten der anderen Mitgliedsländer erhielten jeweils 100 Punkte, wenn das Spenderorgan in ihrem Staat explantiert wurde, oder 300 Punkte, wenn dies sogar in der Region des ausgewählten Implantationszentrums geschehen war. Die daraus entstehende Differenz der Höchstpunktzahlen von 100 Punkten zwischen Deutschland und den anderen Verbundländern wurde deutschen Patienten in Form von Bonuspunkten im Rahmen der Wartezeit-Entlohnung angerechnet. (vgl. Kapitel 6.3.2) (161) (198)

Da eine wissenschaftliche Basis die Grundbedingung für die Legitimität der einzelnen Faktoren darstellt (vgl. Kapitel 4.3.2), der Effekt der CIT jedoch nach wie vor zwar existent, aber erst ab einer Konservierungsdauer von 36 Stunden wirklich signifikant – und somit für das Routinegeschehen an sich irrelevant – ist, bewegt sich EUROTRANSPLANT mit derartigen Rechenschemata Tag für Tag in einer rechtlichen Grauzone. Umso erstaunlicher mag es erscheinen, dass sich im Frühjahr 2001 der Vorstand dazu entschloss - anstatt den Faktor Distanz endlich zu entrümpeln - nun auch noch das - nach deutschem Recht unzulässige ESP-Programm - über den Faktor CIT zu verrechnen. (164) (vgl. Kapitel 6.3.6)

6.3.5 Kinder

Schon früh zeigte sich, dass der Spenderpool altersidentischer Nieren für Kinder zu klein ist, um dem extremen HLA-Polymorphismus gerecht zu werden. (210) Deshalb waren Kinder von Anfang an zusätzlich auf adulte Spenderorgane angewiesen und damit unweigerlich Teil des regulären Allokationssystems. Eine weitaus bessere Alternative stellt daher die Lebendspende unter Verwandten dar. Leider jedoch ist auch die Funktionsdauer eines Lebendtransplantates begrenzt, so dass nach mehreren Jahren zumeist mindestens eine Folgetransplantation notwendig wird. Daher ist grundsätzlich bei Kindern eine hohe Histokompatibilität von größter Bedeutung, um Sensibilisierungen – die die spätere Suche nach einem zweiten Transplantat erheblich erschweren – zu vermeiden. Außerdem sollte der junge Körper so wenig wie möglich mit toxischen Immunsuppressiva belastet werden - wenngleich inzwischen festgestellt wurde, dass das unter der Dialyse verminderte Körperwachstum unter Ciclosporin A Therapie aufgeholt werden kann. Voraussetzung dafür ist jedoch eine Transplantation vor Schluss der Epiphysenfugen. Die pädiatrische Dialyse führt außerdem zu einer enormen psychischen und physischen Belastung, die sowohl mit einem erheblichen Verlust an Lebensqualität als auch einer langfristigen Einschränkung der Lebenserwartung einhergeht. Nicht selten kommt es infolgedessen zu organischen, insbesondere aber auch zu kognitiven Entwicklungsstörungen und psychischen Auffälligkeiten. Aus diesen Gründen ist für Kinder die Organtransplantation zweifelsohne Mittel der ersten Wahl. Um ihnen die frühe Belastung durch die Dialyse zu ersparen, wird heute auch schon vor Eintritt einer vollständigen Niereninsuffizienz transplantiert. Trotz zahlreicher Vorteile der Lebendspende plädieren neuerdings Wissenschaftler - entgegen der traditionellen Verfahrenspraxis - für die Verwendung einer Leichenniere als Ersttransplantat, um die Vorteile für die spätere Retransplantation aufzusparen. (158) Ab einem bestimmten Alter sind es ohnehin bei pädiatrischen Patienten weniger physiologisch-anatomische Faktoren - wie Körpergröße und Organmasse -, sondern in viel bedeutenderem Maße als beim adulten Empfänger

die Gewebeverträglichkeit und die Organqualität, die das Auswahlverfahren bestimmen. (209)

Bereits im Frühsommer 1973 machte Kissmeyer-Nielsen den Vorschlag, eine Liste aller zu transplantierenden Kindern aller europäischen Organaustauschorganisationen zu erstellen, mit dem Ziel eine möglichst große Anzahl HLA-identischer oder wenigstens kompatibler Organe für Patienten unter 15 Jahren bereitzuhalten. (364) EUROTRANSPLANT hingegen führte Kinder von Anfang an auf der Liste der high-urgency-Patienten und wählte sie gezielt aus, sobald ein pädiatrischer Spender gemeldet wurde. Durch dieses Verfahren erhielten zwischen 1968 und 1984 479 Kinder ein Transplantat. (209) Eine andere Veröffentlichung besagt, dass bereits 1978 ein spezielles Programm – möglicherweise die Kategorie Klasse 1 A - zur Vermittlung von Kindern eingeführt wurde, welche insbesondere die Gefahr ernsthafter Wachstumsrückstände aber auch psychosoziale Probleme berücksichtigte. (210) In diesem Zusammenhang wurde empfohlen, die Organe von Spendern mit weniger als 15 kg Körpergewicht auf Empfänger des gleichen Körpergewichts unter 5 Jahren zu übertragen. (107) Nachdem Studien schließlich ergaben, dass auch die Übertragung adulter Nieren auf den kindliche Organismus zu überaus akzeptablen Ergebnissen führte, wurden Kinder von 1985 bis zur Einführung des neuen ETKAS 1996 bei der Vergabe durch CHILD-MATCH bevorzugt, wann immer Dringlichkeitsgruppe und Histokompatibilität mit der eines erwachsenen potentiellen Empfängers übereinstimmten. (279) Nur Organe von Spendern unter sieben Jahren führten insgesamt zu schlechten Prognosen, insbesondere in der Gruppe gleichaltriger Empfänger. (209) Eine neue virtuelle Warteliste für Kinder zeigte bereits im Februar 1986 erste Erfolge. Innerhalb weniger Monate nahm die Anzahl wartender Patienten unter 15 Jahren stark ab. (93) So bestand im Mai 1987 die Warteliste nur noch zu 6 % aus Patienten im Alter unter 15 Jahren. (210) Insgesamt zeigten Spender-Empfängerkombinationen im Alter zwischen sechs und fünfzehn Jahren die besten Ergebnisse. Schlechte Prognosen hingegen hatte die Gruppe der unter

6-Jährigen, so dass im Herbst 1988 nach jahrelanger Diskussion endlich Einigkeit bestand, pädiatrischen Patienten jeder Altersgruppe zukünftig offiziell bei der Vergabe zu bevorzugen, um sie vor den Konsequenzen langer Dialysezeiten zu schützen. (322) Kinder wurden damit zu einem festen Indikator für den obligaten Austausch von Organen. So wurde ihnen bei entsprechender Gewebeverträglichkeit grundsätzlich jedes Organangebot garantiert, unabhängig davon, ob es von einem Erwachsenen oder pädiatrischen Spender stammte. Zusätzlich erhielten sie automatisch alle infantilen Organe. (49) (323) Am 17. Mai 1995 - im Rahmen der Planung des neuen ETKAS – wurde G. Offner - Kindernefrologin aus Hannover - als externe Sachverständige berufen. (308) Schließlich sollte es nicht zuletzt ein Ziel des neuen multifaktoriellen Allokationssystems sein, die Anzahl transplantierte Kinder zu erhöhen. (132) Zwar sollten diese nicht länger einen Sonderstatus tragen, stattdessen aber durch den Erhalt zusätzlicher Wartezeitpunkte im Rahmen des regulären Vergabesystems ausreichend versorgt werden. Hiervon versprach man sich in Leiden neben einer weitaus differenzierteren Auswahl gleichzeitig einen Zuwachs an Gerechtigkeit für adulte Patienten. (399) Die Anzahl der Bonuswartezeitpunkte richteten sich letztlich nach dem Alter des Kindes zum Zeitpunkt der Aufnahme, um entwicklungspezifischen Risiken vorzubeugen. So erhielt jeder Patient unter 16 Jahren grundsätzlich ein Jahr gutgeschrieben. Kinder zwischen bis fünf Jahre erhielten zusätzliche zwei Jahre Wartezeitbonus, da sich bei ihnen eine Dialyse- oder CAPD/CCPD-Therapie über längere Zeit als äußerst schwierig und komplikationsreich herausgestellt hatte. (151) Kinder zwischen 11 und 15 Jahren wiederum erhielten einen zusätzlichen Bonus von einem Jahr, um sie möglichst vor dem Schluss der Epiphysen-Fugen zu transplantieren und ihnen damit die Chance zu geben, dialysebedingte Wachstumsdefizite postoperativ aufzuholen. (238) (151) Beim Aufstieg von einer Altersgruppe in die nächste blieb dabei der höchste jemals erlangte Wartezeit-Bonus zunächst erhalten, verfiel jedoch mit Erreichen des 16. Lebensjahres. (151) Zumindest innerhalb der auf diese Weise gebildeten Subkollektive konnte nun das Prinzip der interindividuellen

Gleichbehandlung gewahrt werden. Bereits nach wenigen Monaten unter dem neuen ETKAS sollte es allerdings zu gravierenden Einbrüchen in der Versorgung pädiatrischer Patienten kommen (310), so dass sich der Vorstand am 7. Oktober 1996 genötigt sah, den Algorithmus erstmals zu modifizieren. Angesichts der großen Bedeutung der Histokompatibilität für das Langzeitüberleben wurde Kindern von nun an zusätzlich zum Wartezeitbonus eine Verdopplung ihrer Histokompatibilitäts-Punkte gewährt. (61) Der Effekt war jedoch ernüchternd. Vorschläge, Kindern wie früher den gleichen Vorrang von high-urgency-Patienten einzuräumen, scheiterten jedoch am Widerwillen der Kindernephrologen, über die Schranken der Gewebeverträglichkeit hinweg zu transplantieren. (401) Erst zu Beginn des Jahres 1997 stiegen die Zahlen pädiatrischer Nierenempfänger langsam wieder an. (223) Die doppelte Gewichtung der HLA-Punkte begann nun endlich Wirkung zu zeigen. Trotz anfänglicher Stagnation waren 30 % mehr Kinder transplantiert worden. (224) (312) Schon das Folgejahr sollte einen weiteren Anstieg von 30 % bringen, so dass ein Großteil der Kinder mittlerweile innerhalb einer Wartezeit von nur zwei Jahren ein Spenderorgan erhielt. (313) Am 5. April 2000 stellte EUROTRANSPLANT verbundweit auf eine neue Wartezeitberechnung um. Statt des Aufnahmedatums auf die Warteliste, wollte man sich zukünftig auf den Beginn der Dialyse beziehen. (240) Diese zunächst rein administrative Änderung sollte schon bald für die wartenden Kinder zum Problem werden. Schließlich waren immerhin 10 % von ihnen bei Aufnahme auf die Warteliste noch überhaupt nicht dialysepflichtig und sollten gezielt vor einer Aggravierung der Symptomatik transplantiert werden. Die neue Regelung machte es ihnen jedoch unmöglich, neben den Bonuspunkten für ihre Altersgruppe überhaupt Wartezeit zu sammeln. Infolgedessen fiel die Anzahl operativ versorgter Kinder stark ab. (162) Ziel der Modifikation war es hingegen gewesen, eine Gleichbehandlung aller Patienten hinsichtlich der Wartezeit unabhängig von den wirtschaftlichen Motiven der Dialyse-Ärzte zu erreichen. (415) Entsprechend widerwillig zeigte sich der Vorstand, diese Entscheidung zurückzunehmen, und wehrte über fast 24 Monate sämtliche Änderungsgesuche ab. (162) (200) Im Frühjahr 2002 schließlich

entschied man sich in Leiden, pädiatrischen Patienten von nun an auch nach dem 16. Lebensjahr bis zum Erhalt des ersten erfolgreichen Transplantates ihren Kinder-Status und die damit assoziierten Bonuspunkte zu gewähren. (164) (316) Schon bald darauf stieg die Anzahl transplantierte Kinder wieder an. Im Frühjahr äußerte sich endlich auch das Ethics-Committee zur Frage der Allokation für pädiatrische Patienten und betonte, dass diesen eine mindestens gleichwertige Chance auf ein Organ eingeräumt werden müsse. Dies, so REC 03.02, solle in Übereinstimmung mit umfassenden Analysen klinischer Ergebnisse als auch der Einhaltung grundlegender ethischer Prinzipien unter unbedingter Wahrung einer Indifferenz gegenüber dem Patienten und seiner Familie erfolgen. (81) Bis heute hat sich an dieser Haltung nichts geändert.

6.3.6 Alter

Es hat keinen Neuheitswert, dass Menschen mit wachsendem Fortschritt in Ernährung, Hygiene und Medizin immer älter werden. Besonders stark hat sich der Altersdurchschnitt in den vergangenen fünfzig Jahren nach oben verschoben. Für die Gesellschaftsstruktur ist dies von immanenter Bedeutung. Schon heute hat die Geriatrie einen bedeutenden Platz unter den medizinischen Disziplinen. Doch inwieweit ist es noch tragbar, älteren Menschen bei der Allokation knapper Güter die gleichen Chancen einzuräumen wie jüngeren, obgleich letztere mit den Spenderorganen möglicherweise viel länger leben könnten? Die wichtigste Aufgabe eines Gesundheitssystems - so D. Callahan - sei es, jungen Menschen zu ermöglichen, alt zu werden. Erst an zweiter Stelle ginge es darum, alten Menschen zu helfen, noch älter zu werden. Allerdings müsse diesem Rationierungs-Prinzip eine demokratische Selbstverpflichtung der heute jungen Generation für ihre eigene Zukunft vorangehen, anstatt bereits den heute Alten ihre rechtmäßige medizinische Versorgung zu kündigen. (106)

Gleichzeitig ist aber die statistische Wahrscheinlichkeit, dass alte Menschen auf der Warteliste sterben, höher als bei jungen. (160) Sollte man sie deshalb nicht bei der Allokation bevorzugen?

Im Mai 1987 fand die Altersproblematik zum ersten Mal Erwähnung in einem EUROTRANSPLANT-Newsletter. Zu dieser Zeit waren 7,6 % der Patienten auf der Warteliste über 60 Jahre alt. (40) W. Fassbinder äußerte daraufhin im Sommer die Vermutung, das Alter - von Spender als auch Empfänger - habe einen bedeutenden Einfluss auf das Langzeit-Überleben der Transplantate. (193) Kaum drei Jahre später kamen P.K. Donnelly und R. Henderson zu dem Ergebnis, dass sich mit zunehmendem Altersunterschied zwischen Spender und Empfänger die Prognose des Transplantates tatsächlich verschlechterte. Zwei Faktoren schienen demnach das Langzeitüberleben einer Spenderniere zu beeinflussen: Die Gewebeverträglichkeit und der Altersunterschied. Ein älteres, in seinen funktionellen Reserven bereits eingeschränktes Organ litt in einem jungen Körper demnach nicht nur unter den Insulten des noch jugendlichen Immunsystems - so die Hypothese -, sondern zudem unter der notwendigerweise aggressiveren Medikation. (169) Das EUROTRANSPLANT-Team um J. Thorogood und G.G. Persijn - von diesen Befunden inspiriert - nahm daraufhin weitere Studien vor, konnten die Ergebnisse jedoch zunächst nur eingeschränkt bestätigen. (392) Angesichts der Tatsache, dass die Anzahl älterer Patienten auf den Wartelisten weiter angestiegen, die Altersgrenze für die operative Nierenersatztherapie in den Jahren immer weiter nach oben verschoben worden war, und auch die Spender über 50 Jahren einen beträchtlichen Beitrag zum Organaufkommen leisteten, musste man sich in Leiden jedoch zunehmend fragen, ob es weiterhin zu rechtfertigen war, jüngeren Patienten Nieren mit reduzierter Langzeitfunktion zu übertragen. (334) Mitte der Neunziger Jahre emanzipierte sich schließlich die Idee der lokalen Vergabe von Spendernieren marginaler Qualität an Patienten über 64 Jahren, angetrieben durch die Erkenntnis, dass in diesem speziellen Kollektiv ein Gewinn an kalter Ischämiezeit die Risiken einer schlechteren Gewebekompatibilität

aufwog. (308) Drei Jahre später wurde das wiederholt von W. Land angeregte old-for-old Programm - im Herbst 1998 – zu einer einjährigen verbundweiten Testphase zugelassen. (313) Angesichts erster viel versprechender Ergebnisse wurde das Konzept kurzerhand rückwirkend als Konzept zur Erhöhung der Chancen älterer Empfänger auf ein geeignetes Transplantat – und damit gerechtigkeitstheoretisch – definiert. (156) Der Kooperation der Zentren konnte man sich indes sicher sein, schließlich stärkte das neue Vergabeverfahren die lokale Verwendung der Spenderorgane. Dem regulären Vergabesystem übergeordnet gewann das EUROTRANSPLANT Senior Program (ESP) daraufhin schnell an Popularität, so dass schon wenige Wochen nach seiner vorläufigen Integration in den offiziellen Allokationsalgorithmus am 1. Januar 1999 die Zulassungskriterien verschärft werden mussten. Zukünftig durften interessierte Patienten weder zuvor transplantiert noch immunisiert worden sein. (67) Offenbar hatte der Vorstand in einer allzu liberalen Handhabung eine Gefahr für die utilitaristischen Ansprüche von EUROTRANSPLANT gesehen. War zuvor die Teilnahme an diesem Programm geeigneten Patienten freigestellt worden, so wurden diese mittlerweile automatisch altersabhängig in die neue Kategorie eingestuft. Schon im Vorjahr hatte EUROTRANSPLANT die patientenspezifischen Profile um weitere Optionen ergänzt - darunter auch die individuelle Spezifizierung eines minimalen und maximalen Spenderalters. (179) Indes hatten Studien zur Verwendung von zwei Transplantaten grenzwertiger Qualität für einen Empfänger begonnen. (68) Am 7. Juni 1999 wurden die Ziele des ESP neu formuliert. So sollte zukünftig weiterhin eine effiziente Nutzung der Nieren älterer Spender im Vordergrund stehen, gleichzeitig aber das Verfahren für ältere Patienten beschleunigt werden. 70 % der Nieren über 65 Jahren waren bis zu diesem Zeitpunkt auf mindestens gleichaltrige Patienten übertragen worden. (135) Offenbar gelang es auf diese Weise tatsächlich, der zunehmenden Anzahl älterer Patienten - insbesondere multimorbiden Empfängern - gerecht zu werden. (314) So wurde die Testphase des Programms bereitwillig bis zum Frühjahr 2001 verlängert, vorausgesetzt eine kurze kalte Ischämiezeit konnte weiterhin garantiert

werden. (227) (72) Am 4. Januar erlangte das ESP schließlich seinen offiziellen Status. (200) Im Rahmen der verbindlichen Richtlinien der Bundesärztekammer verlor es allerdings schon kurz darauf in Deutschland wieder seine Legitimität – schließlich war es zentrumsorientiert und verstieß überdies gegen den verfassungsrechtlichen Indifferenzgrundsatz. Um das erfolgreiche Konzept dennoch weiterführen zu können – gleichzeitig aber den gesetzlichen Forderungen nach objektiven, medizinische Verteilungskriterien zu genügen - wurden von nun an den „inoffiziellen“ deutschen ESP-Patienten bis zu 70 % der möglichen Ischämie-Bonuspunkte – also bis zu 700 Punkte – angerechnet. In Einzelfällen sollte sogar eine Verrechnung mit zusätzlichen Wartezeitpunkten in Betracht gezogen werden. (317) Nach gemeinschaftlicher Übereinkunft der Zentren erhielt hingegen jeweils der Patient mit der längsten Wartezeit bei kürzester zu erwartender kalter Ischämiezeit das Transplantat – ein Vorschlag, dem die Bundesärztekammer im November 2002 letztlich zustimmte. (80) Auf Beschluss des Vorstandes vom 22. Januar 2003 wurden im November desselben Jahres die Zugangskriterien zum ESP wieder gelockert, so dass immunisierte und Re-transplantations-Patienten seitdem erneut teilnehmen dürfen. (83)

6.3.7 Komorbidität

Über Jahrzehnte hinweg war es üblich gewesen, Begleiterkrankungen bereits bei der Indikationsstellung zur Warteliste zu berücksichtigen. So wollte man grundsätzlich vermeiden, multimorbide Patienten durch Fremdgewebe und aggressive Medikamente zu belasten. Schließlich bestand durchaus die Gefahr, dass unter dem Einfluss von Immunsuppressiva latente Infektionserkrankungen aber auch Malignome eine starke Progredienz mit akuten Verlaufsformen zeigten und nicht selten zum Tode führten. Ebenso war es möglich, dass eine Erkrankung überhaupt erst mit dem Spenderorgan auf den Patienten übertragen wurde. (296) (242) (341) (380) Auch die Spenderorgane wurden daher im Laufe der Jahrzehnte immer strengeren Qualitätskontrollen unterzogen.

Fast ein Jahr nachdem EUROTRANSPLANT seinen peripheren Zentren freigestellt hatte, das Blut und Serum ihrer Patienten neben den üblichen Histokompatibilitätsuntersuchungen auch auf CMV und HBsAg zu untersuchen, veröffentlichte die deutsche Arbeitsgemeinschaft Organtransplantation im Herbst 1986 eigene Empfehlungen zur Diagnostik viraler transplantatassoziiertes Infektionen. (35) Zukünftig sollte das Gewebe der Spenderorgane auf alle drei Parameter HIV, CMV sowie HBsAg untersucht werden. HIV-positive Spenderorgane waren grundsätzlich abzulehnen. Hingegen wurde die Bedeutung von CMV für Nierentransplantate damals bezweifelt. Die Organe HBsAg-positiver Spender sollten indes nicht auf anti-HBs-negative Empfänger übertragen werden, wenngleich allen wartenden Patienten eine aktive HBV-Impfung nahe gelegt wurde. (38) Ein Jahr später veröffentlichte R. Rubin Ergebnisse, die nachwiesen, dass innerhalb der vorangegangene 20 Jahre - seit der Gründung von EUROTRANSPLANT – bei ungefähr 80 % aller Patienten postoperativ mindestens eine schwere Infektion beobachtet worden war, die das Transplantatüberleben nicht unerheblich gefährdet hatte. (353) Im April 1989 wurde erneut davor gewarnt, Organe HBsAg-positiver Spender zu übertragen, nachdem zahlreiche Zentren dazu übergegangen waren – nicht zuletzt aufgrund des zunehmenden Spendermangels – infizierte Organ zu verpflanzen. Untersuchungen hatten gezeigt, dass - neben der nicht unwesentlichen Wahrscheinlichkeit, auf diese Weise auch andere Viren zu übertragen – die Impfung nur in wenigen Fällen tatsächlich einen ausreichenden Schutz versprach. (273) Nur wenn der Empfänger bereits HBsAg-positiv sei – so der Vorstand - oder äußerst dringend ein Transplantat benötige, sei eine Transplantation akzeptabel. (423) Zwei Jahre später hatten sich die meisten Zentren wieder von der Übertragung HBsAg-positiver Spenderorgane distanziert. (356) Auf Beschluss der EUROTRANSPLANT-Versammlung vom 26. September 1992 wurde schließlich offiziell mit dem routinemäßigen Screening der Spender auf HCV-Antikörper begonnen. Zwar sollten die Ergebnisse dem Zentralbüro mitgeteilt werden, doch

die Entscheidung, das HCV-Organ letztendlich zu verpflanzen, lag auch weiterhin beim behandelnden Arzt. (128) Hingegen wurden HIV-Antikörper-positive Personen auch weiterhin von der Spende ausgeschlossen. So umfasste das routinemäßige mikrobiologische Screening im Frühjahr 1993 HIV, HBsAg, CMV, HCV-Antikörper sowie die Syphilis-Diagnostik und Toxoplasmose. HBs-Antigen-positive Organe durften indes nur noch an HBs-Ag-positive Empfänger mit Hilfe eines speziellen Auswahlsystems vermittelt werden, jedoch keinesfalls an Patienten, die entsprechende Antikörper nur im Rahmen einer kurzweiligen Infektion oder durch Impfung erworben hatten. Von dieser Regelung wurden erneut jene ausgenommen, die sehr dringend ein Spenderorgan benötigten, aber inzwischen auch histoidentische oder -kompatible Empfänger. Der CMV-Status des Spenders wurde hingegen nur bestimmt, um gegebenenfalls eine CMV-Prophylaxe beim Empfänger einzuleiten. Über Organe mit positiver Syphilis- und HCV-Antikörper-Serologie durfte der behandelnde Arzt entscheiden. Gleichmaßen war eine Untersuchung auf Toxoplasmose-Antikörper optional. Fast 10 Jahre nach der nordrhein-westfälischen Initiative (35) wurde bei EUROTRANSPLANT offiziell die Untersuchung auf HTLV-I- und HTLV-II-Antikörper vorgeschrieben, eine Verwendung betroffener Organe jedoch nicht länger ausgeschlossen, sondern wiederum dem behandelnden Arzt überantwortet. Vom gleichen Datum an sollten HCV-positive Organe nur noch auf HCV-Antikörper-positive Empfänger übertragen werden. Ausnahmen wurden wie bei HBV auch für HLA-identische und -kompatible Kombinationen sowie besonders dringende Fälle gemacht. Gleichzeitig wurden die Zentren darum gebeten, bei Titerangaben immer auch das verwendete Testverfahren mit anzugeben, um eine fachgerechte Interpretation zu erleichtern. (147) Währenddessen waren die mikrobiologischen Mindestuntersuchungen potentieller Empfänger ausgeweitet und spezielle automatische Auswahlprogramme für HBsAg-, anti-HCV- und anti-CMV-positive Patienten etabliert worden. Zusätzlich hatten manche Zentren lokale Richtlinien eingeführt, um CMV-positive Nieren ausschließlich an CMV-positive Empfänger zu vermitteln. (148)

Zwei Jahre nach der Einführung des neuen ETKAS wurden schließlich auch zentrums- und patientenspezifischen Spenderprofile angeboten. In diesen individuell modifizierbaren Suchrastern konnten neben obligatorischen Angaben zur Gewebeverträglichkeit sowie Mindest- und Höchstaltersgrenzen ab dem 11. März 1998 auch mikrobiologische Anforderungen spezifiziert werden – beispielsweise die Bereitschaft eines Zentrums oder individueller Patienten, HCV-Antikörper- oder HBsAntigen-positive Transplantate zu akzeptieren. Dies sollte Effizienz und Geschwindigkeit der Allokation weiter erhöhen. (154) (179) Nachdem die Bundesärztekammer in ihren ursprünglich verfassten Richtlinien zum Transplantationsgesetz (Stand 10/09/1997) HIV-Patienten grundsätzlich von den Wartelisten ausgeschlossen hatte, willigten sie auf Druck des Ethic Committees von EUROTRANSPLANT schließlich ein, wie zuvor dem behandelnden Arzt die Entscheidung zu überlassen. (403) Ende 1998 entdeckten Schweizer Ärzte, dass HHV-8 – ein mit dem Kaposi Sarkom assoziiertes Herpes Virus – durch Nierentransplantate übertragen werden konnte. (65) Nichtsdestotrotz umfasste die Liste obligatorischer virologischer Untersuchungen bei EUROTRANSPLANT im Frühjahr 1999 auch weiterhin nur Antikörper gegen HIV I, II, HTLV I, II, HCV, CMV sowie das HBs-Antigen - Tests auf HBc-Immunglobuline sollten ab 1. März 1999 hinzukommen. (156) Zur gleichen Zeit lösten Debatten um BSE/Creutzfeld-Jacob in den Zentren Besorgnis und Verunsicherung hinsichtlich notwendiger Screening-Tests aus, verbunden mit kontroversen Diskussionen um die verbundweite Einführung von PCR-Tests. (164) (200) So war mit großen logistischen und organisatorischen Problemen zu rechnen. (316) Bald sprach sich daher eine Expertenkommission angesichts der nach wie vor wenig reliablen aber kostspieligen PCR-Methodik gegen molekulargenetische Tests auf HIV und BSE/vCJ aus. (316) Eine Aufklärung der Patienten bei Aufnahme auf die Warteliste über mögliche Infektions- und Kontaminationsrisiken musste genügen. Im Sommer 2002 wurde beschlossen HIV-Patienten unvoreingenommen bei der Empfängererauswahl zu berücksichtigen. Studien aus den USA und Frankreich hatten herausgefunden, dass die Progression des Virus durch die Applikation

immunsuppressiver Medikamente im Rahmen einer Organtransplantation offenbar weitgehend unbeeinflusst blieb und somit kein erhöhtes Risiko darstellte. (413) Ein Jahr später bat der Vorstand alle mit der Organtransplantation betrauten Kliniker, Kasuistiken übertragbarer Krankheiten mit Kollegen auszutauschen und zu diskutieren, um in Fragen bakterieller oder viraler Serokonversionen sowie maligner Neoplasien umgehend brauchbare Therapiekonzepte zur Hand zu haben.

Die zahlreichen Sonderregelungen für Diabetes-Patienten im Rahmen einer Simultantransplantation von Pancreas und Nieren blieben aus Gründen der Übersichtlichkeit in dieser Zusammenstellung unberücksichtigt. Der mit dieser Indikation einhergehende CO (combined organ) Status führte über lange Zeit zu einer Bevorzugung dieser Patienten bei der Organvergabe.

7. Einflussfaktoren

7.1 Entwicklung der Immunsuppression

Nach wie vor nur in Ansätzen verstanden stellt auch heute die Immunologie ein faszinierendes Forschungsgebiet dar, schließlich hängt unsere körperliche Integrität zu großen Teilen von der Ausprägung des Immunsystems ab. Dieses bestimmt, inwieweit Erreger in den Körper einzudringen, sich dort auszubreiten und Schäden anzurichten vermögen. Erkenntnisse über Autoimmunerkrankungen beweisen in jüngster Zeit, dass das Immunsystem durchaus auch in der Lage ist, den eigenen Organismus zu schädigen, wodurch jede initiierte Immunreaktion eine potentielle Gefahr darstellt. Neben Komplementfaktoren bewirken eine Vielzahl verschiedener Zelllinien nach Antigenkontakt eine mediatorgesteuerte Kaskade, in deren Folge es zur Interaktion, Proliferation und Differenzierung von Immunzellen und gegebenenfalls zur Ausschüttung von Antikörpern kommt, um sodann konzertierte Angriffen gegen alles Fremde und Unbekannte zu führen. Mittlerweile verfügen wir über ausreichend Wissen, um durch Impfungen eine passive und aktive Immunität herbeizuführen - also das Immunsystem in unserem Sinne zu modulieren. Wie begrenzt dieses Wissen jedoch ist, zeigt die Vielzahl bis heute nicht beherrschbarer Krankheiten. Ist das Immunsystem einmal aktiviert, so macht es aufgrund komplizierter Verknüpfungen mitunter sogar Schwierigkeiten seine Regelkreise zu durchbrechen – beispielsweise um Autoimmunreaktionen durch kreuzreagierende Immunglobuline zu verhindern. Dieser Aufgabe widmet sich nun seit fast 50 Jahren die Immunsuppression. Bereits zu Beginn des letzten Jahrhunderts wurde klar, dass nicht nur bakterielle oder virale Makromoleküle Abwehrreaktionen stimulieren können, sondern jegliche Art in den Körper eingebrachte, ihm unbekannte Strukturen entsprechender Größe - also auch Bestandteile menschlicher Zellmembranen. Nur wenige Jahre nach den ersten erfolgreichen Experimenten zum Organersatzkonzept war man daher gezwungen, über das Wesen der Gewebeabstoßung nachzudenken. Schon 1909 beobachteten

Borst und Enderlen, dass Versuchstiere das Allotransplantat weitaus besser tolerierten, wenn sie an einer Infektion litten, die ihr Immunsystem ablenkte. (105) (282) J.B. Murphy fand daraufhin heraus, dass sich eine Abstoßungsreaktion auch durch die Gabe von Benzol oder eine radikale Splenektomie hinauszögern ließ. (105) (282) Über die Mechanismen dieser Befunde konnte damals jedoch höchstens spekuliert werden. Zu wenig ausgereift war zu diesem Zeitpunkt die Labortechnik, als dass der Faktizität derartiger Effekte auf den Grund gegangen werden konnte. 1936 beschrieb Gorer schließlich das murine Antigen II der Maus. (204) (282) Seine Arbeiten wie auch die von Snell (205) (282) führten 1953 und 1954 zu ersten Erkenntnissen über die spezifischen Immuntoleranz und die Übertragbarkeit von Immunreaktionen durch Lymphozytentransfer. (91) Doch mangelte es zur gezielten Beeinflussung des Immunsystems in dieser Phase noch eines stabilen theoretischen Fundamentes. Daran änderte auch die Entdeckung des humanen HLA-Systems durch Dausset 1958 wenig. (146) (282) Noch im selben Jahr jedoch gelang es Schwartz und Dameshek, das immunsuppressive Potential des 6-Mercaptopurin nachzuweisen, welches wenige Jahre später von Calne in London und Zkowski im amerikanischen Richmond erstmals eingesetzt wurde. Nichtsdestotrotz dominierten zunächst die physikalischen Verfahren wie die von Merrill/Vaysse/Auvert und Küss et al. angewandte Ganzkörperbestrahlung. In der Mehrzahl der Fälle führte diese aber innerhalb weniger Monate zu einer massiven Karzinomatose. (263) (291) (282) Selbst die Kombination von Radiatio mit ersten immunsuppressiven Medikamenten wie 6-Mercaptopurin (377) (282) oder seinem Imidazol-Derivat BW-57-322 „Azathioprin“ (1961) schien 1962 alles andere als viel versprechend. Insbesondere die starke Strahlenbelastung sowie die extreme Toxizität der verwendeten Präparate führten oftmals zum frühen Tod der Empfänger. Im April 1962 setzte Murray Azathioprin schließlich zum dritten Mal ein – das Experiment glückte. (292) (282) Eine Jahr später bestätigten Goodwin - aber auch Starzl – durch den Einsatz hochdosierter Kortikosteroide die lange ersehnten positiven Ergebnisse. Starzl führte zu dieser Zeit zudem Versuche zur Verminderung

lymphatischen Gewebes durch Splenektomie und Thymektomie durch. (97) (282) Doch für die nächsten zwei Jahrzehnte sollten Prednison und Azathioprin als Standardtherapie weltweit etabliert werden und die Brücke zur klinischen Anwendung schlagen. Sprunghaft nahmen daraufhin Popularität und Bedarf an Nierentransplantationen zu. (100) (282) Wollte man jedoch die Gesundheit der Patienten - insbesondere die Leistungsfähigkeit der transplantierten Nieren - durch diese nebenwirkungsreichen Präparate nicht belasten, so musste ihre Pharmakokinetik weiter spezifiziert werden. Noch 1966 kam es zur ersten klinischen Anwendung von Anti-Lymphozyten-Globulin (ALG) - einer polyklonalen Antikörperpräparation -, das sich sowohl zur Unterdrückung akuter Abstoßungsreaktionen als auch zur Induktionstherapie eignete. Vor allem als adjuvantes und neoadjuvantes heterologes Agens erlangte ALG in den folgenden Jahren trotz des Risikos anaphylaktischer Reaktionen hohen therapeutischen Wert. (418) (97) (282) (297). 1970 entdeckten Forscher der Firma Sandoz ein zyklisches Peptid: Das nichtsteroidale Syntheseprodukt der Pilze *Trichoderma polysporum* Rifai und *Cylindrocarpon lucidum* Booth Cyclosporin. Erst acht Jahre später, nun aber mit erstaunlichen Ergebnissen wurde es erstmals am Menschen eingesetzt und gilt heute trotz seiner Nephrotoxizität als Meilenstein der Immunmodulation. (385) 1975 entwickelte Köhler die Hybridom-Technik zur Herstellung monoklonaler Antikörper, woraufhin 1979 die Spezifizierung gegen menschliche T-Zell-Oberflächenantigene gelang. (255); (264); (282) Bereits ein Jahr später setzte Cosimi in Boston diese Antikörper zum ersten Mal klinisch in Form von OKT3 ein (142) (282). Das Präparat erhielt 1986 in den USA - sowie im Juli 1988 auch in Deutschland - die Zulassung als erster monoklonaler Antikörper zur immunsuppressiven Therapie beim Menschen und bewährte sich insbesondere in der Suppression akuter Abstoßungsreaktion bei höchstimmunisierten Patienten. (102) In den folgenden Jahren wurde intensiv nach neuen Zielstrukturen für den Angriff monoklonaler Antikörper geforscht. Selbst Perfusionslösungen (vgl. Kapitel 7.2) zur Kühlkonservierung wurden zu dieser Zeit im Rahmen experimenteller Studien mit komplementbindenden Immunglobulinen versetzt. (98) (282) 1982/83

isolierte die Firma Fujisawa Tacrolimus FK 506 - ein Makrolid-Antibiotikum des Pilzes *Streptomyces tsukubaensis* - welches ein weitaus höheres immunsuppressives Potential als Ciclosporin A sowie ein besseres kardiovaskuläres Profil aufwies und sich daher insbesondere zur Prävention von Abstoßungsreaktionen bei Hochrisikopatienten empfahl. (282) (284)(389) Im Frühjahr 1989 wurde es von der Arbeitsgruppe um Starzl in Pittsburgh klinisch eingesetzt und stellt bis heute eine durchaus wirksame und kostengünstige Alternative zur konventionellen Triple- oder Quadruple-Antikörper-Therapie dar. (333) (309) (282) Im Sommer 2000 berichtete Kahan von der University of Texas Houston von einer Studie, die Sirolimus mit Azathioprin im Rahmen einer triple-drug Therapie unter CYA und Prednison verglich. Unter Sirolimus traten dabei signifikant weniger akute Abstoßungs-Episoden auf, deren Beginn zudem herausgezögert werden konnte. Darüber hinaus zeigten sich weitaus geringere histopathologische Veränderungen bei gleichzeitig reduziertem Bedarf einer kostspieligen Behandlung mit antilymphozytären Antikörpern. (239) Rapamune (Sirolimus) erhielt schließlich im Mai 2001 seine Zulassung, nachdem es noch im Jahr zuvor von den EU-Behörden abgelehnt worden war. (73) (76) Bis in das neue Jahrtausend wurden somit unermüdlich unzählige weitere Immunsuppressiva – wie das Mycophenolatmofetil (Penicillin-Derivat; RS-61443), der Immunmodulator FTY 720 (103) oder die Interleukin-2-Antikörpern basiliximab und daclizumab - auf den Markt geworfen (282) (357), so dass sich heute akute Abstoßungen erfolgreich bekämpfen lassen. Die chronische Abstoßung hingegen ist infolgedessen zur Hauptursache der meisten Transplantatverluste geworden. Darüber hinaus birgt die langfristige Anwendung immunsuppressiver Agenzien trotz pharmakokinetischer Fortschritte nach wie vor die Gefahr beträchtlicher Nebenwirkungen - nicht zuletzt eine geschwächte Immunabwehr mit allen ihren Folgeerkrankungen, wie maligne Neoplasien - insbesondere Lymphome – aber auch eine massiv erhöhte Suszeptibilität gegenüber opportunistischen Infektionen.

Schon bald nach der Gründung von EUROTRANSPLANT 1967 wurde klar, dass der Organaustausch zur Verringerung von Histoinkompatibilitäten nicht in Konkurrenz zur pharmakologischen Therapie treten würde, sondern letztlich nur ein Ineinandergreifen beider Strategien langfristige Erfolg versprechen konnte. (37) (297) (320) Mit dieser Erkenntnis allerdings setzte sich der Vorstand von EUROTRANSPLANT einem Spannungsfeld aus, dessen Stärke mit zunehmendem Spendermangel anwuchs. Schließlich sprach angesichts erstaunliche potenter immunsuppressiver Präparate schon bald nichts mehr gegen eine Vergabepolitik, die sich zukünftig mehr an Gerechtigkeit und den wirtschaftlichen Interessen der konkurrierenden Zentren als an der Gewebeverträglichkeit orientierte. Zudem war zu diesem Zeitpunkt weder die Bedeutung des HLA-Matchings noch der kalten Ischämiezeit unanfechtbar nachgewiesen. Gleichzeitig wurde den schädlichen unerwünschten Arzneimittelwirkungen kaum Beachtung geschenkt, so dass alsbald ein Spießrutenlaufen zwischen Abstoßung, Immunisierung, Neoplasien und Infektionen begann. (347) Waren nur 30 % der Organverluste mit immunologischen Problemen assoziiert, so immerhin 45 % mit schwerwiegenden Infektionen. (95) In vielen Fällen blieb infolgedessen unklar, ob der Verlust einer Spenderniere durch eine insuffizient supprimierte Immunreaktion oder aber die Nephrotoxizität des begleitenden Pharmakons hervorgerufen worden war. Sollte nun die Dosis erhöht oder gesenkt werden? – und je mehr Immunsuppressiva zugelassen wurden, desto uneinsichtiger wurden die behandelnden Ärzte bei der Einhaltung der Vergaberichtlinien, welche sich selbst mehrere Jahre nach der Umstellung der Standardtherapie Prednison + Azathioprin auf das hochpotente CYA (Ciclosporin A) – 1981 - nur unwesentlich verändert hatten. (232) (347) Denn in Leiden sah man keinen Grund, die Richtlinien zu verändern, nachdem Studien gezeigt hatten, dass selbst unter der Therapie mit Ciclosporin A das HLA-Matching seine hohe Relevanz behielt. (232)(37) Einzig und alleine die Option, bei gut verträglichen Organen in der Nachsorge früh auf konventionelle Immunsuppressiva umzusteigen sowie die initiale Dosierung mit Rücksicht auf Organqualität und Zustand des Patienten zu senken, wurde in Betracht gezogen. (320) Eine ganze

Flut wissenschaftlicher Arbeiten, aber auch offene Angriffe gegen das offizielle Vergabeverfahren von EUROTRANSPLANT sollten folgen. Im Frühjahr 1985 meldete eine Gruppe um Bockhorn aus Tübingen, dass infolge der Verwendung von CYA sowohl Notwendigkeit als auch Dauer der postoperativen Dialyse um 100 % angestiegen waren, insbesondere bei Korrelation mit einer langen kalten Ischämiezeit. (289) Dem zugrunde lag offenbar ein überadditiv nephrotoxischer Effekt auf ischämisch vorgeschädigtes Gewebe, welcher zuvor bereits in Kanada beobachtet worden war. 50 % der Patienten, so die Befürchtungen, würden überhaupt nicht von einer CYA-Therapie profitieren. Entsprechend groß war daher der Bedarf, weitere Parameter zu finden, die Einfluss auf die initiale Transplantatfunktion nahmen. (289) (320) Und wollte man die Qualität der Spenderorgane nicht zusätzlich hohen Dosen CYA aussetzen, wurde auch weiterhin empfohlen, die Gewebeverträglichkeit unbedingt zu berücksichtigen. Darüber hinaus wurden alle erdenklichen Anstrengungen unternommen, die postischämisch auftretende akute Tubulonekrose durch andere Pharmaka zu therapieren. (232) Wie sich herausstellen sollte, entfaltete CYA seine Wirkung insbesondere in der initialen Phase einer Immunreaktion durch selektive Hemmung von T-Helferzellen und deren Interleukin-2-Kaskade und schützte damit vor der für die meisten konventionellen Immunsuppressiva unattraktiven postoperativen oligurischen Phase. (237) Während hochakuter Abstoßungsepisoden wirkte das Präparat hingegen kaum, weshalb es bei bereits bestehender Sensibilisierung nahezu wirkungslos war, so dass sein Einsatz bei immunisierten Patienten wenig erfolgversprechend blieb. Doch nicht für alle „schwierigen“ Patientenkollektive sollten die Hoffnungen so schnell verpuffen. Bei Kindern hob der konsequente Einsatz von CYA 1987 das Transplantatüberleben um ganze 10 % an. Auch klinisch dringende Patienten mit schlecht verträglichen Organen profitierten deutlich. (210)

Noch im gleichen Jahr publizierten schwedische Wissenschaftler allerdings provokative Befunde. Sie hatten Innerhalb ihres Patientenkollektivs unter CYA keinerlei signifikante Effekte des HLA-Abgleichs mehr festgestellt, weder für MHC-

Klasse I noch für Klasse II. (287) (348) J. Thorogood stieß im Winter 1989 ebenfalls auf überraschende Daten. Offenbar zeigten Patienten unter Ciclosporin A inzwischen keinen entscheidenden Vorteil mehr im Vergleich zu Patienten, die das Präparat nicht erhielten. Ein verwirrender Befund, der schließlich mit der verbesserten Qualität der Gewebetypisierung erklärt wurde. (391) Nichtsdestotrotz war es gelungen, die Einjahres-Funktionsrate, welche vor der Einführung von Ciclosporin A – unter alleiniger Therapie durch Azathioprin und Kortikosteroiden – noch bei knapp über 80 % gelegen hatte, auf mehr als 90 % zu steigern. (398) Im Frühjahr 2001 stellten Ärzte der Universitätsklinik Sahlgrenska in Göteborg ein völlig neues Konzept der Immunmodulation vor. Sie hatten einem Patienten, der bereits drei Spendernieren abgestoßen hatte, 20 % der Leber des Spenders übertragen, mit dem Effekt, dass alle Anti-HLA-Antikörper abgefangen worden waren. (77) Auf dem XIX. Kongress der Transplant Society in Miami im August 2002 präsentierten daraufhin gleich drei Forschergruppen – inspiriert von der Idee einer Transplantattoleranz ohne Immunsuppressiva – weitere aussichtsreiche Ergebnisse. (413) Angesichts derartiger Fortschritte stimmte das EUROTRANSPLANT Kidney Advisory Committee im Folgejahr einer Pilot-Studie der Universität Kiel zur klinischen Toleranzinduktion durch Infusion frisch isolierter Stammzellen des Spenders zu (168). Drohende Abstoßungsreaktionen durch präoperative Immunmodulation zu verhindern hatte EUROTRANSPLANT bereits in den Siebziger Jahren durch Bluttransfusionen versucht. (17) (37) (44) (351) Diese sehr umstrittene Methode der Empfängerconditionierung wurde jedoch Ende der Achtziger wieder verlassen. (44) Schließlich bestand bei jeder Transfusion neben dem angestrebten Effekt der Toleranzinduktion ein nicht unerhebliches Risiko, den potentiellen Empfänger versehentlich zu immunisieren oder ihm Infektionserreger zu übertragen. (346) (266) Musste in den Niederlanden noch 1986 jeder Patient dreimal transfundiert werden, um überhaupt zum Auswahlverfahren zu gelassen zu werden, wurde diese Regelung schließlich auf Initiative der Zentren 1987 abgeschafft. (44) (266) Immerhin wurden durch diese Praktik nicht unwesentliche Befunde über die Abhängigkeit der CYA-Sensibilität von der Ausprägung des HLA-

DR-Locus gewonnen. Beobachtungen, die schließlich zum Konzept der high- and low-responder führen und Eingang in die Allokationsalgorithmen finden sollten. (vgl Kapitel 6.2.2) (233)

Grundsätzliches haben all diese Erkenntnisse zur Interaktion von Gewebeverträglichkeit und Immunsuppression bis heute nicht geändert. Auch weiterhin erzielen gut aufeinander abgestimmte Spender-Empfänger-Kombinationen - trotz Anwendung modernster immunsuppressiver Medikamente bei inkompatiblen Paarungen - signifikant bessere Ergebnisse. (297) Immerhin führt mittlerweile die lokale Verwendung schlecht gematchter Organe unter einer vernünftigen immunsuppressiven Strategie zu weniger katastrophalen Ergebnissen als noch vor Jahrzehnten. Doch einen impulsiven Einfluss auf die Allokationsphilosophie von EUROTRANSPLANT – obgleich auf die Prognose - hat die Pharmakotherapie kaum genommen. Heute als selbstverständlich erachtet wurde sie langsam eingeschlichen, um die Vergaberichtlinien nach und nach zu liberalisieren. Plötzliche Wechsel der Algorithmen nach Zulassung neuer Medikamente lassen sich hingegen kaum nachweisen. Fraglich bleibt, ob jemals eine derart potente und nebenwirkungsarme Methode entwickelt werden wird, dass zugunsten der Gerechtigkeit bei der Organvergabe gänzlich auf eine Berücksichtigung der Gewebeverträglichkeit verzichtet werden kann. (160)

7.2 Entwicklung der Organkonservierung

Die Konservierung eines Organs stellt nach der Explantation den nächsten entscheidenden Schritt zur Wahrung der Qualität des Transplantates dar. Bis heute wurde daher ein nicht unerheblicher Aufwand betrieben, die ursprünglich sehr anfälligen Konservierungsverfahren zu optimieren. Mit zunehmender Internationalität und folglich längeren Transportdistanzen – Visionäre streben mittlerweile transatlantische Austauschaktivitäten an – wuchs der Entwicklungsdruck. Grundsätzlich lassen sich dabei zwei Methoden unterscheiden:

Relativ aufwendig ist die maschinelle Perfusion mit kalten Lösungen, die den Geweben gleichzeitig neue Nährstoffe zuführen und schädliche Abbaustoffe abtransportieren. (235) Nur auf diese Weise war es vor der Einführung hyperosmolarer – später isoosmolarer - Elektrolytlösungen möglich, die Spendernieren länger als zwölf Stunden aufzubewahren. (282) Diese Verfahren konnten zudem mit elektronischen Messelementen kombiniert werden, die fortwährend optimale Bedingungen herstellten. (235) Je mehr Technik jedoch involviert war, desto aufwendiger wurde der Transport. Zuletzt verlangten diese überdimensionierten Konservierungssysteme eine permanente Überwachung durch erfahrene Techniker. (258) Die zweite, weitaus einfachere Möglichkeit zur Organerhaltung entspricht prinzipiell der Aservation von Amputaten in der Notfallmedizin. Dabei wird das Amputat in einem separaten Beutel gelagert, welcher in einen zweiten mit Eiswasser gefüllten Behälter eingebracht wird. (289) (425) Auf dieser Grundlage wurden zahlreiche Techniken entwickelt, bei welchen sowohl die kühlende Substanz als auch die Konservierungslösungen zur Verwahrung des Organs und letztlich sogar die isolierende Verpackung variiert wurden. Besondere Aufmerksamkeit galt dabei den Flüssigkeiten, die die Organe umspülten. Neben hohen Anforderungen an die Osmolarität mussten sie zudem steril sein, gleichzeitig aber eine zunehmende Anzahl supplementärer Substanzen enthalten. (98) Heute sind Konservierungszeiten bis zu mehreren Tagen möglich, wobei sich die Prognosen signifikant verschlechtern, sobald die Konservierungsdauer 30 Stunden übersteigt. (85)

Die moderne hypotherme Lagerung einer Niere beginnt mit der initialen Perfusion. Die kalte Flüssigkeit dient dazu, das Gewebe möglichst schnell auf die Zieltemperatur knapp oberhalb des Gefrierpunktes herunterzukühlen. Die Lagerung erfolgt daraufhin bei 0° C bis 4 ° C. Im Gegensatz dazu wird bei der kontinuierlichen maschinellen Perfusion die abgekühlte Niere kontinuierlich oder intermittierend bei 4 °C bis 10 °C mit Konservierungslösung perfundiert. (282)

Im Januar 1969 berichtete das EUROTRANSPLANT-Newsletter erstmals von Studien, Nieren über 24 Stunden zu konservieren (336), woraufhin die damaligen Austausch-Boxen überholt wurden. 1970 begannen einige Zentren einen so genannten Belzer-Apparat zu nutzen. Durch kontinuierliche hypotherme Perfusion ließ dieser eine Verlängerung der kalten Ischämiezeit um mehrere Stunden zu. Allerdings waren die Transportmöglichkeiten eines solchen Apparates sehr beschränkt. (341) (342) Ebenfalls 1970 wurde die Collins-Lösung entwickelt. (362) Sie sollte das Feld der Kaltkonservierung für die nächsten zwanzig Jahre beherrschen. Obgleich das Preservation-Working Committee von EUROTRANSPLANT bereits 1976 verbundweit zum breiten Einsatz von Euro-Collins riet, verwendeten die Zentren noch bis in die Achtziger Jahre unterschiedliche Lösungen. So musste sich die Collins-Rezeptur fortwährend gegen ihre Konkurrenten - beispielsweise die Marshall-Lösung - beweisen, bevor sie letztendlich standardisiert wurde (282) (365). 1987 stellte Belzer daraufhin seine University-of-Wisconsin-Lösung (UW) vor. Es folgte 1988 die HTK-Lösung, woraufhin rasch Multi-Center Studien angesetzt wurden, um sich baldmöglichst auf eine Substanz zu einigen. Bis zu diesem Zeitpunkt hatte die Verwendung der Collins-Perfusate eine komplikationslose Konservierungszeit von 48 Stunden (89)(188) (326) gewährleistet. Hinsichtlich der Langzeitkonservierung war allerdings eine vermehrte postoperative Dialysepflichtigkeit beobachtet worden. Gerade die Langzeitkonservierung aber hatte an Bedeutung gewonnen, denn jeder zusätzliche Zeitgewinn versprach neben einer ausgedehnteren immunologischen Diagnostik mehr Ruhe in den Abläufen des Vermittlungsverfahrens und den chirurgischen Eingriffen. All diese Vorteile garantierte die neu entwickelte UW-Lösung, wodurch sie schnell zu einer durchaus attraktiven und sicheren Alternative - zur Perfusion als auch zur Kaltlagerung - für die Langzeitkonservierung wurde. (322) (327) Tatsächlich ermöglichte diese neuartige Lösung plötzlich eine Kaltlagerung von 72 Stunden – bei kontinuierlicher Perfusion bis zu 5 Tagen (89) (326) – und verbesserte darüber hinaus die renale Hämodynamik. (328) Beim Kostenvergleich schien der Einsatz der UW-Lösung zunächst teurer als die EC-

Präparate, doch die postoperativen Einsparungen kompensierten diesen Effekt aufgrund der weitaus geringeren Zahl notwendiger Dialysebehandlungen und kürzerer stationärer Aufenthalte. Zudem war die Anzahl Empfänger mit funktionierendem Transplantat in der Gruppe der UW-Patienten signifikant höher als im den EC-Vergleichskollektiv. (355) Indes waren auch die Untersuchungen zur Verwendung der Histidin-Tryptophan-Ketoglutarat-Lösung (HTK) intensiviert worden, deren namensgebende Additiva ausgezeichnete Radikalfänger waren. (92) (236) Im Sommer 1994 zeigte eine von EUROTRANSPLANT initiierte Multicenter Studie schließlich, dass HTK gleichermaßen wie UW das Potential besaß, die Inzidenz einer verzögerten Organfunktion zu verringern. (208)

Diese signifikanten Befunde dürfen nicht darüber hinwegtäuschen, dass unter Experten lange Zeit ungewiss war, inwiefern die Inzidenz der initialen Nichtfunktion überhaupt von Konservierungsdauer und -methode abhing – gleiches gilt auch für die Überlebenszeit. Umstritten war in beiden Fällen, ob nicht etwa die warme Ischämiezeit den eigentlich entscheidenden Faktor darstellte. Unklar blieb zudem, ob eine kontinuierliche Perfusion der einfachen Kühlung überlegen sein könnte. (282) Zwar war es gelungen nachzuweisen, dass eine Konservierung von weniger als 48 Stunden zu keinen wesentlichen Unterschieden zwischen beiden Strategien führte (300), doch immer wieder beobachteten Wissenschaftler zumindest für Transplantate marginaler Qualität einen Vorteil der aufwendigen Perfusionsverfahren. (235) (258)

Nach wie vor ist das multifaktorielle Zusammenspiel einer Vielzahl von Einflussgrößen auf das Transplantatüberleben kaum erforscht. So bleibt schwer abzuschätzen, inwieweit die Allokationsphilosophie von EUROTRANSPLANT nachhaltig durch die Fortschritte der Organkonservierung geprägt worden ist. Wie bereits bei der Immunsuppression, so war es wohl auch hier ein langsamer dynamischer Prozess, der sich nicht eindeutig in Änderungen der Vergaberichtlinien widerspiegelt, sondern vielmehr in Prognoseverbesserungen äußerte.

7.3 Verbundpolitik

Seit jeher hat die Politik Einfluss auf die Transplantationsmedizin genommen, obgleich bis Ende der Neunziger Jahre nur wenige gesetzliche Verordnungen zur Organtransplantation existierten. Die Interpretation verfassungsrechtlicher Grundsätze blieb daher in großen Teilen den medizinischen Fachkreisen überlassen. Auf den folgenden Seiten soll ein Eindruck der internationalen medizinpolitischen Impulse und Restriktionen vermittelt werden, die die Rahmenbedingungen für den supranationalen Organaustausch von EURORANSPLANT geprägt haben.

Nachdem der finanzielle Rückhalt bis 1969 gesichert war, beschlossen die Väter von EUROTRANSPLANT nationale Komitees einzusetzen, die direkt mit den lokalen Krankenversicherungen über eine fixe jährliche Summe für jeden aufgenommenen Patienten verhandeln sollten. (336) (337) Bereits Anfang der Siebziger Jahre hatte sich eine zunehmende Lethargie bezüglich der Spendergewinnung abgezeichnet. Gleichzeitig hatten die Zentren im Frühsommer 1971 erstmals Tendenzen gezeigt, Organe vermehrt lokal zu vermitteln. (342) (360) Unerklärlicherweise waren darüber hinaus 60 % der verfügbaren Organe überhaupt nicht genutzt worden. (342) Studien hatten damals belegt, dass die Anzahl verfügbarer Organe durch ein größeres Engagement des Krankenhauspersonals - insbesondere der Ärzte auf den Intensivstationen - gesteigert werden konnte. (364) Bis 1975 wurde daher ein Bonierungs-System erarbeitet, das im Mai desselben Jahres zum ersten Mal in den Niederlanden erprobt wurde. (12) Nach diesem Konzept erhielten die explantierenden Krankenhäuser Zusatzzahlungen, die an die verantwortlichen Ärzte weitergeleitet werden sollten, woraufhin die Anzahl gemeldeter Spenderorgane 1976 um 8 % (15), 1977 um über 20 % (18) und auch noch 1978 geringfügig weiter anstieg. Verhandlungen mit den Versicherungsanstalten der übrigen Mitgliedsstaaten waren zu diesem Zeitpunkt bereits aufgenommen worden, verzögerten sich jedoch

um mehrere Jahre. (12) (16) (20) So gelang es in Deutschland erst am 13. Oktober 1978 ein entsprechendes Abkommen mit dem Kuratorium für Heimdialyse zu schließen. (21) 1985 kam es nichtsdestotrotz erneut zu einem gravierenden Einbruch der Transplantationsraten. (31) (32) (118) Umso größer war daher die Dankbarkeit in Leiden, als nun auch transnationale Standesorganisationen wie die Transplantation Society begannen, sich in einer Art und Weise zu organisieren, die Sanktionierungen erlaubte, (387) nachdem EUROTRANSPLANT von Anfang an Verstöße gegen seine Richtlinien hatte hinnehmen müssen. Im Herbst 1986 präsentierte G. Opelz Vorschläge der „Arbeitsgemeinschaft für Organtransplantation in Westdeutschland und Berlin“. Diese Leitlinien waren am 16. April des Jahres von allen westdeutschen Zentren angenommen worden. Verbundweit wurden sie innerhalb der folgenden 24 Monate eingeführt. (267) Mit einem Anstieg der Nierentransplantationen um 20 % wurde 1986 zum besten Jahr in der Geschichte von EUROTRANSPLANT. (119) Im Herbst 1987 erfolgte - wiederum durch die deutsche Arbeitsgemeinschaft - die Ausarbeitung eines Transplantationskodex - einer Zusammenfassung bedeutender medizinischer, ärztlicher, ethischer und juristischer Grundsätze zur Organtransplantation. (321) (138) Bereits im vorangegangenen November hatte die Konferenz der Europäischen Gesundheitsminister in Paris in diesem Sinne die Festlegung europaweiter Transplantations-Richtlinien beschlossen, nicht zuletzt, um das Spenderaufkommen zu steigern. (138) Zwar nahm die Anzahl der Transplantationen 1988 weiter zu, doch die Zahl der Wartenden wuchs sehr viel schneller. Dies wiederum verstärkte die Konkurrenz der peripheren Zentren, belastete ihre Kooperationsbereitschaft und nicht zuletzt die Spendergewinnung. Im Februar 1989 nahm zum ersten Mal seit vier Jahren die Gesamtzahl der Nierentransplantationen ab. (302) Um die Spendergewinnung weiter zu fördern, setzte man in Leiden von da an auch auf die Sicherung eines vertretbaren Austauschgleichgewichts unter den beteiligten Zentren (vgl. Kapitel 6.3.3). Zusätzlich sollten Programme zur Schulung der Öffentlichkeit, aber auch der im Gesundheitswesen Beschäftigten entwickelt werden, um die Aufmerksamkeit aller

für die Organspende zu sensibilisieren. (330) Zum Jahresbeginn 1991 startete EUROTRANSPLANT „EDHEP“ (European Donor Hospital Education Program). Ziel dieser Initiative war es, die in Studien aufgedeckten Aversivfaktoren gegenüber Spendergesuchen überwinden zu helfen. (51) Im gleichen Sommer veröffentlichte die World Health Assembly eigene Leitlinien als „methodisches, ethisch akzeptables Rahmenwerk für die Gewinnung und Transplantation menschlicher Organe zu therapeutischen Zwecken“. In zunehmendem Maße zeugten sie angesichts des evidenten Spendermangels vom Bedürfnis, nicht nur den medizinischen Nutzen sondern auch die Verteilungsgerechtigkeit (guiding principle 9) und den Schutz von Minderheiten in den Mittelpunkt zu rücken. (50) Zu diesem Zeitpunkt hatten sich wartende Patienten bereits aus Ungeduld auf mehreren nationalen Wartelisten registrieren lassen, so dass nun auch unter administrativen Gesichtspunkten die Notwendigkeit einheitlicher internationaler Richtlinien immer deutlicher wurde. (53) Zeitgleich war in dieser Phase die Zahl systematischer Verstöße gegen die Regularien von EUROTRANSPLANT derart angestiegen, dass R. Margreiter schließlich vorschlug, ein System „gelber“ Karten einzuführen, um unzuverlässige Zentren gezielt zu strafen. (285) Deutschland als eines der wenigen Länder ohne Transplantationsgesetz (vgl. Kapitel 4.3) konnte in dieser Situation jedoch keinen legislativen Rückhalt bieten, schließlich waren die rechtlichen Vorgaben der DDR der Wiedervereinigung zum Opfer gefallen und weder durch EEC- noch durch bundesweite Richtlinien ersetzt worden. Umso freudiger wurden im März 1993 Empfehlungen zur Gewebe- und Organspende des Europäischen Gesundheitskomitees begrüßt. Diese Richtlinien spiegelten Vorschläge der Mitgliedsstaaten mit dem Ziel des Europarates wider, einer größeren Einigkeit für das gemeinsame Vorgehen auf dem Gesundheitssektor näher zu kommen. Besondere Berücksichtigung fanden dabei die ethischen Prinzipien der Empfehlung Nr. 88.4, sowie die Botschaft der Konferenz der Gesundheitsminister von 1988. So sollten die individuellen Rechte und Freiheiten der Patienten gestärkt und die altruistischen Ansätze in der Öffentlichkeit gefördert werden. Außerdem sollte nach Straßburger Vorstellungen die Verteilung

konservierter Transplantate ausschließlich über finanziell unabhängige von den Marktmechanismen abgekoppelte Institutionen erfolgen, welche von den nationalen Gesundheitsbehörden beauftragt würden. Punkt 1.3 der Empfehlungen setzte zudem Jahrzehnten der Machtlosigkeit gegenüber offenkundigem Missbrauch ein Ende. Jeder Verstoß gegen die europaweiten Richtlinien sollte rechtlich geahndet und hart bestraft werden. Erneut wurde hierbei Bezug auf die Resolution 29 über die Harmonisierung der Gesetzgebung der Mitgliedsstaaten hinsichtlich Organentnahme, Verarbeitung und Verpflanzung menschlicher Substanzen genommen (73), die der 3. Konferenz der Gesundheitsminister im November 1987 gefolgt war. (144) Darüber hinaus waren objektive Auswahlkriterien definiert worden, die allen Patienten einen gleichen Zugang zu den Spenderorganen garantieren sollten. Sie stimmten weitgehend mit den von EUROTRANSPLANT verwendeten Parametern überein. Doch schon 1993 zeigten die europaweiten Richtlinien ihre Kehrseite, als das Problem der „non-residents“ - Patienten, die in keinem der Mitgliedsländer des EUROTRANSPLANT-Verbunds ihren Wohnsitz hatten (310) – greifbarer wurde. So konnte mit Menschen von außerhalb des Geltungsbereichs der EEC-Direktiven sehr viel härter und konsequenter verfahren werden als mit EU-Bürgern, denen ein freier Versorgungsverkehr gesetzlich garantiert wurde. (54) (55) Hingegen war man in Leiden grundsätzlich darauf bedacht, verbundintern gewonnene Spenderorgane auch ausschließlich für Einwohner der fünf Mitgliedsländer zu verwenden. (55) Am 27. Oktober 1993 trat die General Assembly der ESOT (European Society for Organ Transplantation) zum 6. Mal zusammen und stellte eine Reihe von Leitlinien auf, die am 13. Mai 1994 von der WHO anerkannt wurden. Allen Mitgliedsstaaten wurde daraufhin nahe gelegt, diese - auf Verteilungsgerechtigkeit, Gleichheit und medizinischer Notwendigkeit basierenden – Prinzipien in ihre nationalen Regelwerke zu übernehmen. (56) Das europäische Gesundheitskomitee CDSP empfahl in diesem Sinne eine strenge Orientierung an objektiven Auswahlkriterien. (191) 1994 präsentierte der Europarat – unbeeindruckt von den Wahlkämpfen in Deutschland und den Niederlanden - einen Entwurf zur Biotech-

Konvention. (130) So hatte das europäische Parlament sowohl eine Resolution zum Verbot des Organhandels (O.J. 93/C 268) erarbeitet als auch eine Kommission eingesetzt, um den Verfahrens-Kodex für die Organallokation zu entwerfen, welche bereits über diverse medizinische Kriterien entschieden hatte. Vier Parameter sollten darüber hinaus der Empfängerauswahl zugrunde gelegt werden: die medizinische Dringlichkeit, die Aussicht auf eine vernünftige postoperative Existenz, die Gewebeverträglichkeit sowie die Wartezeit. (192) Bereits im Folgejahr wurde die Ethik-Leitlinie R 94.1 veröffentlicht, welche sich eng an den Prinzipien von R 88.4, 78.29 und WHA 42.5 orientierte. (145) Im Sommer 1997 schließlich verabschiedeten Bundestag und Bundesrat das deutsche Transplantationsgesetz. (397) Diese Frucht eines langwierigen legislativen Prozesses (vgl. Kapitel 4.3.1) brachte eine gewisse Rechtssicherheit mit sich und mahnte zu Objektivität und Transparenz, doch drohte es zugleich EUROTRANSPLANT in ein verfahrenstechnisches Korsett zu zwingen, in welchem vor lauter rechtlicher Enge kaum mehr internationale Luft zu atmen war. Insbesondere von der angestrebten Gewaltenteilung für Organgewinnung, Allokation und Transplantation erhoffte man sich in Berlin aber ein wachsendes Vertrauen der Bevölkerung und infolgedessen eine gesteigerte Spendenbereitschaft. (397) So erlangte EUROTRANSPLANT rund dreißig Jahre nach seiner Gründung den offiziellen Status einer durch die Regierungen der Mitgliedsländer beauftragten zentralen Vermittlungsagentur für Spenderorgane. (136) (402) Die Anzahl der Spendernieren zu steigern gelang trotz zahlreicher Initiativen von Seiten der Regierungen - aber auch diverser privater Institutionen - jedoch nicht. (133) (138) Schon bald sollten Studien zeigen, dass das Spenderaufkommen nach wie vor sehr stark von der Intensität abhing, mit der das Krankenhauspersonal sich für die Organgewinnung engagierte. War es zuvor gelungen, ihr Engagement durch finanzielle Anreize zu steigern, so hing es nun offenbar in hohem Maße vom subjektiven Empfinden der Beschäftigten über die Fairness der Allokationsentscheidungen ab. (105) Schon alleine im Interesse der Spenderzahlen musste daher der Vergabegerechtigkeit in Zukunft mehr Beachtung

geschenkt werden. Um diese Entwicklung im Einklang mit den Anforderungen der nationalen Transplantationsgesetze auszuschöpfen, beschloss der Vorstand am 7. Juni 1999, seine Articles of Association in einer Weise zu ändern, die unmissverständlich den Zentren jegliches Eigentum an den gewonnenen Organen absprach. (225) Statistiken der verbleibenden Monate vor der Jahrtausendwende machten indes deutlicher denn je, dass die differierende Anzahl durchgeführter Nierentransplantationen zwischen Österreich und Belgien auf der einen Seite und Deutschland und den Niederlanden auf der anderen direkt mit den gesetzlichen Voraussetzungen zur Organentnahme - der Widerspruchslösung ersterer gegenüber der Einverständnis-Lösung letzterer – zusammenhing. (74) (134) (160) Am 16. Juli 2000 unterzeichneten die Vertragspartner zur Umsetzung des deutschen Transplantationsgesetzes nach zähen Verhandlungen mit den Kostenträgern das überarbeitete Abkommen (136); vgl. Kapitel 4.3, 7.3), wodurch EUROTRANSPLANT von deutscher Seite die Verantwortung für die Spendergewinnung genommen und der Deutschen Stiftung Organtransplantation (DSO) übertragen wurde. (137) Innerhalb von 9 Monaten, so die Vorgabe, hatte die Stiftung ihre Allokationsalgorithmen an die Richtlinien der Bundesärztekammer anzupassen. (136) Die Aussicht in naher Zukunft mit vergleichbar bindenden legislativen Initiativen anderer Mitgliedsländer konfrontiert zu werden, versprach für EUROTRANSPLANT früher oder später ernstzunehmende Probleme. (406) Wie sollte ein derart breites Spektrum unterschiedlich gewichteter, hochspezifischer, jedoch konfligierender nationaler Allokationskriterien in ein gemeinsames Vergabesystem integriert werden, ohne die nationalen Wartelisten gegeneinander ausspielen zu müssen? (358) Wollte man das Funktionieren der Leidener Stiftung überhaupt weiterhin garantieren, so musste baldmöglichst ein verbundweit einheitliches, an die europäischen und nationalen Gesetze angepasstes Regelwerk verfasst werden. Am besten geeignet schien zu diesem Zeitpunkt eine von der Deutschen Transplantationsgemeinschaft (TPG) skelettierte Fassung der amerikanischen UNOS-Leitlinien (United Network for Organ Sharing). (161) (198) Bis zum Ende des Jahres waren nun alle Beratungskomitees angehalten,

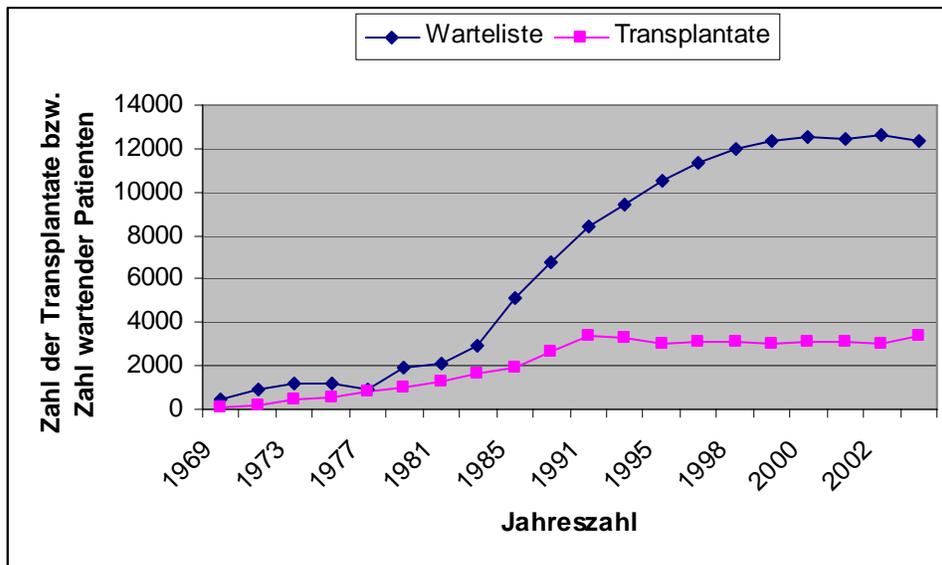
entsprechend zu adaptierende Entwürfe verschiedener Organisationen und Gesellschaften – insbesondere Vorschläge des Europarates - auf ihre Eignung und auf ihre Zweckmäßigkeit zur Erstellung einheitlicher Qualitätssicherungsstandards für den gesamten verbundweiten Transplantationssektor zu überprüfen. (200) Dieses Vorhaben deckte sich letztlich mit § 3 der von E. Borst-Eilers – niederländische Ministerin für Gesundheit, Welfare und Sport – und seinen fünf Amtskollegen unterzeichneten Konsensus-Erklärung. Diese bestätigte EUROTRANSPLANT in seiner monopolistischen Stellung als einzige suprainternationale Organaustauschorganisation des Verbundgebietes, verlangte aber zugleich von der Stiftung, sich baldmöglichst selbstständig um international beständige grundlegende Prinzipien für eine grenzüberschreitende Organallokation und die intensive Zusammenarbeit mit anderen Zentren und Organisationen zu bemühen. (405) Ziel des Dokumentes sollte es sein, dem seit jeher auf freiwilliger Zusammenarbeit basierenden Rahmenwerk der EUROTRANSPLANT International Foundation offiziellen Rückhalt zu geben, um das Vertrauen der Öffentlichkeit zu fördern. Die vier Grundprinzipien Fairness, Transparenz, Objektivität und Vergabe nach medizinischen Kriterien sollten dabei das Fundament einer vornehmlich patientenorientierten Allokationspolitik darstellen. (405) Daneben wurde EUROTRANSPLANT – wie bereits durch das TPG - zu einer steten Orientierung an neuesten wissenschaftlichen Erkenntnissen der medizinischen Forschung sowie zur Einhaltung der formulierten Gebote unter Berücksichtigung nationaler Solidaritätsprinzipien verpflichtet. (71) Zu diesem Zweck musste die Zentrale in Leiden die nationalen Behörden in regelmäßigen Abständen mit verlässlichen Daten versorgen, um ihnen die Überwachung des gesamten Allokationsprozess zu ermöglichen - eine Aufgabe, mit der alsbald eine Arbeitsgruppe um H. Schippers, F. Mühlbacher und G. Opelz betraut wurde. Vor diesem Hintergrund betonte Stiftungspräsident Vanreenterghem in seiner Rede zum 35-jährigen Bestehen von EUROTRANSPLANT erneut die Notwendigkeit, mit den Regierungen zu kooperieren, wollte man das Allokationssystem vor einer weiteren Bürokratisierung bewahren. (270) (407) Schließlich mussten mittlerweile sogar überarbeitete

Richtlinien und Empfehlungen der Advisory Committees vor ihrer Umsetzung von den nationalen Behörden genehmigt werden. (139) Seit jeher hatte man in der Einmischung staatlicher Stellen eine Gefahr für die zukünftige Funktionsfähigkeit von EUROTRANSPLANT gesehen. (331) Waren zwar die Wünsche nach Kontrolle von Seiten der Kostenträger durchaus nachvollziehbar, so dominierte dennoch im Vorstand die Haltung, bei fehlender Einsicht der Staatsorgane im Falle kontraproduktiver oder widersprüchlicher Verfahrensprinzipien gegebenenfalls aus dem Bündnis auszutreten. (406) Die Unterzeichnung der Konsensus-Erklärung im Sommer 2000 war aufgrund ihrer Symbolik angesichts des zunehmenden Konflikts zwischen den Prinzipien einer schrankenlosen Europäischen Union und den territorialistischen Gesundheitssystemen der einzelnen beteiligten Länder nicht unumstritten. Diese ungesunde Koexistenz zweier Systeme barg nicht zuletzt die Gefahr, planwirtschaftlich konzipierte, organisierte und finanzierte Gesundheitssysteme auszuhebeln, verbot hingegen gleichzeitig, die Individualrechte der EU-Bürger zu beschneiden. Regulation 1408/71 garantierte schließlich jedem Patienten die Freiheit, uneingeschränkt von den Gesundheitswesen der anderen Mitgliedsländer zu profitieren, sofern seine Krankenversicherung die Kosten übernahm. Ein extensiver Medizin-Tourismus drohte jedoch, die medizinische Infrastruktur in bestimmten Gegenden kollabieren zu lassen. (88) Noch im gleichen Jahr setzte sich der Europarat in seiner Pressemitteilung vom 7. März 2001 für eine faire Handhabung der Wartelisten ein und rief die Mitgliedsstaaten dazu auf, gerechtere Vergabesysteme zu erlassen, um entsprechend den Empfehlungen von 1999 den Verpflichtungen auf eine Gleichbehandlung seiner Bürger nachzukommen. Diese Bitte wurde begleitet von der Forderung nach mehr Transparenz und der Empfehlung, baldmöglichst Mechanismen zu etablieren, die garantierten, Patienten gesetzesgemäß nur auf einer offiziellen regionalen, nationalen und internationalen Warteliste zu führen. Außerdem sollte jegliche Art von Bevorzugung vermieden werden und sofern unumgänglich medizinisch begründbar sein. Ursächlich für die Stellungnahme waren erneute gravierende Einbrüche der Spenderzahlen gewesen. (75) Anfang

2002 stellte die European Dialysis and Transplant Association schließlich eigene Verfahrens-Leitlinien vor. Trotz interessanter Aspekte ergab sich nach Ansicht der Advisory Committees allerdings kein Grund, die bestehenden Richtlinien von EUROTRANSPLANT zu ändern. Im Juni hieß es daraufhin, alle Systeme seien nun auf eine vollständig patientenorientierte Allokation ausgerichtet. (140) Wieder war es im Sommer 2003 das Problem der non-residents, welches verbundweit die Gemüter erregte. (167) Zwar hatte sich endlich der erhoffte Anstieg der Spenderzahlen eingestellt (141), doch angesichts des zunehmenden Transplantationstourismus, der inzwischen sogar Patienten eines Mitgliedslandes auf die Wartelisten anderer Mitgliedsländer führte, blieb eine Verschärfung der Bestimmungen unausweichlich. Nach den neuen Vorgaben galt nun bereits als non-resident, wer seinen Wohnsitz nicht länger als sechs Monate in jenem Land nachweisen konnte, in welchem er auch auf die Transplantation wartete. (168) Aufgrund verfassungsrechtlich garantierter und europarechtlich gebotener Freiheiten hielten sich an diesem wunden Punkt die Gesundheitsministerien zunächst von klaren Stellungnahmen zurück. Als EUROTRANSPLANT nun allerdings begann non-residents von den belgischen Wartelisten auf die nationalen Register der anderen Mitgliedsstaaten zu verteilen, machten die Behörden ihren Einfluss direkt geltend. (167) So verwehrte sich die Bundesärztekammer mit Verweis auf die Heterogenität der nationalen Gesundheitssysteme vehement gegen eine Umverteilung. Waren doch die nationalen Strategien zur Organgewinnung, ihrer Finanzierung und Organisation zu verschieden, als dass eine Belastung mit Patienten anderer Länder befürwortet werden konnte. (168)

Abb. 3:

Entwicklung der Warteliste für Nierentransplantate und Verfügbarkeit von Spendernieren Verstorbener



7.4 IT-Entwicklungen

7.4.1 Einführung

Von Anfang an war die Organtransplantation abhängig vom wissenschaftlichen und dieser wiederum vom technischen Fortschritt. Galt es zu Beginn des 20. Jahrhunderts vornehmlich die chirurgischen Techniken zu verbessern, so gewann nach und nach die Entwicklung labortechnischer Verfahren zur Verifizierung immungenetischer Hypothesen an Bedeutung. Heute sind es Verfahren aus der Molekulargenetik, die das Feld der Organtransplantation in den letzten Jahren entscheidend mitgeprägt haben. Während in Kapitel 6.2.2 speziell auf diesen Sachverhalt eingegangen wurde, gelten die folgenden Seiten der Betrachtung für die Allokation relevanter Entwicklungen auf dem Gebiet der Informationstechnologie. Die Beschreibung wird sich dabei auf die chronologische

Faktizität ihres Einsatzes begrenzen. Hierzu scheint es sinnvoll fünf Erfordernisse zu differenzieren, die über die Jahre hinweg für den Datenverkehr bei EUROTRANSPLANT von entscheidender Bedeutung waren: Schnelligkeit/Flexibilität, Kapazität, Komplexität, Dezentralisierung und Sicherheit.

7.4.2 Schnelligkeit & Flexibilität:

Bereits im September 1968 bemühte sich J.J. van Rood, den Allokationsprozess durch die Einführung eines verbundweiten Telex-Netzwerkes zu beschleunigen. (10) (336) Im gleichen Jahr noch wurde mit der Arbeit am ersten computerbasierten Auswahlprogramm begonnen. (341) (342) Dieses versprach, nach Eingabe der HLA-Typisierung des Spenders innerhalb kürzester Zeit einen geeigneten Patienten unter der steigenden Anzahl potentieller Empfänger zu bestimmen. Allerdings verzögerte sich dessen Anwendung bis 1976 (14), da nicht zuletzt die geeignete Hardware vor Ort fehlte. (343) Um dennoch Zeit und Kosten zu sparen, sollte der Rechner mit einem zentralen Telex-Gerät in Leiden verbunden werden und den peripheren Zentren dadurch ein direkter Zugriff auf die Datenbank von EUROTRANSPLANT ermöglichen. (341) (342) Auch dieser Schritt wurde erst 1989 im Rahmen der Umstellung auf das neue Betriebssystem PIONEER (Primary Information Offering Network Extending EUROTRANSPLANT Research) realisiert. (278) (280) (452) PIONEER sollte insbesondere die Handhabung der Allokations-Variablen flexibilisieren, um schnellere Reaktionen auf neue Erkenntnisse und Erfordernisse zu ermöglichen. Rund um die Uhr stand nun das MATCH-System bereit, wodurch noch schnellere Antwortzeiten möglich wurden. (45)(48)(280) So benötigte ein Prototyp des Allokationsprogramms schon damals nur 1,5 min, um aus den simulierten Daten von 10.000 Patienten die vierzig am besten Geeigneten herauszusuchen. (203) Die Garantie, zu jeder Tageszeit auf die Patientendaten zugreifen zu können, half, einem potentiellen Empfänger theoretisch bereits sechs Minuten nach Aufnahme auf die Warteliste ein Organangebot zu vermitteln. (96) Ende der Neunziger Jahre sollte die

Einführung der zentrums- und patientenspezifischen Profile Schnelligkeit und Flexibilität ein weiteres Mal entscheidend verbessern. (154)

7.4.3 Kapazität:

Zwischen 1974 und 1976 für die automatisierte Verwaltung der Warteliste programmiert, stieß das EUROTRANSPLANT Waiting List System (EWL) schließlich Ende der Achtziger Jahre an seine Kapazitätsgrenzen. (123)(280) 1989 wurde es durch PIONEER – einem Betriebssystem von P. Liebelt und E. Slester ersetzt. (143) Bis dahin hatte der Computer von EUROTRANSPLANT ausschließlich als zentrale Datenbank für die supranationale Warteliste gedient, wobei die Verwaltung der hochsensiblen Daten von nunmehr über 20.000 Patienten eine immer größere Herausforderungen dargestellt hatte. (278) Vor Einführung des neuen Datenkommunikationsnetzwerkes waren diese Daten tagsüber auf ihre Authentizität geprüft und manuell in Leiden eingegeben worden, um sie über Nacht von der Software verarbeiten zu lassen und tags darauf dem behandelnden Arzt als hard-copy zurückzuschicken. Statistische Analysen waren ohnehin nur an der Universität Leiden möglich gewesen. Mit PIONEER sollte sich das zukünftig ändern. Neben flexibleren und effektiveren Allokationsprogrammen, mehr Speicherkapazität und dezentralen Anwendungen sollte das neue Betriebssystem vor allem Forschungsarbeiten erleichtern, beispielsweise durch Bereitstellung spezieller Suchoptionen. (280) Hatte das Szenario einer nicht mehr zu bewältigenden Administration im Angesicht wachsender Wartelisten und bürokratischer Dokumentationspflichten 1986 den Vorstand von der akuten Notwendigkeit einer umfassenden Modernisierung der Computeranlagen überzeugt (123)(143), so waren es Anfang der Neunziger ganz ähnliche Motive, die ihn den Plänen für ENIS zustimmen ließen. (381) Nach kaum siebenjähriger Dienstzeit löste es PIONEER 1996 schließlich ab. Insbesondere die Erstellung einer umfassenden Datenbank stand hierbei im Mittelpunkt. Auf ihrer Basis sollten Allokationsentscheidungen erleichtert und die Qualität der Vergabeverfahren

verbessert werden. Neben ihrer hohen Verarbeitungskapazität zeichnete sie sich dabei besonders durch ausgesprochen flexible Matching-Algorithmen aus. (206) Bereits zur Jahrtausendwende wurden einzelne Komponenten von ENIS gezielt überholt - insbesondere die komplexen, fortwährenden Modifizierungen ausgesetzten und für viele Nutzer mittlerweile undurchschaubar gewordenen Allokations-Module. Eine geplante Neugestaltung der ENIS-Warteliste musste hingegen wegen Überlastung des IT-Departments zurückgestellt werden. (84)

7.4.4 Komplexität:

Nicht zuletzt die Einführung einer neuen WHO-Nomenklatur für HLA-Antigene 1984 - aber auch die Empfehlungen der deutschen Gesellschaft für Organtransplantation 1986 - hatte die Komplexität der Datenverarbeitung in einer Weise erhöht, die eine Umstellung von EWL auf PIONEER 1989 letztlich unumgänglich machte. (280) Das neue Betriebssystem versprach daraufhin neben schnellen Antwortzeiten und einer riesigen Datenbank auch eine flexiblere Kodierung der Vergabealgorithmen. So sollten schon bald zusätzliche Vergabeparameter etabliert, Auswahlbefehle spezifiziert und neue Patientenkategorien konfiguriert werden - mit dem Ziel, die gesamte Benutzeroberfläche bedienerfreundlicher zu gestalten und den Zentren eine aktive Teilnahme am Allokationsgeschehen und der aktuellen Positionierung ihrer Patienten zu ermöglichen. Nachdem 1996 gleichzeitig mit dem neuen Betriebssystem ENIS auch das ETKAS (Eurotransplant Kidney Allocation System) eingeführt worden war, folgten 1998 patienten- und zentrumsspezifische Profile mit weiteren Modifikationen. (154) Alleine der Match Prognostic Index, die wohl innovativste Komponente des neuen Vergabealgorithmus, verrechnet zur individuellen Kalkulation statistischer Wahrscheinlichkeiten eine Vielzahl unabhängiger Faktoren. (390) ENIS ist somit ein klassisches Beispiel für moderne Softwareprogrammierung, welche aus den Bedürfnissen einer professionellen Organisation heraus entwickelt und speziell auf diese zugeschnitten worden ist.

(206) Insbesondere die Integration differierender nationaler Vorgaben in ein supranationales Allokationssystem stellte zur Jahrtausendwende erneut hohe Anforderungen an die Computer Service Working Group (CSWG) in Leiden. (406) Vier Entwicklungskomponenten galt es zu dieser Zeit zu überarbeiten: Die Allokation durch ENIS für alle Mitgliedsländer, die für Deutschland spezifische Organvergabe, das ENIS Data-Management sowie das ENIS-output System. (87) Weder die Vorgaben der Bundesärztekammer noch der Beitritt Sloweniens im September 1999 versprachen diese Aufgabe zu vereinfachen. Vergleichsweise kleinere Änderungen betrafen da 2000 die Abstimmung der neuen Wartezeitberechnung und Spenderregionen auf die täglichen Routineabläufe. (329) Inwieweit ENIS überhaupt durch länderspezifische Regeln belastet werden durfte, ist bis heute umstritten. (87) Doch zeigen die Verzögerungen des ENIS-i-Projektes bis 2005 und die Bitten des Vorstandes, bis dahin von weiteren Modifikationen der Allokationsalgorithmen abzusehen, (84) eindrücklich, was für immense Anstrengungen es gekostet haben musste, den gesetzlichen Vorgaben der Mitgliedsstaaten an das Vergabeverfahren gerecht zu werden. (406)

7.4.5 Dezentralisierung:

Frühester Hinweis auf eine zunehmende Dezentralisierung war möglicherweise im August 1970 die Inbetriebnahme von Telex-Geräten in neunzehn Zentren. (11) (340) Je besser der Datenaustausch unter den Kooperationspartnern, umso mehr Autonomie konnte Eurotransplant ihnen gewähren. Bereits 1985 begannen die Planungen zum multifunktionellen Kommunikationsnetzwerk PIONEER, um den verbundweiten Informationsverkehr zu standardisieren. (278) Immer wieder war zu dieser Zeit der Wunsch aufgekommen, den peripheren Nutzern direkten Zugriff auf die zentralen Dateien in Leiden zu ermöglichen, vor allem um deren Datenverwaltung zu erleichtern, beispielsweise die Aktualisierung von akzeptablen und inakzeptablen Mismatches. (Kapitel 6.2.4, 8.3). (280) Aber auch die beiden grundlegenden Vorgänge jedes Allokationsprozesses (160) - Matching und Sorting

– sollten schon bald direkt von den peripheren Transplantationszentren aus steuerbar sein (143). Immerhin konnten zu diesem Zeitpunkt bereits spezielle Matching-Simulationen für jeden gegebenen Patienten einer zentrumseigenen Liste von dort abgerufen werden. (390) Der EUROTRANSPLANT-Zentrale sollte es letztlich obliegen, in regelmäßigen Abständen statistische Zusammenfassungen aller Spender, Empfänger und ihrer Transplantate sowie vertrauliche Leistungsvergleiche zur Verfahrenskontrolle an die einzelnen Zentren zu versenden. (143) (1) Somit waren die überragenden Vorteile von PIONEER hauptsächlich in der Automatisierung und digitalen Übertragung von Registrierungsdaten zu suchen (96), wobei die Verantwortung für die Rechtmäßigkeit der zentral verwalteten, dezentral generierten Datensätze bei den peripheren Nutzern lag. (122) Nachdem sich Ende 1987 das Kuratorium für Dialyse und Nierentransplantation bereiterklärt hatte, sein Betriebssystem TIS ebenfalls erneuern zu lassen, war geplant worden, nun auch die deutschen Transplantationszentren über eine Relais-Schaltung auf dem Zentralrechner in Heidelberg mit PIONEER zu verbinden. (196) (322) Doch dauerte es letztlich bis zum Beschluss des ETIS-Aufsichtsrates am 13. Juli 2002, ENIS - welches in den Niederlanden PIONEER seit 1996 ersetzte - nun doch auch in Deutschland einzuführen, anstatt wie zunächst geplant ein aufwendiges System zur digitalen Verbindung zwischen den deutschen Zentren und Leiden entwickeln zu lassen. Die Kosten dafür sollten die deutschen Krankenkassen tragen (426) (vgl. Kapitel 4.2, 4.3), was zu weiteren Verzögerungen führte. (409) Im November 2003 war immerhin der Umstieg von TIS auf ENIS in allen deutschen Zentren geglückt. Die bereits für September geplante Implementation des DSO-ISYS-ENIS-Interface zur Umsetzung der Vorgaben des TPG war hingegen verschoben worden. (84) Bei ENIS konnten nun tatsächlich alle Daten direkt in Bildschirmmasken eingegeben werden, wobei eine intelligente Klienten-Software sofort Eingabefehler kenntlich machte. Bedurfte es zuvor der Installation der Klienten-Software auf jedem peripheren Computer, so hatte mittlerweile das Citrix-Metaframe des neuen ENIS die frühere, arbeitsaufwendige C/S-Architektur abgelöst. (408) (409) Dieses

Anwenderkonzept ermöglichte nun über eine gemeinsame Arbeitsplattform auf dem Zentralrechner in Leiden ein interaktives Zusammenspiel von Nutzern und Mitarbeitern. (409)

7.4.6 Sicherheit:

Schon im August 1970 wurde die Kommunikation im Eurotransplant-Verbund auf Telex verlagert. Diese Geräte waren nicht nur schneller und günstiger sondern auch sicherer als der Datentransfer per Telefon. (340) Am 19. Mai 1989 erfolgte schließlich der Umstieg auf das PIONEER-Betriebssystem, nachdem die Menge zu prozessierender hochsensibler Daten immer weiter angewachsen war. Fehler konnte man sich bei ihrer Verwaltung nicht leisten, doch mit wachsender Zahl Mitarbeiter kaum vermeiden. Aus diesem Grund hatte ET PIONEER entwickeln lassen. Mit Hilfe des CCITT - dem International Telegraph and Telephone Committee – sollte die bisherige Sammlung einer Vielzahl unterschiedlichster Daten und deren manuelle Eingabe in die zentrale Datenbank überflüssig werden. (278) Und da man nicht gewillt war, sicherheitstechnische Risiken einzugehen, entschloss sich die Führung in Leiden, die gesamte Hardware doppelt bereitzustellen, um auch bei technischen Pannen rund um die Uhr einsatzfähig zu bleiben. (203) Darüber hinaus überprüfte eine Sicherheitssoftware auf dem Zentralrechner – aber auch in den peripheren Zentren - jede Eingabe mehrmals auf logische Fehler, bevor sie in die Patientendateien eingespeist und abgespeichert wurde. Auf diese Weise erhielt die EUROTRANSPLANT-Zentrale sofort nach der Eingabe verlässliche Spender-Daten und konnte sie umgehend mit den registrierten Patienten der Wartelisten vergleichen, um automatisch eine sichere Liste aller geeigneter Empfänger an das lokale System zurückzusenden. (390) Nach wenigen Test-Wochen mit beiden Betriebssysteme – EWL und PIONEER – wurde das EWL schließlich abgeschaltet. (47) Dass es nichtsdestotrotz zu Fehlern kommen konnte, zeigen Fälle, bei denen sich erst im potentiellen Empfängerzentrum herausstellte, dass ein Transplantat ungeeignet war. Ursächlich dafür war meist menschliches Versagen. (124) (234)

Als besonders unzuverlässig erwies sich dabei das Telefon. (171)(304) Im Rahmen der Verhandlungen über ENIS, dem EUROTRANSPLANT Network Information System, legten die deutschen Kostenträgern zu Beginn des neuen Jahrtausends daher besonderen Wert auf die Spezifizierung des ENIS Authorization Systems (EASY) – umgesetzt 2003 – (426) , die Optimierung des Datenaustauschs zwischen DSO und EUROTRANSPLANT sowie die Ausarbeitung verlässlicher Sicherheitsprogrammen gemäß des bundesdeutschen Datenschutzes. (409) Letztere ermöglichen seit 2003 das „journaling“, ein Verfahren, das jede Datenmanipulation aufzeichnet und zurückverfolgt. (84) Zu dieser Zeit waren bereits eine Vielzahl von Logins notwendig, um überhaupt auf Patientendaten zugreifen zu können. (408) So stellte man sich in Leiden alsbald die Frage, inwieweit eine Öffnung zum Internet angesichts der Bedrohung durch Hacker, Viren und Trojaner für Eurotransplant überhaupt attraktiv sei, zumal viele Risiken noch überhaupt nicht abzuschätzen waren. (410) Da ENIS aus der Zeit vor dem Internet über einen Oracle-Kern verfügte, stellte der Schritt in das world wide web an sich keinen großen Aufwand dar. (408) Geplant wurde schließlich im Sinne des virtual private networking (290), den Klienten-Computern die Kommunikation mit ENIS über eine virtuelle ISDN-Verbindung zu ermöglichen, die einen direkten Kontakt zwischen den Computern simulierte. (409) Sensible Daten sollten darüber hinaus aufwendig verschlüsselt werden. (410)

Ist die digitale Datenverarbeitung heute aus unserem Alltag nicht mehr wegzudenken, so zeigt insbesondere der Sprung von PIONEER auf ENIS - von einem hierarchisch gegliederten zentrumsorientierten auf ein multifaktorielles, patientenorientiertes Allokationssystem – aber auch schon der Umstieg vom EWL auf PIONEER sieben Jahre zuvor - eindrucklich, in welchem hohem Maße die Vergabepolitik von EUROTRANSPLANT von Anfang an durch den informationstechnologischen Fortschritt gebunden war. Rechtstheoretiker und Moralphilosophen, Immunogenetiker und Pharmakologen konnten noch so viele Kompromisse erarbeiten. Solange sie von den Programmen des Zentralrechners in

Leiden nicht umgesetzt werden konnten, waren sie zum Scheitern verurteilt. Umso zurückhaltender sollten daher Urteile über die ethische Qualität früherer Vermittlungsstrategien ausfallen. Wird heute beklagt, dass unser normatives Weltbild dem Fortschritt hinterherhinkt, so war es zumindest damals in der Transplantationsmedizin genau umgekehrt. Die Ethik war schon weiter fortgeschritten als das technisch Machbare, doch dieses war es, welche das Vertretbare bestimmte.

8. Diskussion

8.1 Immunologische Auswahlkriterien

AB0-Kompatibilität:

Die mehrfach wechselnden AB0-Richtlinien veranschaulichen, wie sehr die distributiven Strukturen von EUROTRANSPLANT den quantitativen und qualitativen Inhomogenitäten der Spender- und Empfängerpools einerseits sowie den politischen Bedingungen andererseits unterworfen sind. Selbst das objektive, transparente, zeitstabile und fraglos intrinsisch medizinische Vergabekriterium „Blutgruppen-Verträglichkeit“ wurde wiederholt zum Spielball normativer Rangeleien. Dennoch zeugt die - im Vergleich zu anderen Parametern – vergleichsweise geringe Anzahl von Modifikationen von den Grenzen der AB0-Kompatibilität. Zu Recht darf daher behauptet werden, der Vorstand von EUROTRANSPLANT habe – zumindest bei diesem Parameter – alle zur Verfügung stehenden Optionen zugunsten einer gerechten Organvergabe – im Sinne einer möglichst gleichberechtigten Versorgung aller Phänotypen - ausgeschöpft. Nicht zuletzt aufgrund der unüberwindbaren immunologischen Barriere nahm die Berücksichtigung der Zentrumsinteressen insgesamt ab. Allerdings bleibt fraglich, ob es nicht um der Nutzenmehrung Willen überhaupt erst zur Übertragung so genannter „Universalorgane“ auf Empfänger anderer Blutgruppen und konsekutiv zum Ungleichgewicht kam.

HLA-Kompatibilität:

Das Kriterium der Gewebeverträglichkeit stellt letztendlich den Gegenpol zur Wartezeit und seit über 30 Jahren die wissenschaftliche Existenzgrundlage von EUROTRANSPLANT dar. Wäre es nicht aus dem Streben nach Nutzenmaximierung heraus, so müssten keine Organe ausgetauscht werden, es sei denn, um ein Gleichgewicht zwischen vielen Spendern am einen Ort und vielen

Empfängern an einem anderen herzustellen. Bei eingehender Analyse finden sich jedoch versteckt auch gerechtigkeits-theoretische Prinzipien. Entsprechend wichtig ist es bei der Betrachtung dieses Kriteriums die verschiedenen Ebenen von Nutzen und Gerechtigkeit für Kollektiv und Individuum klar auseinander zu halten. Dient zwar der Abgleich von Gewebemerkmale primär der Optimierung der Transplantatprognose und damit einer kollektivistisch-akkumulativen Steigerung der Allokationseffizienz, führt dies indirekt aber auch zu Gerechtigkeit. Dies soll im Folgenden erläutert werden. Grundsätzlich vermindert eine gute Histokompatibilität neben der Gefahr einer akuten als auch einer chronischen Transplantatabstoßung das Risiko von Folge- und Begleitkomplikationen - wie Neoplasien oder Infektionen – und dadurch wiederum die entstehenden Kosten sowie die postoperative Hospitalisierung. (108) (347) Gleichzeitig steigen Wohlbefinden, Zufriedenheit und nicht zuletzt die Lebenserwartung des Patienten. Diese somatopsychischen und psychosomatischen Wechselwirkungen fördern wiederum den postoperativen Verlauf und insbesondere die Compliance der Patienten. Selbst die potentesten immunsuppressiven Therapiestrategien der letzten Jahre zahlen sich hingegen nicht in vergleichbarer Weise aus. Stattdessen erhöhen sie die Inzidenz gefürchteter Nebenwirkungen - aber auch Begleiterkrankungen wie virale Infekte oder Malignome. (349) Ein schlecht verträgliches Transplantat führt damit neben dem erhöhten Risiko einer prolongierten Nichtfunktion durch hyperakute Abstoßungsreaktionen zu einer allgemeinen Hyperreagibilität des Immunsystems. (347) Häufig sind postoperativ längere stationäre Aufenthalte zur initialen Dialysetherapie notwendig, welche wiederum die Gefahr nosokomialer Infektionen und die Notwendigkeit invasiver Diagnostik erhöhen. Die darauf folgenden Monate und Jahre bringen rezidivierende Abstoßungsepisoden mit sich, welche es durch aggressive immunsuppressive Schemata zu kontrollieren gilt. Gleichzeitig steigt durch die permanente Exposition mit fremden Antigenen in Kombination mit der pharmakologischen Unterdrückung körpereigener Abwehrmechanismen die Wahrscheinlichkeit einer Ermüdung der körpereigenen Erkennungs- und Eliminierungsprozesse gegenüber Krankheitserregern und entarteten Zellen. (349)

Die schleichend einsetzende chronische Abstoßung führt schließlich zu einer kontinuierlichen Abnahme der Nierenfunktion aufgrund von parenchymalen Abbauprozessen sowie einer Schädigung der Gefäßwände und führt in vielen Fällen letztlich zum Verlust des Transplantates - insbesondere Unverträglichkeiten gegen den HLA-B-Locus vermögen darüber hinaus auch alle Folgetransplantate zu schädigen. (345) Zu diesem Zeitpunkt ist der Patient meist nicht nur in einer schlechten körperlichen Verfassung, sondern zeigt häufig auch eine ausgeprägte psychische Labilität. In einer Vielzahl der Fälle kehrt er nun immunisiert - mit weitaus schlechteren Prognosen - auf die Warteliste zurück. (347) Genau an diesem Punkt lassen sich nun gerechtigkeits-theoretische Überlegungen anknüpfen. Ist es gerecht, dem individuellen Patienten einen solchen statistisch vorhersehbaren Verlauf zuzumuten, wengleich er die Chance auf ein besseres Transplantat haben könnte? Ist es dem Kollektiv gegenüber gerecht, angesichts des zunehmenden Spendermangels mehrere Transplantate hintereinander für ein und denselben Patienten zu verwenden und hierdurch die Chance eines jeden anderen auf ein Organ zu vermindern? Würde eine solche Praktik nicht eine überaus ineffiziente Allokationspolitik darstellen, die weniger zu einem Abbau der Warteliste als zu einem Rotationsverfahren führte, bei welchem sich Retransplantations-Patienten nach einigen Monaten oder bestenfalls Jahren erneut wieder hinten an stellen müssen? Diente eine solche Praktik nicht vornehmlich dem Zweck, die erregten Gemüter der Öffentlichkeit zu beschwichtigen? Stellt jeder Kompromiss hinsichtlich der Gewebeverträglichkeit nicht gleichermaßen einen Angriff auf Effizienz und Gerechtigkeit dar, wengleich er häufig gerade mit dem Streben nach Letzterer begründet wird? Dennoch musste EUROTRANSPLANT seine Allokationsphilosophie immer wieder verteidigen, sah sich oftmals gezwungen, bedenkliche Kompromisse einzugehen, um seine Mission nicht zu gefährden. Andererseits ist es bis heute nicht gelungen, eindeutige Schwellenwerte der Gewebeverträglichkeit zu definieren. Hingegen wurden jahrelang kaum standardisierte Screening-Sets verwendet. (7) (374) Selbst die modernen DNA-Typisierungsverfahren zeigen heute verbundweit noch keine

einheitlichen Ergebnisse. (299) Zu oft stellte sich in der Vergangenheit die vorangegangene Vergabep Praxis angesichts neuester wissenschaftlicher Erkenntnisse retrospektiv als unzureichend und damit ungerecht gegenüber all jenen heraus, die durch sie benachteiligt worden waren. Selbst im neuen Jahrtausend differieren die spezifischen Richtlinien zur Gewebekompatibilität verschiedener Organaustauschorganisationen weltweit, wenngleich sie überall die Allokation dominiert. Gerne verwies EUROTRANSPLANT angesichts der Kritik „uneinsichtiger“ Zentren in der Vergangenheit auf das biomathematische Grundproblem zu kleiner Vergleichskollektive. (298) (349) War es allerdings gerechtfertigt, den Ärzten, die in anderer Überzeugung handelten, mit der Veröffentlichung ihrer Namen zu drohen? Waren diese Kliniker alle moralisch wie fachlich kurzsichtig und verdienten den Standespranger? War es nicht durchaus möglich, dass diese Kollegen ebenfalls nach bestem Wissen und Gewissen handelten, den Schwerpunkt aber auf andere Verteilungsprinzipien legten? (271) Wie aber sollte man mit Klinikleitern verfahren, die ihre Ärzte dazu nötigten, aus wirtschaftlichen Gründen unverträgliche Organe vor Ort zu verpflanzen? (267) (271)

Während noch zu Beginn der EUROTRANSPLANT-Ära hinsichtlich der HLA-orientierten Organvergabe eine deutliche Konkurrenz zwischen dem Ziel der Kollektivnutzenoptimierung und der Gerechtigkeit mit antagonistischen Bewegungen deutlich war, fiel die Berücksichtigung der Zentrumsinteressen kontinuierlich ab. Dies ist durchaus verständlich, denn je umfassender die Gewebeverträglichkeit den Allokationsprozess dominierte, desto weniger Nieren konnten unter Rücksichtnahme auf die Interessen der Zentren vor Ort verpflanzt werden. Ab Ende der Neunziger Jahre jedoch zeichnete sich in zunehmendem Maße eine parallele Bewegung Richtung utilitaristischer und gerechtigkeitsorientierter Zielsetzungen ab. Während nun die Zentrumsinteressen insbesondere in den späten Neunziger Jahren immer mehr an Beachtung verloren, wurde das Verfahren insgesamt effizienter. Nicht zuletzt die steigende Qualitätssicherung sowie die zunehmende Standardisierung der Laborverfahren

vermochten offenbar in dieser Phase sowohl die Fairness als auch die Effektivität der Vergabeentscheidungen zu steigern.

Dass EUROTRANSPLANT sich durchaus auch anderen Motiven und Maximen öffnete, veranschaulichen nicht zuletzt die zahlreichen Allokationsprogramme für spezielle Subkollektive, zentrums- und patientenspezifische Profile, sowie insbesondere der Match Prognostic Index. Eine weitere Diversifizierung der Vergabepolitik ist daher angesichts erfolgsversprechender Konzepte zur Immunmodulation sicherlich für die Zukunft nicht auszuschließen.

Homozygote & seltene HLA-Phänotypen:

Unter utilitaristischen Gesichtspunkten mag interessant erscheinen, dass eine Vergabe homozygoter Organe an homozygote Patienten nicht mit den gleichen Einbußen in der Prognose und damit der Effizienz einhergeht wie Modelle, die aus utilitaristischer Überzeugung einzig und allein die kalte Ischämiezeit oder aber aufgrund gerechtigkeitsorientierter Überlegungen ausschließlich die Wartezeit als Auswahlkriterium heranziehen. Während in diesen Fällen eine Entscheidung zugunsten des einen Vergabepinzips alle anderen Ansprüche opferte, führt hingegen die homozygot-homozygot-Kombination - abgesehen von einer durch die Organversendung verlängerten Konservierungszeit - zu keinerlei Nachteilen, sondern stattdessen sowohl zu einer fairen, am Individuum ausgerichteten, als auch den Nutzen respektierenden Allokation. Fraglos lässt sich die zunächst zurückhaltende Kooperationsbereitschaft der peripheren Zentren, dem EUROTRANSPLANT-Pool entsprechende Nieren zur Verfügung zu stellen, weniger aus der Prognose als aus wirtschaftlichen Gründen erklären. Weitaus differenzierter muss man hingegen die Versorgung der Patienten mit seltenen HLA-Antigenen betrachten, da sich diese oftmals nur durch kompromittierende Verträglichkeitsstrategien im Sinne von LIA (logical identical antigenes) erreichen ließ. (173) Das eigentliche Problem in der Öffentlichkeit ist dabei die vermeintliche Diskriminierung von Bürgern anderer ethnischer Herkunft. So verfügen aufgrund

evolutionsbiologischer Mechanismen beispielsweise Afro-Amerikaner über eine andere antigene Strukturmuster als Kaukasier. (386) Dass es fast zwanzig Jahre gedauert hat, bis man in Leiden auf diese speziellen Subkollektive aufmerksam wurde, mag nicht zuletzt an den technischen Voraussetzungen der Laborverfahren gelegen haben. Mit ihrer Güte stieg letztlich auch die Gerechtigkeit. Von der Hilflosigkeit des Vorstands angesichts dieser heterogenen Gruppe auf der Warteliste akkumulierender „schwieriger“ – gemeint ist fraglos „schwierig zu vermittelnde“ Patienten - zeugen zwei gerechtigkeitstheoretisch wegweisende Entscheidungen. Zum einen zeigte sich EUROTRANSPLANT Mitte der Achtziger Jahre bereit, von seiner rein nutzenorientierten Vergabep Praxis abzuweichen und durch die Berechnung artifizierlicher Phänotypen Prognoseeinbußen in Kauf zu nehmen. (279) Zum anderen wurden fast ein Jahrzehnt später, 1994, die Duty-Officer angewiesen, eigenmächtig eine faire Distribution zugunsten homozygoter Patienten herzustellen. (9) Dass überdies MPI und ETKAS seit 1996 insbesondere die Zahl wartender „schwieriger“ Patienten erheblich zu reduzieren vermochten, veranschaulicht die großen Bemühungen bei EUROTRANSPLANT, auch die Bedürfnisse von Minderheiten zu berücksichtigen. Doch auch in utilitaristischer Hinsicht scheint eine gezielte Vermittlung homozygoter Patienten gerechtfertigt. So berichteten bereits 1992 veröffentlichte Studien von deren erhöhten Vulnerabilität gegenüber zahlreichen Malignomen - insbesondere Hautkrebs – abhängig vom Histoinkompatibilitätsgrad der übertragenen Niere. (95)

Immunisierung:

Trotz seiner Zuordnung zu den immungenetischen Allokationskriterien fördert die Berücksichtigung des Immunisierungsgrades die Kollektivnutzenmaximierung nur sekundär. Primär dienen die speziellen Programme vornehmlich dem gerechtkeitsorientierten Ziel, lange wartende Patienten baldmöglichst mit Organen tolerabler Gewebeverträglichkeit zu versorgen. Voraussetzung dafür ist neben der Kooperation vieler Zentren ein hoher zeit- und arbeitsintensiver

labortechnischer Aufwand. Entsprechend war das Ausmaß der Gerechtigkeit in hohem Maße abhängig von der Güte der Laborverfahren. Insbesondere die jahrelange Missachtung zytotoxischer Autoantikörper aber auch das nur begrenzte Spektrum der Detektionspanels zur Bestimmung der Acceptable Mismatches veranschaulichen die Dimension dieser Korrelation. (7) Nach wie vor sind auch heute nicht alle Verfahren für jeden Patienten geeignet. Eine frühzeitige und umfassende Bestimmung der patientenspezifischen transplantationsimmunologisch relevanten Merkmale scheint daher zukünftig unerlässlich. Indes zeigt sich die Entwicklung anderer Konzepte zur Empfängerconditionierung und Senkung der Immunreaktivität – beispielsweise die Gabe humaner Immunglobuline, die Stammzelltherapie, die Entfernung spezifischer Antikörper durch Immunabsorption oder einfach die weitmöglichste Meidung aller sensibilisierenden Quellen durchaus viel versprechend. Wenngleich nun die Versorgung immunisierter Patienten angesichts zu erwartender Prognoseeinbußen erst Ende der Siebziger Jahre auf Europaebene begann, sollte sie verbundintern schon bald durch innovative Vergabestrategien – wie HIT-Protokol, AM-Programm und Match Prognostic Index – auf der Basis immunologischer Mindestkriterien zunehmend an Bedeutung gewinnen. Nichtsdestotrotz waren manche Entscheidungen des Vorstandes umstritten. So beispielsweise die willkürliche Festlegung der PRA-Schwellenwerte, welche letztlich die Qualität der Typisierungsverfahren, Kosten und den zu erwartenden Arbeitsaufwand berücksichtigten, jedoch auf keinerlei wissenschaftlich-utilitaristischen oder gerechtigkeitstheoretischen Überlegungen basierten. (267) Wie für die Vergabekriterien Balance und HU kam es schließlich auch hier zu einem zeitweiligen Ausschluss einzelner Patienten, obgleich nicht sie, sondern ihre Ärzte und Labortechniker für Versäumnisse beim Versand der aktuellen Immunstatus verantwortlich waren. Da es sich zumeist nur um logistische Verzögerungen handelte, fielen die damit einhergehenden Einbußen in Effizienz und Gerechtigkeit unverhältnismäßig folgenschwer aus. Schließlich war nicht vorauszusehen, ob nicht genau in dieser Periode ein kompatibles Organ verfügbar

werden würde. Inkonsequent scheint zudem, dass erst sieben Jahre später diese Vorschrift auch Patienten bei der lokalen Auswahl traf. Offen muss darüber hinaus bleiben, weshalb es den Vorstand so viel Überwindung gekostet hat, eine Kategorie für ehemals immunisierte Patienten zu etablieren. Schließlich waren zu dieser Zeit Fluktuation der Immunreaktivität keineswegs wissenschaftlich aufgeklärt, so dass der effizienzorientierten Vorsicht von EUROTRANSPLANT eine solche Regelung hätte entgegenkommen müssen. Allerdings versprach eine zusätzlich zu bevorzugende Untergruppe, den Patienten im regulären Vergabeverfahren weitere Organe vorzuenthalten, und verstieß damit systematisch gegen die Gerechtigkeit.

Beispielhaft wird hier deutlich, wie sehr die Interessen der Zentren unter Programmen leiden, welche auf einem weiträumigen Organaustausch basieren. Nach anfänglicher Konkurrenz zwischen Kollektivnutzenmehrung und Chancengleichheit führt heute die Vergabe von Transplantaten an höchstimmunisierte Patienten zu keiner signifikanten Minderung der Organprognose mehr, wodurch beiden Prinzipien gedient ist.

8.2 Nichtimmunologische Vergabekriterien

Dringlichkeit:

Es mag erstaunen, dass EUROTRANSPLANT von Anfang an für HU-Patienten (high urgency) über die regulären Allokations-Richtlinien hinweg sah. Nur der damalige Mangel an Dialyseplätzen vermag dies zu erklären. (123) (160) Seither verdeutlicht das stetige Bestreben, die Popularität des HU-Programms zunehmend zu reduzieren, wie sehr es dem regulären Allokationsverfahren und der Effizienzmaximierung im Wege steht. Die Limitierung der Zugangszahlen – nicht zuletzt infolge verschärfter Aufnahmekriterien – zeugt zugleich von den modernen Bemühungen um Transparenz, Gleichbehandlung und Gerechtigkeit angesichts

eines in der Vergangenheit allzu oft missbrauchten HU-Status. Schließlich war es sowohl für das Kollektiv aller potentiellen Empfänger ungerecht, wenn Zentren ihre Patienten ausschließlich aus Ungeduld in dieser Kategorie führten, zum anderen schien es jenen wenigen tatsächlich dringenden Fällen gegenüber verantwortungslos, da diese möglicherweise durch ein solches Verhalten um ihre einzige Chance gebracht wurden. Ungerecht mag es letztlich auch den Transplantierten selbst gegenüber erscheinen, da diesen – bei vergleichsweise schlechten Prognosen der HU-Nieren - auf diese Weise das Recht auf ein besser verträgliches Transplantat genommen wurde - ganz zu schweigen von der Last, die das Kollektiv zu tragen hat, wenn diese primär insuffizient versorgten Patienten nach einer Abstoßungsreaktion für ein Retransplantat zumeist im hypersensibilisierten Zustand auf die Warteliste zurückkehrten und infolgedessen möglicherweise erneut Vorrang bei der Allokation genossen. Aus medizinischen Gründen ist eine Berücksichtigung der Dringlichkeit – definiert als unmittelbare Lebensgefahr bei ausbleibendem Organersatz - heute nur noch für jene wenigen Patienten zu rechtfertigen, deren weiterer Verbleib auf der Warteliste mit einer massiven Einschränkung ihrer künftigen Gesundheitschancen verbunden ist – beispielsweise Kinder in der Wachstumsphase oder Diabetiker sowie Patienten mit Shunt-Problemen. (322) Beide Subkollektive erhalten allerdings bereits in anderen Kategorien zahlreiche Bonus-Punkte. Dass der Vorstand die Bedürfnisse dieser Patienten nicht durch den Abbau der HU-Warteliste bagatellisieren wollte, beweist der Aufruf im Juni 1997, HU-Patienten auch aus inoffiziellen Zentren zu betreuen. (224) Fragwürdig muss allerdings die Richtlinie 1995 erscheinen, Patienten auf Lebenszeit von der HU-Liste zu entfernen, wenn ihr Zentrum ein ihnen zugeteiltes Organ ablehnte. Bestraft sollte hier zwar der verantwortungslose Arzt werden, doch das Opfer war letztlich der Patient. (vgl. Kapitel 8.1)

Der Allokationsfaktor Dringlichkeit fördert somit weder die Gerechtigkeit noch den Kollektivnutzen oder die Zentrumsinteressen.

Wartezeit:

Ließ sich bereits zu Beginn das Organaufkommen nicht auf die gleiche Weise steigern wie der Bedarf, wurde in den ersten Jahren der Zugang zur Warteliste über eine Verschärfung der Aufnahmekriterien reguliert. Heute scheinen diese „pseudomedizinischen Kontraindikationen“ (370) in höchstem Maße unzulässig, wenngleich fraglich ist, ob Jahre in nagender Ungewissheit auf der Warteliste leichter zu verkraften sind als die Gewissheit, unter den herrschenden Bedingungen keinen Zugang zu den Spenderorganen gewährt zu bekommen. (vgl. Kapitel 6.3.7 (295) Gehen wir bei der Nierenallokation prinzipiell von einem zweistufigen Selektionsprozess aus, an dessen Anfang die Voruntersuchung zur Aufnahme auf die Warteliste und an dessen Ende die Vergabe durch ein Computerprogramm steht, so sollte allerdings nicht die letztere den Flaschenhals bei der Zuteilung von Organen darstellen. Spätestens seit der Verabschiedung nationaler Transplantationsgesetze ist das Spektrum berücksichtigter Krankheitsbilder jedoch noch breiter geworden. Der demografische Wandel – verbunden mit der modernen Versorgung multimorbider Risikopatienten – hat indes neben der Erfolgsspirale der Transplantationsmedizin ganz erheblich zum überproportionalen Wachstum der Patientenlisten beigetragen – ein Problem das insbesondere die Gruppe lange wartender Patienten betrifft. (vgl. Kapitel 6.2.3, 6.2.4, 6.3.5) Einzig und alleine die Aussicht, durch einen umso größeren Pool potentieller Empfänger eine noch spezifischere Auswahl geeigneter Patienten vornehmen zu können, vermag die heute großzügigere Aufnahmepolitik zu verteidigen, und macht sie zu einem der wenigen Zustände, wo Gerechtigkeit und Effizienz in die gleiche Richtung weisen. Über lange Jahre wurde die Wartezeit innerhalb des EUROTRANSPLANT-Verbundes nur dann berücksichtigt, wenn mehrere Konkurrenten den gleichen Grad an Histokompatibilität aufwiesen (211), doch hat sie sich heute zunehmend emanzipiert. Hinsichtlich des Konfliktes zwischen Austausch und lokaler Vergabe kann sie situationsabhängig gleichwohl für die Versendung als auch die Verwendung der Spenderniere vor Ort als

Rechtfertigung dienen. Hatte ihr „first-in, first-out“-Prinzip zunächst utilitaristischen Ansprüchen über Jahrzehnte widerstrebt, so wird die Zukunft zeigen, wie schnell und in welchem Ausmaß die wissenschaftlichen Studienergebnisse aus Florida Eingang in die Allokationsalgorithmen finden werden. (82) Neben dem Losverfahren stellt sie das einzige Verteilungsprinzip dar, welches tatsächlich ohne Ansehen der Person allen primär Gleichberechtigten eine absolut gleiche Ausgangsposition erlaubt. Angesichts massiver Komplikationsrisiken scheint eine Dominanz der Wartezeit im Vergabeverfahren allerdings auch für die Zukunft kaum wünschenswert. Sowohl die Neudefinition der Wartezeit, aber auch schon deren Rückerstattung bei Retransplantationspatienten (322) beweisen, dass sich der Vorstand auch innerhalb des regulären Vergabeverfahrens – sowohl vor als auch nach Einführung von ETKAS und MPI - intensiv mit diesem Allokationskriterium auseinandersetzte. Nicht zuletzt die Anweisung Mitte der Neunziger Jahre, lange wartenden Patienten nach bestem Wissen Vorrang zu gewähren, zeugt dabei sowohl von der Bereitschaft aus gerechtigkeits-theoretischen Motiven systematisch Ausnahmen bei der Histokompatibilität zu machen als auch von einer zunehmenden Hilflosigkeit angesichts weiterhin wachsender Wartelisten. (57) (350)

Die Entwicklung des Faktors Wartezeit verdeutlicht ihre Bedeutung als Gegenpol zur Nutzenoptimierung. Kurz vor der Jahrtausendwende wurde sie jedoch zunehmend zugunsten anderer Allokationsfaktoren instrumentalisiert - beispielweise im Rahmen der Vermittlung von Wartezeitpunkten an ESP-Patienten oder Kinder - und trug infolgedessen erheblich zum Kollektivnutzen bei. Prinzipiell förderte sie den Austausch von Spendernieren ohne Rücksicht auf Zentrumsinteressen.

Balance:

Nur ein supranationales Austauschgleichgewicht versprach, die Verbundstabilität langfristig aufrechtzuerhalten. Sehr viel komplexer gestaltete sich dieses Problem allerdings auf Ebene der einzelnen Zentren eines Landes, deren differierende Spender-Empfänger-Raten unter identischen politischen Bedingungen auftraten. Auch hier war EUROTRANSPLANT auf den Zusammenhalt der Zentren angewiesen. Wie die Analyse des Kriteriums „Distanz“ (vgl. Kapitel 6.4.3) verdeutlicht, ergibt sich die Bedeutung des Allokationsfaktors „Balance“ somit weniger aus seiner direkten Relevanz für die Transplantatprognose als aus strategischer Notwendigkeit zugunsten aller Patienten. (66) Nichtsdestotrotz scheint es kritikwürdig, dass ein Allokationssystem primär gesundheitspolitische Strukturprobleme einzelner Mitgliedsländer lösen muss, bevor es sich seiner eigentlichen Aufgabe widmen kann. Ansonsten würden aber Patienten für die Wahl ihres Zentrums unweigerlich bestraft, weshalb EUROTRANSPLANT den illegitimen zentrumsspezifischen Ausgleich unter dem Druck der Behörden in Richtung einer patientenorientierten Vergabe mittlerweile im Vergabekriterium CIT versteckt hat. (271) Nichtsdestotrotz gilt es angesichts der latenten Gefahr eines lobbyistischen Einbruchs, an dieser Stelle besondere Vorsicht zu wahren. Um Chancenverluste einzelner Patienten zu vermeiden, wäre es gegebenenfalls angemessen, die Länge zentrumsspezifischer Wartelisten durch den überweisenden Arzt regulieren zu lassen. Auf diese Weise könnten darüber hinaus Zentren für ihre Bemühungen zur Organgewinnung belohnt und damit die Spendermeldungen insgesamt gesteigert werden. (197) Während auf supranationaler Ebene die Berücksichtigung einer Austauschbilanz wohl kaum umstritten ist, verstieß jedoch Mitte der Neunziger Jahre der Vorstand – wie bereits beim HU-Status – sowohl gegen Effizienz als auch Chancengleichheit, als er alle Patienten einzelner Zentren mit zu hoher Importrate vorübergehend von der Organvergabe ausschloss. Hingegen zeigen die mehrfach eiligen Modifikationen der Berechnungsgrundlage der Wartezeit auf nationaler Ebene – aber auch die Behandlung der ostdeutschen

Zentren als „Nation innerhalb von Deutschland“ -, wie sehr dieser Allokationsfaktor EUROTRANSPLANT seit jeher widerstrebt haben muss, denn die Knappheit der Ressourcen als politisches wie auch philosophisches Dilemma wird sich durch Umverteilungsprozesse alleine kaum lösen lassen. Bezeichnend ist in dieser Hinsicht sicherlich auch die Revision der Stellungnahme des Ethics Advisory Committee REC01.97 im neuen Jahrtausend (78) sowie die damit verbundene Absage an jegliche Besitzansprüche der Explantationszentren an entnommenen Organen.

Von Anfang an fielen der Zentrumsökonomie sowohl die Chancengleichheit als auch das Nutzendenken zum Opfer. Umso schmerzhafter waren für die Transplantationszentren daher die Umsetzung der nationalen Gesetzgebungen sowie die Umstellung auf das neue ETKAS zugunsten einer 100 % patientenorientierten Vergabe in den späten Neunziger Jahren. (160)

Distanz:

Als bald hatte sich zusätzlich zu den Advokaten der Gewebeverträglichkeit und den Verfechtern der Wartezeit ein Lager derer gebildet, die in zunehmendem Maße den Organaustausch unterliefen und die CIT für ihre Zwecke instrumentalisierten. Denn in Abhängigkeit von der Anzahl vor Ort durchgeführter Übertragungen stiegen nicht nur Motivation und Prestige. Auch die ökonomischen Interessen der Klinikverwaltung und die wissenschaftlichen Ambitionen der Beschäftigten wurden befriedigt. Sind nun Inzidenz, Prävalenz, Morbidität, Mortalität und Spendenbereitschaft in unterschiedlichen Regionen ungleich verteilt, so darf es dennoch nicht zur Aufgabe des zentralen grenzübergreifenden - dem Individuum verschriebenen – Allokationssystems werden, derartige Unterschiede innerhalb eines Landes auszugleichen. (197) Doch in Folge der postlegislativen Neudefinition der Vergabefaktoren „Distanz“ und „Balance“ wurden in eben dieser Absicht die wirtschaftlichen Interessen der peripheren Zentren dem „neuen“

Allokationsfaktor „kalten Ischämiezeit“ einverleibt - letztendlich um sie vor dem Zugriff der Behörden zu schützen. Nichtsdestotrotz hat dies direkt und indirekt den Interessen aller wartenden Patienten gedient. So hat die Berücksichtigung der CIT nicht zuletzt zur Nutzung marginaler Spenderorgane im Rahmen des überaus erfolgreichen ESP aber auch zur Standorterhaltung kleiner Zentren geführt. Dies mag zwar zunächst die Gleichbehandlung aller Patienten und damit die Chancengleichheit verringern, ihnen zukünftig jedoch eine reelle Chance auf ein verfügbares Transplantat sichern. Während demnach bereits von Anfang an Histokompatibilität und CIT miteinander kollidierten - wenngleich mit demselben utilitaristischen Anspruch der Prognoseverbesserung – blieb nur wenig Platz für gerechtigkeitstheoretische Überlegungen, abgesehen von einer langfristigen Stabilisierung der Verfahrensstrukturen. Die wissenschaftliche Relevanz der CIT ist dabei heute genauso fragwürdig wie die Objektivierbarkeit der Definition „Spenderregion“. Zudem ergaben Studien 1996, dass aufgrund nationaler Krankenhausleitlinien eine innerhalb der Niederlande verpflanzte Niere genauso lange konserviert werden muss, als wenn sie nach Belgien versandt würde. (401) Hätten die erheblichen Fortschritte der Konservierungsverfahren über die Jahre zwar eine Abschwächung des CIT-Kriteriums erlaubt, stieg stattdessen dessen Bedeutung unter Verwendung moderner Immunsuppressiva weiter an. (93) Dies zeugt – wie auch die Bereitschaft, diesen ursprünglich intrinsisch medizinischen Faktor schließlich sogar zur Verrechnung anderer Parameter heranzuziehen - nicht zuletzt von der Machtlosigkeit des Vorstands gegenüber lobbyistischen Kräften der Zentren.

Der Distanzfaktor hat letztlich somit zwei Gesichter. Einerseits trägt er - wenngleich heute wissenschaftlich umstritten - zur Optimierung der Organprognose bei. Andererseits kommt ihm in jüngster Zeit eine nicht zu unterschätzende Bedeutung als zentrisches Interessenkonglomerat zu. In Folge einer Stärkung dieser beiden Motive im Vergabeverfahren nimmt die Bedeutung der Gerechtigkeit grundsätzlich ab.

Kinder:

Mit breitem öffentlichem Intuitivkonsens wurde das Wohl der Kinder von Anfang an über die Bedürfnisse adulter Patienten gestellt - unabhängig von utilitaristischen oder gerechtigkeitsorientierten Motiven. Doch letztlich bildet dieses Vergabekriterium den logischen Gegenpol zum EUROTRANSPLANT Senior Programm. So bleibt unklar, weshalb in der Bevölkerung - aber auch in Fachkreisen - schon lange breite Akzeptanz herrscht, Kinder Erwachsenen bei der Vergabe vorzuziehen. Weshalb wehren wir uns so vehement gegen eine Rationierung bei den Alten, schrecken jedoch nicht davor zurück, die Grenze um Jahrzehnte nach vorne zu verschieben und bei sechzehn Jahren zu ziehen? Einzig und allein das Prinzip der Dringlichkeit scheint dabei ein schlüssiges Erklärungsmodell zu liefern. Das Bedürfnis, so viel Schaden wie möglich abzuwenden. (415) Nichtsdestotrotz bleibt ein undurchdringbares Konglomerat von Selbstlosigkeit und Instinktorder im Angesicht des hilflosen Nachwuchses zurück. Oder sind es etwa die Interessen des Kollektivs an der späteren Produktivität der Kinder?

Die Evolution der Allokationsrichtlinien für pädiatrische Patienten zeigt indes, dass ein zufrieden stellendes Vergabeverfahren letztlich - wenngleich mühsam und mit zahlreichen Opfern – auch über die trial & error-Methode zu erreichen ist. Während die meisten Richtlinien versuchten, den Spenderpool für dieses kleine Subkollektiv vor allem aus gerechtigkeitsorientierten Motiven zu erweitern, basiert die Zurücknahme des privilegierten Status im Zuge der Einführung des ETKAS auf utilitaristischen und gerechtigkeits-theoretischen Überlegungen zugunsten adulter Patienten. Weshalb von Anfang an der Faktor „Kinder“ in den Simulationsstudien vernachlässigt worden war, bleibt ungeklärt. (132) Eindrücklich zeigen hingegen die Auswirkungen der Wartezeitumstellung 2000, wie das Streben nach Gerechtigkeit gleichzeitig auch Opfer unter ehemals bevorzugten Minderheiten fordert.

Erneut verdeutlicht dieser Vergabeparameter, wie sehr die Zentrumsinteressen unter der Berücksichtigung bestimmter Subkollektive – in diesem Fall Kinder - leiden, sofern diese einen weiträumigen Austausch von Organen erfordern. Während bis in die frühen Neunziger Jahre die schlechte Organprognose zu dieser Zeit bevorzugter Kindern den Kollektivnutzen drastisch minderte, bewirkte deren Eingliederung in das reguläre Allokationsverfahren unter Gewährung von zusätzlichen Wartezeitpunkten und der effizienzorientierten Verdoppelung der HLA-Punktezahl eine gleichzeitige Stärkung von Nutzen- und Gerechtigkeitsstreben.

Alter:

War man anfangs noch aufgrund des zunehmenden Spendermangels vor allem auf der Suche nach einer Zielgruppe für marginale Spenderorgane, um den allgemeinen Empfängerpool zu entlasten, so gelang es letztlich, gleichzeitig älteren Menschen kürzere Wartezeiten zu garantieren. Und wollte man anfangs schlichtweg vermeiden, junge Organe an Empfänger zu vermitteln, deren Lebenserwartung weitaus geringer schien als die Funktionsfähigkeit der übertragenen Spendernieren, so gelang es EUROTRANSPLANT durch den Nachweis einer besseren Verträglichkeit altersidentischer Organe und eine Senkung der kalte Ischämiezeit durch die lokale Übertragung, eine verfassungsgemäß unzulässige interindividuelle Differenzierung zur Maximierung der kollektiven Funktionsjahre aller Transplantate vor Gesetz und Öffentlichkeit medizinisch zu rechtfertigen. Das ESP ist überdies eines der wenigen Beispiele, wie medizinische Notwendigkeiten das Bedürfnis normativer Entscheidungen abfangen und zugunsten aller Beteiligten in Form einer innovativen Allokationspolitik stillen konnten. So gelang es überaus eindrücklich, für den Vergabefaktor „Alter“ eine gleichzeitige Verschränkung utilitaristischer und gerechtigkeitsorientierter Motive herbeizuführen und die überaus sensible Abwägung zwischen alt und jung in medizinische Parameter zu pressen.

Dass EUROTRANSPLANT nun durch geschickte Punktekalkulationen deutschen Patienten auch weiterhin die Teilnahme am ESP ermöglichte, sollte den Gesetzgeber nachdenklich stimmen. So wirkt das verfassungsrechtliche Indifferenzprinzip hier tatsächlich hinderlich. Ein Festhalten an rein medizinischen Kriterien scheint ohnehin kaum mehr zeitgemäß. (253)

Komorbidität:

Die Berücksichtigung von Begleiterkrankungen im Rahmen der Nierenallokation gestaltet sich insbesondere bei der Betrachtung ethischer Aspekte problematisch. Zum einen hängt ihre Inzidenz nicht zuletzt von den labortechnischen Voraussetzungen und der klinischen Erfahrung der kooperierenden Zentren ab, zum anderen jedoch wurde in der Vergangenheit vielen Patienten mit Begleiterkrankungen der Zugang zu den Wartelisten verwehrt. In vielen Fällen liegt auch heute noch die endgültige Entscheidung über die Transplantation infizierter Gewebe alleine beim behandelnden Arzt. So dass selbst nach der Transplantationsgesetzgebung der Patient nicht vor ärztlicher Willkür, Sympathie, finanziellen Interessen und pseudomedizinischen Rationalisierungen geschützt ist. Jenseits aller rechtstheoretischen Überlegungen zur interindividuellen Nutzenabwägung hängt es jedoch nicht zuletzt vom Zustand des einzelnen Patienten ab, ob ihm ein infiziertes Organ zuzumuten ist. Eine blinde Gleichbehandlung aller Patienten wäre hier unverantwortlich, da mehr als bei allen anderen Parametern – die Dringlichkeit einmal ausgenommen – der körperlichen Verfassung des Patienten entscheidende Bedeutung zukommt, und nicht nur die Enthaltung der Ressource, sondern auch deren Erhalt eine Bedrohung für die Integrität des potentiellen Empfängers darstellen kann. Unweigerlich ginge die Wahrung des verfassungsrechtlichen Indifferenzprinzips bei dieser Konstellation mit einer Verletzung der ärztlichen Standespflichten - das Wohl und die Gesundheit zu fördern und den Schaden zu vermeiden – einher.

Während man es sich in den Anfangsjahren von EUROTRANSPLANT offenbar noch leisten konnte, einen großen Anteil minderwertige Organe zu verwerfen (342), sah sich der Vorstand mit wachsenden Wartelisten in Leiden schon bald gezwungen, auch die Verpflanzung infizierter Organen zuzulassen. Durch eine gezielte Auswahl infizierter Empfänger – nicht zuletzt durch gezielte patientenspezifische Profile ab Ende der Neunziger Jahre - versprach dies ohne Prognoseeinbußen, den Empfänger-Pool zu entlasten und gleichzeitig infizierte Patienten nicht länger auszuschließen. Entsprechend befriedigte EUROTRANSPLANT auf diese Weise sowohl die beiden großen Maximen Nutzen und Gerechtigkeit, berücksichtigte gleichzeitig aber auch die Bedürfnisse der peripheren Zentren, indem es die finale Entscheidung über die Verwendung der Organe in den Händen der Kliniker beließ. Letzteres allerdings führte gleichzeitig zu zentrums- wenn nicht sogar arzt-spezifischen systematischen Einbußen in der Chancengleichheit, denn nicht alle Ärzte vertrauen auf neueste wissenschaftliche Erkenntnisse in gleicher Weise wie auf ihre Erfahrung. (160) Umso fragwürdiger mag es erscheinen, dass bis heute standardisierte Aufnahme-richtlinien zur Warteliste fehlen.

8.3 Special tools:

8.3.1 AM & HIT

Neben dem regulären Vergabeverfahren operierten grundsätzlich noch zwei – nach der Jahrtausendwende mit dem ESP sogar drei – weitestgehend autonome Allokationssysteme. Sie sollten bestimmten benachteiligten Patientenkategorien eine bessere Ausgangsposition verschaffen, ohne bei der Empfängerauswahl das Indifferenzprinzip zu verletzen. Durch ihre Abkopplung vom ursprünglichen Auswahl-system unterlagen sie zudem einem weitaus geringeren Konkurrenzdruck. So lag ihr Anspruch von Anfang an neben der Nutzenmaximierung, vor allem in

einem gerechten Ausgleich der genetischen Lotterie. Beide – sowohl das von F. Claas in Leiden betreute Acceptable Mismatch Programm (12) als auch das von Heidelberg aus koordinierte HIT-Protocol unter der Leitung von G. Opelz - verfolgten über Jahrzehnte hinweg das gleiche Ziel, höchstimmunisierte Patienten innerhalb einer vertretbaren Zeit mit Spendernieren einer akzeptablen Prognose zu versorgen. Aller Parallelität zum Trotz ist ihre methodische Herangehensweise jedoch von Grund auf verschieden. Heute, nur wenige Jahre nach dem offiziellen Ausscheiden des HIT-Protokolls wissen wir, dass sich das von Anfang an viel versprechendere Konzept der Acceptable Mismatches letztendlich durchsetzen sollte. Beide Programme existieren seit Mitte der Achtziger Jahre. (6) Zur Zulassung eines Patienten erforderten sie zunächst einen verlässlichen PRA-Wert von über 85 % – das HIT-Programm zusätzlich ein Jahr bereits verstrichener Wartezeit. (180) Während HIT zeitweise auch Patienten aus Nachbarländern des EUROTRANSPLANT-Verbunds aufnahm – beispielsweise aus der Schweiz oder auch aus Tschechien – blieb das AM-Programm streng auf die Patienten von EUROTRANSPLANT beschränkt. (159) Die mögliche Teilnehmerzahl von HIT war nichtsdestotrotz aus logistischen Gründen begrenzt, denn eine Vergabe über das HIT-Programm erforderte – neben der Patiententypisierung – die kontinuierliche Kreuzung von Spenderlymphozyten mit Seren jedes potentiell kompatiblen Patienten. Auf diese Weise – so hoffte man – würde sich irgendwann eine negative Kreuzprobe ergeben, die sodann ein weiteres Mal im Spender - sowie schließlich vor Implantation im Empfängerzentrum - verifiziert werden musste. (159) Dem AM-Programm hingegen lag eine weitaus berechnendere Strategie zugrunde. Auf der Basis aktueller – später auch früherer Immunisierungsdaten - wurden in wochenlanger Vorarbeit jene Antigene spezifiziert, gegen welche der individuelle Patient - allen wissenschaftlichen Erkenntnissen zum Trotz – keine Antikörper gebildet hatte. Diese wurden als „acceptable mismatches“ bezeichnet und ergänzten im Auswahlverfahren den regulären HLA-Phänotyp des potentiellen Empfängers. (110) (181) (vgl. Kapitel 6.2.2, 6.2.4) Die eigentliche Auswahl beruhte auf einem softwaregesteuerten Abgleich der HLA-DR-Verträglichkeit und bis zu

vier akzeptablen HLA-AB-Mismatches, wobei die Prognosen erstaunlicherweise vergleichbar mit jenen nichtsensibilisierter Patienten waren. (112) (114) (185) (160) Eine einzige Bluttransfusion oder Schwangerschaft konnte die gesamte Detektionsarbeit jedoch zunichte machen. (109) (365) Auch die AM-Warteliste umfasste in der Regel 100 Patienten - jedoch ohne zeitliche Begrenzung –, während die Patienten für das HIT-Programm vierteljährlich neu nominiert werden mussten. (159) Beide Programme verlangten von den Zentren einen bedingungslosen Austausch geeigneter Nieren. Aufgrund der simultan zur Spendertypisierung durchgeführten Kreuzproben wurde ein HIT-Patient relativ früh erkannt, wohingegen die Auswahlliste für AM-Patienten erst erstellt werden konnte, wenn die Analyse der Gewebemerkmale des Spenders bereits vorlag, dann allerdings umso verlässlicher. Folglich zeigte das AM-Allokationsprogramm ein Transplantat-Überleben nach 12 Monaten von 96 %. Für HIT-Patienten lag dieses bei nur 82%, während eine reguläre Vergabe über das herkömmliche System zu 75 % führte. Durch die automatische Bevorzugung von AM- und HIT-Patienten verringerten sich für sie die Wartezeiten erheblich. Heute wird jedoch befürchtet, dass die AM-Strategie aufgrund des ausgeprägten HLA-Polymorphismus nicht für alle höchstsensibilisierten Patienten Mittel der Wahl sein könnte und möglicherweise bisher noch unerkannte Risiken birgt. Aufgrund der aufwendigen Laborarbeit vor der eigentlichen Spendermeldung wird im Gegensatz zum HIT-Programm grundsätzlich kostbare kalte Ischämiezeit eingespart. Eine Kosten-Nutzen-Analyse erscheint angesichts der deutlich differierenden Ansatzpunkte beider Konzepte jedoch kaum möglich. (159) Letztlich fiel es in die Verantwortung des Diensthabenden Immunologen in Leiden, zwischen zwei gleichermaßen geeigneten Patienten der beiden Programme zu entscheiden. Dabei war er instruiert, sich vornehmlich an den HLA-Spezifitäten und der verstrichenen Wartezeit zu orientieren. Doch auch das Alter sowie die zu erwartende Länge der kalten Ischämiezeit waren zulässige Auswahlkriterien. (178)

8.3.2 EUROTRANSPLANT Kidney Allocation System 1996 (ETKAS):

Am 11. März 1996 fand im Zuge der Einführung des neuen Informationssystems ENIS (vgl. Kapitel 7.4) und der damit einhergehenden Umstellung auf das neue EUROTRANSPLANT Kidney Allocation System (ETKAS) der finale Paradigmenwechsel hin zu einem 100 % patientenorientierten Vergabeverfahren statt. (160) (140) (155) Vier grundlegende Prinzipien waren hiermit verbunden: Eine Anpassung des Vergabeverfahrens an seltene HLA-Phänotypen und Homozygotität, eine strenge Orientierung am theoretisch möglichen Optimum der Gewebeverträglichkeit, eine Verminderung der durchschnittlichen und maximalen Wartezeit sowie eine vertretbare Austauschbilanz zwischen den Mitgliedsstaaten. (399) Die eigentliche Innovation stellt dabei der Wandel von einem hierarchischen Auswahlprogramm zu einem multifaktoriellen Summenscore dar, in welchen alle Vergabekriterien - zwar mit unterschiedlicher Gewichtung – doch nunmehr gleichberechtigt nebeneinander einfließen. (399) So war es nun prinzipiell möglich, dass Patienten Defizite in der einen Kategorie durch Vorteile in einer anderen ausgleichen. Neben der Gewebeverträglichkeit für die Hauptantigene HLA-ABDR berücksichtigte der XCOMB-Algorithmus Mismatch-Wahrscheinlichkeit (MPI), Wartezeit, kalte Ischämiezeit (CIT) bzw. Distanz vom Explantationszentrum sowie das nationale Austauschgleichgewicht. (186) Trotz individueller Gewichtung der zahlreichen Einzelkriterien sollte um der Prognosen Willen allerdings auch weiterhin der HLA-Faktor mit der höchsten singulär möglichen Punktzahl das Vergabeverfahren dominieren. Dem Distanzfaktor als mehrdimensionales Konglomerat verschiedenster Interessen kam die zweithöchste Punktzahl zu. Während nun die Parameter Wartezeit und Ländergleichgewicht jeweils die gleiche Höchstpunktzahl erreichten, ging die Mismatch Probability - das eigentliche Gerechtigkeitselement neben der Wartezeit – mit der geringsten Gewichtung in den Allokationsprozess ein. (399) Nichtsdestotrotz war es prinzipiell vorstellbar, dass eine Akkumulation der Punkte aller nicht immunologischen Parameter das Auswahlresultat entscheidend beeinflusste. (399) Vorangegangen waren im

Frühjahr und Sommer 1995 zahlreiche Simulationsstudien. (308) Innerhalb kürzester Zeit sollten nahezu alle Vorgaben erreicht werden, obwohl an den komplementären Programmen für „schwierige Patienten“ (HIT; AM; HU) mit ihrer obligaten Verpflichtung zum Nierenaustausch nichts geändert worden war. (401)

8.3.3 Match Prognostic Index (MPI):

Als Ende der Achtziger Jahre effizientere immunsuppressive Strategien schließlich auch Transplantationen mit vermeintlich schlechterer Prognose erlaubten, begann J. Thorogood mit ihren Arbeiten zum Match Prognostic Index (MPI). Zunächst war sein Einsatz für 1990 geplant, sollte jedoch erst am 11. März 1996 im Zuge der Einführung des neuen Informationssystems ENIS (vgl. Kapitel 7.4) und der damit einhergehenden Umstellung auf das neue EUROTRANSPLANT Kidney Allocation System (ETKAS) erfolgen. (155) Von jenem Zeitpunkt an war es den externen Ärzten in den peripheren Zentren aber auch den Duty Officers in der Zentrale in Leiden möglich, den relativen individuellen qualitativen Wert eines gegebenen Spenderorgans für jeden einzelnen Patienten abzuschätzen. Hierzu wurde auf der Basis von umfangreichen Datenbanken die statistische Wahrscheinlichkeit extrapoliert - in Zahlenwerten zwischen 1 und 10 -, innerhalb einer gegebenen Zeitspanne ein Transplantat mit zuvor genau spezifizierten Eigenschaften zu erhalten. Für Patienten mit häufigen Gewebemerkmale konnten hierdurch mit gutem Gewissen mäßig kompatible Nieren abgelehnt werden, wohingegen diese im Falle von Patienten mit allgemein schlechten Chancen umgehen transplantiert wurden, um sehr langen Wartezeiten zu vermeiden. Überdies war nun eine relative Vorhersage der Überlebenszeit für jedes verfügbare Organ - in Zahlenwerten von 0 – 1,6 – möglich. (390) Beide Wahrscheinlichkeiten galt es allerdings mit Vorsicht zu interpretieren, denn obgleich die zugrunde liegenden Parameter in multivariaten Analysen einen signifikanten Einfluss auf das Transplantatüberleben bewiesen hatten, handelte es sich nichtsdestotrotz einzig und alleine um

statistische Aussagen. Dieses innovative "Matchability-Konzept" – integriert in das multifaktorielle XCOMB-System von T. Wujciak und G. Opelz – schuf auf überzeugende Weise eine Union von utilitaristischen und gerechtigkeitstheoretischen Prinzipien. Bis heute hat es alle Erwartungen erfüllt und revolutionierte innerhalb nur weniger Monate das Allokationsgeschehen insbesondere zugunsten lange wartender Patienten. Je mehr potentielle Einflussfaktoren dabei verrechnet wurden, umso aussichtsreicher ließ sich eine Akkumulation schlecht zu vermittelnder Patienten am Fuß der Wartelisten vermeiden. Heute umfasst das Spektrum relevanter Parameter die Häufigkeit des patientenspezifischen ABO- sowie HLA-ABDR-Phänotyps in der Bevölkerung, die Länge der Warteliste, die Frequenz der Organspende und die verwendeten Allokationsregeln, fakultativ zudem acceptable mismatches, Homozygotie sowie den Immunisierungsstatus in %PRA. (390) (399)

8.3.4 Zentrumsspezifische und patientenspezifische Profile:

Mit der Einführung patientenspezifischer Profile im März 1998 wurde ein weiterer entscheidender Schritt getan, den gesamten Entscheidungsprozess einerseits zu individualisieren und andererseits seine Geschwindigkeit und Effizienz zu optimieren. (154) So erlauben diese individuell modifizierbaren Suchraster heute neben den obligatorischen Angaben zur Gewebeverträglichkeit zusätzlich die Spezifizierung einer Vielzahl von Ausschlussparametern für jeden einzelnen Patienten – darunter Mindestanforderungen an die Histokompatibilität, Mindest- und Höchstalter akzeptabler Organe sowie Begleiterkrankungen. (179) Darüber hinaus ermöglichen sie eine Anpassung des Auswahlprozesses an zentrumsspezifische Minimal Kriterien und damit an die klinische Erfahrung und die Ansprüche der peripheren Ärzte. (310) (151)

8.4 Evolutiver Gesamtkomplex

Stand in den vorhergehenden Kapiteln vor allem die detaillierte chronologische Evolution der einzelnen, die Nierenallokation prägenden Faktoren im Mittelpunkt, so soll nun die dynamische Struktur der Vergabealgorithmen in einem kumulativen Kontext beleuchtet werden. Aufgrund der Komplexität und Vielzahl interagierender und interferierender Einzelelemente wird es allerdings kaum möglich sein, unanfechtbare Kausalitäten abzuleiten, oder eindeutige Rückschlüsse auf die initiierenden Ereignisse, Personen und wissenschaftliche Entdeckungen vorzunehmen. Es wäre naiv zu glauben, ausschließlich exogene Faktoren – wie beispielsweise die Einführung eines neuen Transplantationsgesetzes oder eines überarbeiteten Vergabeschlüssels – bestimmten das Allokationsgeschehen. Auch endogene Einflüsse können in ganz gravierendem Ausmaß Einfluss auf die Allokationspolitik nehmen und damit eine Veränderung vermeintlich gültiger algorithmischer Systeme erfordern. In der Transplantationsmedizin sind dies insbesondere quantitative und qualitative Verschiebungen der Wartelistenpopulation. Anstatt nochmals alle alterarischen Feinheiten in ihrer Bedeutung zu erläutern, soll dieses Kapitel einen Gesamteindruck des normativen Strukturwandels und seiner zugrunde liegenden Prinzipien vermitteln. So scheint es sinnvoll, zunächst die Chronologie der Allokationssysteme grob in eine Ära vor dem 11. März 1996 und jene danach zu untergliedern. Die Zäsur Mitte der Neunziger Jahre bietet sich aus zwei Gründen an. Zum einen politisch, zum anderen alloktionstechnisch. So ermöglichte erst die Umstellung auf das Betriebssystem ENIS 1996 die Einführung des neuen EUROTRANSPLANT Kidney Allokation Systems (ETKAS). Die damit verbundenen Änderungen dürfen zweifelsohne als Antwort auf den zunehmenden Druck aus Politik, Medien und Öffentlichkeit in Richtung Transparenz, Objektivität und Gerechtigkeit verstanden werden. Das Schlüsselement stellte hierbei der multifaktorielle Algorithmus dar und bildete letztlich das entscheidende Fundament für eine moderne Vergabepaxis. Zuvor waren ausschließlich hierarchische Verteilungsprogramme

verwendet worden, welche nichtimmunologische Allokationsfaktoren wie Wartezeit oder kalte Ischämiezeit nur dann berücksichtigen, wenn mehrere gleichgradig kompatible Patienten innerhalb derselben Dringlichkeitsgruppe miteinander konkurrierten. Diese strenge Orientierung an der Gewebeverträglichkeit hatte bereits in den Siebziger Jahren zur Akkumulation bestimmter, der kollektivistischen Nutzenoptimierung im Wege stehender Patientenuntergruppen auf der Warteliste geführt. Ihren Bedürfnissen gerecht zu werden, sollte in den folgenden Jahrzehnten die noch junge Organaustauschorganisation vor eine besondere Herausforderung stellen. Über die Allokationsmechanismen der ersten zehn bis zwölf Jahre, welche – allen folgenden Variationen zum Trotz – als experimentelle Phase bezeichnet werden können, liegen nur wenig konkrete Daten vor. Erst ab 1979 lassen sich auf der Basis der EUROTRANSPLANT Newsletters die Modifikationen der Verteilungsalgorithmen im Jahresrhythmus eindeutig nachvollziehen (23). Dies mag einerseits daran liegen, dass in den Anfangsjahren nur ein kleiner, wenngleich stetig wachsender Expertenkreis am Transplantationsgeschehen beteiligt war und sich auf andere Weise austauschte, zum anderen aber auch an der über lange Zeit ausgeprägten Autonomie der kooperierenden Zentren. So dauerte es rund ein Jahrzehnt, bis man sich in Leiden schließlich dazu durchrang, über Empfehlungen hinausgehende Vorgaben für den ärztlichen Entscheidungsprozess zu veröffentlichen. Schließlich besaßen erste Studien zu diesem frühen Zeitpunkt aufgrund der bis dato relativ kleinen Patientenkollektive kaum statistische Aussagekraft, und die Gefahr war groß, durch allzu strenge Vorgaben die freiwillige Zusammenarbeit der peripheren Zentren zu gefährden. (123) (338) (339)

Eine Ausrichtung der Gliederung an den groben informationstechnologischen Voraussetzungen führt indes zu einer weiteren Unterteilung der drei Jahrzehnte von der Gründung im Herbst 1967 bis zum Frühjahr 1996. Die erste Phase reichte bis in das Jahr 1976, als im Januar mit dem EUROTRANSPLANT Waiting List System (EWL) erstmals auf eine automatisierte Verarbeitung der Wartelisten

umgestellt wurde. (280) Die darauf folgende zweite Periode endete erst 1989 – wiederum im Januar mit der Umstellung auf das PIONEER-System, welches schließlich Mitte der Neunziger Jahre durch das ENIS (EUROTRANSPLANT Network Information Systeme) abgelöst wurde.

Inwieweit ging nun tatsächlich mit diesen technischen Fortschritten auch eine in zunehmendem Maße an den Interessen aller Patienten ausgerichtete komplexe Realisierung ethisch multidimensionaler Allokationsverfahren einher? Waren diese möglicherweise zuvor einzig und allein aufgrund kapazitärer Restriktionen nicht umgesetzt worden? Angesichts der mangelhaften Dokumentation bis zum Jahr 1979 müssen wir uns hierbei weitestgehend auf die Aussagen von G.G. Persijn – verlassen. (vgl. Material und Methodik) In einem persönlichen Brief bestätigte er im Sommer 2003, dass letztendlich bis 1996 – also in allen drei Perioden – die Spendernieren prinzipiell nach der besten Gewebeverträglichkeit für MHC-Klasse I vergeben worden waren. (318) (vgl. Kapitel 6.2.2) In vielen Fällen trafen die Ärzte in den peripheren Zentren die Allokationsentscheidungen jedoch eigenmächtig. Andere Quellen besagen wiederum, dass bereits in der ersten Phase eine spezielle Vergabeliste für Kinder, Höchstimmunisierte und akut gefährdete Patienten existierte. (160) So dokumentiert das EUROTRANSPLANT Newsletter ab 1974 erstmals Bestrebungen, die Ausgangsposition für höchstimmunisierte Patienten darüber hinaus verbundweit zu verbessern. (365) Zweifelsohne dominierten nichtsdestotrotz die Hauptantigene HLA-A, -B zu dieser Zeit die Entscheidungsprozesse. Mit wachsender Kenntnis um die spezifischen klinischen Konsequenzen der Unverträglichkeit einzelner HLA-Merkmale wurden sie jedoch ab den frühen Achtziger Jahren durch die Oberflächenmoleküle der MHC-Klasse II in den Hintergrund gedrängt. (23) So verglich das MATCH-Programm primär diesen Locus zwischen Spender und potentielltem Empfänger. Im Falle einer Unverträglichkeit auf dieser Ebene mussten die Patienten zunächst von den folgenden Abgleichen zurücktreten. Erst wenn sich kein HLA-DR-identischer oder kompatibler Patient fand, wurden sie zur nächsten Stufe zugelassen – dem HLA-B-

Locus – und schließlich zum HLA-A-Locus. (279) Wenngleich heute ähnlich verfahren wird, so doch unter Berücksichtigung gerechtigkeits-theoretischer Überlegungen – nicht zuletzt durch Verrechnung mit der Mismatch-Probability (MPI). Damals hingegen wurde hauptsächlich auf zwei Arten versucht, das starre Selektionsraster zu durchbrechen. Einerseits durch die offizielle Definition zahlreicher Dringlichkeitskategorien, die eine Bevorzugung benachteiligter Patienten zuließen. Andererseits war keines der peripheren Zentren tatsächlich dazu verpflichtet – wenngleich doch angehalten - sich an die Vorgaben und Empfehlungen der Leidener Zentrale zu halten. Wird heute nun gerne von einem seit 1996 – entsprechend der gesetzlichen Vorschriften der Mitgliedsländer – 100 % patientenorientiertem Verfahren gesprochen, so handelte es sich damals um ein 50 % patientenorientiertes und 50 % zentrumsorientiertes System, das jegliche Sanktionsgewalt vermisste. (155) (160) Einzig die Richtlinien zum obligaten Austausch von Spendernieren für bestimmte Spender-Empfänger-Kombinationen sowie Mindestkriterien für die lokale Verpflanzung durften schon zu dieser Zeit als verbindlich betrachtet werden und wurden erstmal im Frühjahr 1981 veröffentlicht. (26) Zwei Jahre später begünstigten sie bereits full-house-Kombinationen, höchstimmunisierte und höchstdringliche Patienten. (320) Wenngleich das MATCH-Programm mittlerweile in der Lage war, durch Transformationsvorgänge eine artifizielle Kompatibilität zur Versorgung von Patienten mit atypischen und seltenen Gewebemerkmale herzustellen, galt aber auch weiterhin – allen Erfolgen von Ciclosporin A zum Trotz - eine strenge Ausrichtung an der bestmöglichen Gewebeverträglichkeit. (37) (279) 1985 wurde das offizielle Allokationsprogramm dennoch für homozygote Patienten durch HOMSIE erweitert. (34) (vgl. Kapitel 6.2.3) Zudem suchte das MATCH-Programm zu dieser Zeit gezielt nach pädiatrischen Empfängern. (276) Infolgedessen war die Anzahl hyperimmunisierter Patienten auf den Wartelisten weiter angestiegen, wobei insbesondere die Dominanz des HLA-DR-Locus im Auswahlverfahren zu ganz und gar inakzeptablen Wartezeiten führte. (347) (243) Nicht zuletzt aufgrund wachsender Konkurrenz zwischen den peripheren Zentren um die wenigen Spenderorgane

wurde das Vergabeverfahren – von einzelnen gerechtigkeitsorientierten Richtlinien abgesehen - auch weiterhin vornehmlich nutzenmaximierend modifiziert. 1987 versprach man sich hingegen von einem Ausgleich der Dysbalance zwischen den Zentren eine höhere Bereitschaft, Spenderorgane zu gewinnen und geeignete Transplantate auszutauschen. Die im Herbst eingeführte Reserveregel zugunsten lokaler Transplantationen war vor diesem Hintergrund zwar kontraproduktiv, ermöglichte aber eine kürzere kalte Ischämiezeit und versprach damit wiederum eine höhere Effizienz. (46) (267) Dennoch bemüht um eine Ausgewogenheit zwischen Nutzenmaximierung und Gerechtigkeit begann J. Thorogood im Frühjahr 1988 Studien zum späteren Prognostic Index. Indes war beschlossen worden, Retransplantations-Patienten – entgegen der herkömmlichen Praxis – ihre präoperative Wartezeit anzuerkennen, sofern die Abstoßung der Spenderniere innerhalb eines Jahres aufgetreten war. (322) Für höchstimmunisierte Patienten waren mittlerweile zwei autonome Vergabeprogramme geschaffen worden – das HIT-Trial unter G. Opelz und das AM-Protokoll unter F. Claas. Zudem verfügte man endlich über die labortechnischen Voraussetzungen, zwischen Alloantikörpern und Autoantikörpern zu unterscheiden. (111) Zeigte sich nun – entgegen der früheren Vergabephilosophie – offensichtlich auch die Bereitschaft, „schwierige Patienten“ mit potentiell schlechteren Prognosen zu versorgen, so distanzierte sich der Vorstand in Leiden zunehmend von einem an der Dringlichkeit orientierten Verfahren. (322) Waren bereits die Zulassungszahlen für HU-Patienten stark beschnitten worden, galt zugleich eine Ablehnung von HU-Transplantaten aufgrund von Histokompatibilitätsgründen mittlerweile als obsolet, um dem Missbrauch des high-urgency Status zukünftig vorzubeugen. Kinder allerdings erfuhren Ende der Achtziger Jahre eine zunehmende Bevorzugung.

Die große Anzahl Modifikationen in den Jahren 1987, 1988 und 1989 lässt sich letztlich auf drei Ursachen zurückführen: Zum einen konnte zu dieser Zeit bereits bequem auf die in Deutschland entwickelten und etablierten Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft für Organtransplantation von 1986 zurückgegriffen werden.

Zum anderen bot sich dies angesichts der mit zunehmendem Missverhältnis zwischen Spenderzahlen und Länge der Wartelisten einhergehenden Konflikte auch durchaus an – schließlich drängten die konkurrenzbedingten Differenzen zwischen den Zentren schon seit Jahren auf eine Standardisierung der Allokationsrichtlinien. Letztlich war es jedoch die Einführung eines neuen Computer-Systems, welche die entscheidenden informationstechnologischen Voraussetzungen für derart komplexe Auswahlprozesse schuf. (123) - Kapazitäten, die in den frühen Neunziger Jahren eine weitere Diversifizierung der Allokationsverfahren ermöglichen sollten. – allerdings stellt sich in Anbetracht der unklaren chronologischen Verhältnisse die Frage, ob nicht etwa eine Überlastung des vorhergehenden EDV-Systems aufgrund wachsender Bedürfnisse einer Vielzahl von Neuerungen die Entwicklung des PIONEER unerlässlich gemacht hatte, so dass wir letztlich von einem selbst verstärkenden Moment ausgehen können. (123) In diesem Sinne hätten die zahlreichen Vergaberichtlinien letztendlich ein neues Betriebssystem erfordert, welches wiederum eine ganze Menge neuer, aufwendiger Regeln provoziert hatte. An die daraufhin zunehmenden Austauschaktivitäten wurde indes die Hoffnung geknüpft, endlich wieder eine Balance zwischen den Mitgliedsländern herstellen zu können. Zum Januar 1991 kamen die Zentren aus der früheren DDR hinzu - wodurch erstmals die Anzahl wartender Patienten auf über 10.000 stieg. (127) Im Herbst 1992 begann EUROTRANSPLANT, Anweisungen für den Umgang mit mikrobiologisch bedenklichen Transplantaten herauszugeben, was sowohl eine Liberalisierung der Vergabepolitik gegenüber infizierten Empfängern als auch den ersten Schritt zur Erschließung marginaler Spenderorgane darstellte. (303) Zwei Probleme machten jedoch eine Runderneuerung des damaligen Nieren-Allokations-Systems immer notwendiger. (350) Zum einen war die Anzahl der Patienten mit unerträglich langen Wartezeiten – damals schon 10 % der Warteliste - weiter angestiegen. (306) Zum anderen sorgte das zunehmende Ungleichgewicht zwischen Import- und Exportraten auf allen Ebenen für Unmut. (350) (132) So wies der Vorstand mittlerweile seine Mitarbeiter sogar an, selbständig nach bestem Wissen

„schwierigen Patienten“ Vorrang im Allokationsverfahren zu gewähren. (57) (350) Immer wieder waren im Laufe der Jahre - angesichts neuester wissenschaftlicher Erkenntnisse und Dysproportionalitäten auf den Wartelisten - Modifikationen und Ergänzungen der Allokationsalgorithmen vorgenommen worden. Eine trial&error-Strategie, die letztlich zu einem gewagten, unübersichtlichen – von J.J. van Rood bereits 1994 als „byzantinischen Palast“ bezeichneten (352) - Konstrukt voll normativer Verschnörkelungen führte.

Ziel des neuen Vergabesystem ETKAS sollte es daraufhin sein, systematisch die Frequenz HLA-identischer und kompatibler Kombinationen zu erhöhen, das Austauschungleichgewicht zu korrigieren sowie gezielt der heterogenen Gruppe „schwieriger Patienten“ zu helfen. (132) Entsprechend wurden 1995 zahlreiche Simulationsläufe des multifaktoriellen Wujciak-Opelz-XCOMB-Algorithmus durchgeführt. (222) In deren Folge versprach man sich insbesondere vom Mismatch Probability Index eine neue Dimension der Gerechtigkeit. (vgl. Kapitel 8.3) Fortan sollte ein Summenscore aus mehreren verschiedenen Vergabekriterien die Allokation vornehmen und ermöglichte endlich eine wechselseitige Kompensation von Einzelmerkmalen. (399) Die zuvor vom regulären Vergabeprogramm abgekoppelten Vermittlungsprogramme blieben allerdings weiterhin erhalten. (310) So hielt die Leidener Führung auch in den folgenden Jahren an einem obligaten Austausch geeigneter Spendernieren für full-house-Patienten, akut lebensgefährdete Patienten sowie Höchstimmunisierte fest. Kindern wurde allerdings ihr bisheriger Vorrang bei der Organvergabe genommen, was in den folgenden Jahren mehrmalige Nachbesserungen erforderte. Ansonsten hielten sich notwendige Korrekturen in Grenzen. Am 15. März 1997 wurde HU-Patienten schließlich ihr privilegierter Status bei der Organvergabe genommen. (152) Ebenfalls verlor zu dieser Zeit der Balance-Faktor an Gewicht, als die zulässige Zieldifferenz von + 10 Nieren zwischen den einzelnen Mitgliedsstaaten erreicht war. Diese frühe Zurücknahme veranschaulicht, wie sehr sich EUROTRANSPLANT in dieser Phase um eine patientenorientierte

Allokationspolitik bemühte. (152)(153) Entsprechend erhielten 1998 auch erstmals HIV-Patienten offiziell Zugang zu den Wartelisten. Diese Haltung ist zugleich Hintergrund der durchaus umstrittenen Neudefinition der Wartezeit zum 5. April 2000. (240) (161) (198) (316) Bereits ein Jahr zuvor - am 1. Januar 1999 – hatte die Testphase zum EUROTRANSPLANT Senior Programm begonnen, (313) (156) woraufhin sich bis zum Sommer der Anteil älterer Patienten auf der Warteliste aber auch die CIT ihrer Transplantate erheblich reduzierte. (135) In Folge der nationalen Transplantationsgesetze sah sich EUROTRANSPLANT jedoch schon bald genötigt, seine evidenzbasierten Allokationskriterien und insbesondere deren Berechnungsschemata erneut zu überarbeiten. Allerdings gaben nicht alle Mitgliedsstaaten vergleichbare Einschränkungen vor. So dass nun plötzlich im Rahmen des supranationalen ETKAS eine aufwendige länderspezifische Punkteverteilung notwendig wurde. (406) So legitimierte das bundesdeutsche Transplantationsgesetz beispielsweise neben den Kategorien „Erwachsene“ und „Kinder“ keine weitere Differenzierung in Altersgruppen und verbot damit das erfolgreiche ESP. (165) Folglich war der Jahrtausendwechsel geprägt von zahlreichen Konflikten mit den deutschen Behörden. (162) Währenddessen kämpfte EUROTRANSPLANT zunehmend mit dem Transplantationstourismus. (57) (162) 2002 endete schließlich das HIT-Protokoll. (RKAC 03.01), woraufhin die meisten HI-Patienten in das AM-Programm übernommen wurden. Um Verzögerungen bei der Fertigstellung des neuen ENIS-Wartelisten-Moduls zu vermeiden, bat der Vorstand sodann im Herbst 2003 alle Advisory Committees, bis 2005 von weiteren Modifikationen der bestehenden Allokationsrichtlinien abzusehen. (RCSWG02.03)

Wie bereits Ende der Achtziger Jahre hatten entsprechend auch Mitte der Neunziger Jahre neue technische Möglichkeiten zu zahlreichen Modifikationen der bestehenden Richtlinien, aber auch zu Neuerungen – beispielsweise zu patientenspezifischen Profilen geführt. (179) Nicht zuletzt der wachsende legislative Einfluss der Mitgliedsländer sowie die Furcht vor einer Bürokratisierung

trugen in nicht unerheblichem Maße zur Vorwegnahme vieler später gesetzlich geforderter Änderungen bei. (270) (331) Ende der Neunziger Jahre galt die EUROTRANSPLANT International Foundation infolge der offiziellen Anerkennung durch die Regierungen der Mitgliedsstaaten nun nicht länger nur als medizinische Vermittlungsinstitution zwischen den Bedürfnissen verschiedener Patienten sowie einzelnen Individuen und dem Kollektiv, sondern auch politisch als Moderator zwischen den Ansprüchen der nationalen Behörden einerseits und der peripheren Zentren andererseits. Dabei galt es, die traditionelle Vergabephilosophie fortwährend im Lichte des wissenschaftlichen Fortschritts zu evaluieren und gegebenenfalls angemessen zu reagieren. Steht Eurotransplant durch die Multidimensionalität des neuen Algorithmus nun ein erstaunlich leistungsfähiges und flexibles Vergabesystem zur Verfügung, so begnügte man sich in Leiden seit der Jahrtausendwende zunächst damit, auf Inhomogenitäten der Wartelisten sowie gesetzliche Vorgaben zu reagieren. Alle Interessen befriedigen zu wollen, hatte sich schließlich in der Praxis schon früh als illusorisches Unterfangen erwiesen. Inwieweit diese pragmatische Vorgehensweise nun tatsächlich langfristig zu einem gleichermaßen effizienten und fairen Vergabeverfahren führen wird, sei dahingestellt. Die oftmals kritisierte Tatsache, dass bestimmte Vergabeleitlinien eher aus pragmatischen als aus moraltheoretischen Gründen eingeführt wurden, sprechen nicht grundsätzlich gegen sie, solange eine gewisse Kohärenz mit normativen Prinzipien gewahrt bleibt. Ohnehin kann zumeist im überaus komplexen Entscheidungsgeschehen nicht zwischen richtig und falsch differenziert werden, sondern allenfalls zwischen Zweckmäßigkeit und Unangemessenheit. (2) Angesichts der großen Anzahl an Richtlinien mag es schwer fallen, einen Gesamteindruck vom Allokationsgeschehen der letzten drei Jahrzehnte zu bekommen. Der aktuelle Vergabealgorithmus sowie die beiden Diagramme zur Gewichtung der Allokationsfaktoren vor und nach der Umsetzung des bundesdeutschen Transplantationsgesetzes mögen die Übersicht erleichtern. So scheint es EUROTRANSPLANT tatsächlich gelungen zu sein, seine utilitaristischen Ziele konsequent weiterzuverfolgen, gleichzeitig aber in

zunehmendem Maße – insbesondere kurz vor der Jahrtausendwende im Einklang mit den gesetzlichen Bestimmungen der Mitgliedsstaaten – Transparenz und Objektivität und damit die Chancengleichheit durchzusetzen. (75) Trotz zahlreicher Zugeständnisse an die peripheren Zentren nahm die Berücksichtigung ihrer Interessen kontinuierlich ab, wohingegen der „Dringlichkeits“-Faktor bis heute nahezu unangetastet geblieben ist. (214) (369)

8.5 Vergabealgorithmus 2003

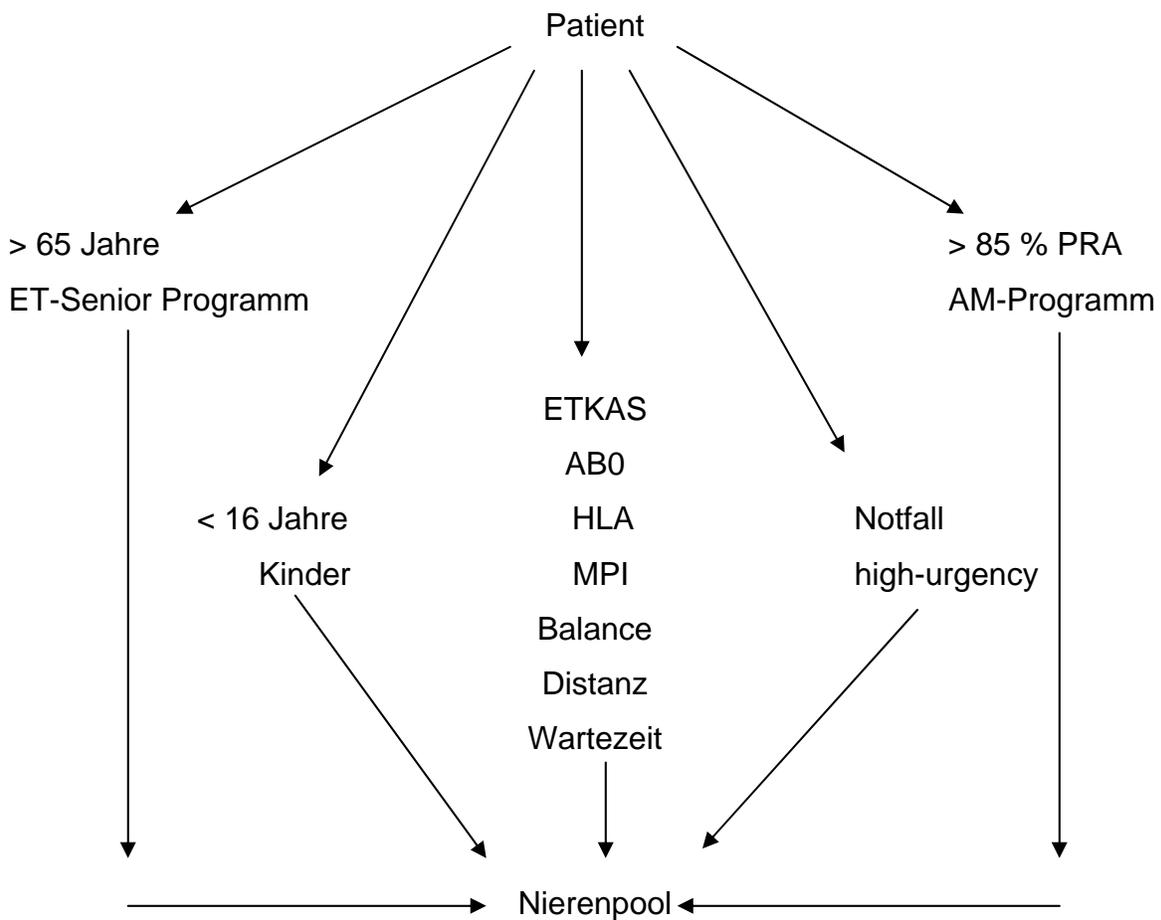
8.5.1 Erläuterung

Jeder auf die Warteliste zugelassene Patient muss bei EUROTRANSPLANT registriert sein, um vom Allokationsverfahren für Spendernieren berücksichtigt zu werden. Das folgende Flussdiagramm soll erleichtern, die zugrunde liegenden, ineinander greifenden Vergabealgorithmen zu durchschauen. So gibt es einerseits das offizielle EUROTRANSPLANT Kidney Allocation System, welches seit 1996 auf den sechs Vergabeparametern ABO-Kompatibilität, HLA-Kompatibilität, Mismatch Probability (MPP), Distanz, supranationales Austauschgleichgewicht sowie der Wartezeit beruht. Andererseits wurden zusätzliche Programme für spezielle Patientenkollektive dem regulären Vergabeverfahren übergeordnet. Dabei handelt es sich um das AM-Projekt für höchstsensibilisierte Patienten sowie das EUROTRANSPLANT-Senior-Programm (ESP) ab dem 65. Lebensjahr. Außerdem existieren gewisse Ausnahmeregelungen – wie beispielsweise die High-Urgency-Liste für akut gefährdete Patienten - oder aber die Verpflichtung, HLA-identische Nieren auszutauschen.

Jeder Patient unter 65 Jahren wird primär über das ETKAS vermittelt. Weist sein Serum eine Alloantikörper-Reaktivität von mehr als 85 % PRA auf, und erfüllt er zudem alle anderen Voraussetzungen zur Aufnahme in das AM-Programm, so kann er auch über diesen Weg eine geeignete Niere erhalten. Ist er hingegen in akuter Lebensgefahr, so verschafft ihm der High-Urgency-Status zusätzliche

Punkte im Rahmen des regulären ETKAS. Ist der besagte Patient jedoch in einer guten Verfassung und nicht immunisiert, so steht ihm ausschließlich das offizielle Vermittlungsverfahren ETKAS-Verfahren offen. Dies trifft selbst dann zu, wenn er unter 16 Jahren ist. In diesem Fall erhält er zusätzliche Wartezeit-Punkte. Sobald er aber das 65. Lebensjahr überschritten hat, erhält er die Chance auf das Organ eines mindestens ebenfalls 65 Jahre alten lokalen Spenders. (vgl. Kapitel VI)

8.5.2 Flussdiagramm zur Nierenallokation bei EUROTRANSPLANT 2003:



8.6 Fazit & Future:

8.6.1 Schlußfolgerung:

Im Laufe der Jahre haben sich drei, wenn nicht sogar vier die Vergabep Praxis dominierenden Schlüsselfaktoren herauskristallisiert. Neben den bereits ausführlich beleuchteten moralphilosophischen Basisprinzipien der Nutzen- und Gerechtigkeitstheorien (vgl. Kapitel 5.2, 5.3) – sowie der solidarischen Dringlichkeit – zeigte dabei insbesondere das Motiv-Pärchen Organaustausch versus lokale Verpflanzung eine ungeahnte Eigendynamik. Ihre Multidimensionalität addierte die Ebenen wirtschaftlich-existentieller Interessen von Zentren und Ärzten sowie die legislativen Zielsetzungen und Grenzen der nationalen Gesundheitssysteme zu den Bedürfnissen des Individuums und den Ansprüchen des Kollektivs. (160)

Oftmals sah man sich demzufolge in Leiden gezwungen, Modifikationen vorzunehmen, die zwar keinen akuten Einfluss auf die Patientenversorgung zeigten, jedoch versprachen, die über viele Jahre freiwillige Zusammenarbeit der Zentren zu stabilisieren und damit trotz vermeintlicher Orientierung an ökonomischen Interessen indirekt den Bedürfnissen aller potentiellen Empfänger zu dienen. Später hingegen rechtfertigte immer wieder die Furcht vor staatlichen Übergriffen auf die institutionellen Strukturen von EUROTRANSPLANT einzelne – für die peripheren Zentren oftmals unbequeme – Änderungen. Kurz vor der Jahrtausendwende begannen schließlich die nationalen Behörden eigene Richtlinien vorzugeben, welche nicht selten mit dem herkömmlichen Vergabeverfahren kollidierten. All dies hat letztlich zu einer breiten Diversifizierung des Vergabeverfahrens geführt, so dass sich die Realisierung spezifischer Ziele bereits früh nur noch durch die Abkopplung spezieller Programme – beispielsweise das HIT-Programm - vom regulären Allokationsalgorithmus erreichen ließ – nicht zuletzt um das verfassungsgemäße Indifferenzprinzip zumindest innerhalb dieser Subkollektive zu wahren. Vor diesem Hintergrund lässt sich letztlich der auffallend heterogene – wenig evolutionäre – Charakter der

Vergabealgorithmen verstehen. (352) Selbst die singulären Allokationskriterien - von welchen die Gewebeverträglichkeit die Entscheidungsprozesse von Anfang an dominierte – lassen sich heute kaum noch eindeutig nur einer einzigen Maximen zuordnen. So regiert weiterhin das trial&error-Prinzip als methodologische Grundlage, wenngleich es durch die Einführung von Computersimulationen Mitte der Neunziger Jahre auf die virtuelle Ebene verschoben wurde. „Whereas in earlier times the allocation algorithms and their adjustments were made by common sense, intuition and scientific progress, nowadays one advocates the use of computer simulation studies, which are more capable of predicting the outcome of a particular system and/or proposed change.” (160: S. 124) Dies ermöglicht für die Zukunft eine vorherige Abstimmung der Parameter ohne reale Opfer zu fordern. Nach einer frühen proaktiven Pioneerphase im Streben nach wissenschaftlicher Evidenz herrscht nun - auf der Basis etablierter Verfahren und einer stabilen Verbundstruktur - eine eher abwartende, die Entwicklung der Wartelisten überwachende Reaktivität. Zu komplex scheinen auch heute noch die populationsgenetischen und gesundheitspolitischen Mechanismen, als dass gezielt im Sinne gerechtigkeitstheoretischer Überlegungen eingegriffen werden könnte. Doch Pragmatismus und realistische Kompromissbereitschaft im Vorstand von EUROTRANSPLANT haben gezeigt, dass manchmal suboptimale Ansätze unter mangelhaften Bedingungen zu akzeptableren Ergebnissen führen, als eine lähmende Suche nach der perfekten Novellierung. (244) Denn „.. in real world, we are likely to need rationing, and no rationing possibilities are likely to be happily accepted. Nonetheless, it is important to compare different unhappy, unpleasant solutions with each other, and not simply to compare the unpleasant with the ideal.” (106: S. 91) Schließlich werden sich vererbte zwischenmenschliche Ungleichheiten auch in Zukunft kaum zur Zufriedenheit aller ausgleichen lassen. So sollten sich vielmehr Ärzte darum bemühen, ihre Patienten rechtzeitig über genetische Polymorphismen und deren Auswirkungen auf die Wartezeit aufzuklären. Denn genauso wenig wie durch digitale Modellanalysen ein normativer Diskurs ersetzt werden kann, wird der Match Prognostic Index alleine

durch Umverteilungsprozesse das Grundproblem des Spendermangels lösen. Zwar hilft das multifaktorielle Eurotransplant Kidney Allocation System mittlerweile, diesen Mangel zumindest gerechter zu verwalten, doch werden potentielle Empfänger nur dann bereitwillig auf ihr Transplantat warten, wenn sie auf eine transparente und objektive Allokationspolitik vertrauen können. Ansonsten ist es nur eine Frage der Zeit, bis sich marktwirtschaftliche Kräfte der Organvermittlung legal oder illegal bemächtigen werden, um eigenständig einen entsprechenden Ausgleich zu schaffen. An sich wäre es Aufgabe des Gesetzgebers, nachzuweisen, dass „die für anhaltende Knappheitsbedingungen ausgewählte Verteilungsordnung dem Gebot der grundrechtsspezifischen Chancengleichheit entspricht.“ (216) Doch auch in Zukunft werden Grenzbereiche der Transplantationsmedizin nicht von den Gesetzen erfasst werden. Umso wichtiger erscheint daher – nicht zuletzt um der Spendebereitschaft Willen - eine Harmonisierung mit den Moralvorstellungen der Bevölkerung. (379) Deshalb werden Ärzte weiterhin - als Moderatoren zwischen Staat und Individuum - eine Balance zwischen Schutzpflichten und Bürgerrechten, zwischen Kollektivverantwortung und Patientenfürsorge finden müssen. Das Leistungsvermögen einer modernen Organaustauschorganisation wie der EUROTRANSPLANT International Foundation wird sich dabei in der Bereitstellung adäquater – an gesetzlichen Vorgaben, gesellschaftlichen Bedürfnissen und wissenschaftlichen Erkenntnissen ausgerichteter – Allokationsalgorithmen erweisen. Rechtlich gesehen ist es allerdings von entscheidender Bedeutung, nicht nur bei den Allokationskriterien für Gerechtigkeit zu sorgen, sondern auch die besonders manipulationsanfällige Indikationsstellungspraxis nach bestem Wissen auf höherer Ebene zu standardisieren, um den Arzt von seinem Rollenkonflikt zu entlasten. (283) Denn „es gibt keine moralisch neutralen, rein „medizinischen“ Selektionskriterien, mit deren Hilfe man es vermeiden könnte, im Prozess der Patientenauswahl oder bei der Festlegung von Verteilungsregeln ethische und rechtliche Urteile treffen zu müssen“, (213: S. 87) gibt es nach internationalem Konsens nun einmal nicht.

Politik, Wissenschaft und Technik haben demnach auf ganz unterschiedliche Weise Einfluss auf die Allokationsstrategien der supranationalen Organaustauschorganisation EUROTRANSPLANT genommen. Mit zunehmender Reliabilität der Laborverfahren bestätigten sich die traditionellen immungenetischen Vergabeprinzipien und gewannen gleichzeitig an Gerechtigkeit. Indes ermöglichten wachsende Erkenntnisse über die Natur von Abstoßungsreaktionen, die Wartezeiten zuvor vernachlässigter Subkollektive durch spezielle Auswahlprogramme und moderne Immunsuppressiva konsequent zu senken. Fortschritte in der Datenverarbeitung wiederum vereinfachten und beschleunigten den aufwendigen Transfer sensibler Daten und ermöglichten eine Diversifizierung der Allokationskriterien (123) (399) in folgender zeitlicher Reihenfolge: HLA, Dringlichkeit, Kinder, Immunisierung, Homozygotie, Komorbidität, Distanz, Wartezeit, Balance, Alter. Dies fördert seither insbesondere die Berücksichtigung von Minderheiten im Empfängerpool. Heute liegen die 1-Jahres-Überlebensraten von Nierentransplantaten bei rund 90 % und damit höher als für jedes andere Organ. (160) Somit ist es dem Vorstand in Leiden offenbar gelungen, neben der Integration neuer Mitgliedsstaaten auch seine Vergabekonzepte fortwährend zu evaluieren und flexibel an neue Entwicklungen und Bedingungen anzupassen. Das Grundproblem der Verwaltung eines Mangels ist allerdings dasselbe geblieben.

8.6.2 Ausblicke in die Zukunft:

Mit zunehmendem Organmangel wird eine gerechte Allokation immer schwieriger. Prinzipiell gibt es nur zwei Möglichkeiten dem zunehmenden Mangel an Spenderorganen zu begegnen: durch Steigerung des Angebots oder durch Drosselung des Bedarfs. Eine Drosselung des Bedarfs scheint spätestens seit Verabschiedung des bundesdeutschen Transplantationsgesetzes nicht länger zulässig. So finden wir die Transplantationsmedizin zu Beginn des neuen

Jahrtausends in einer höchst prekären Lage. Allen Anstrengungen zum Trotz hat sich die Schere zwischen wartenden Patienten und verfügbaren Spenderorganen in den vergangenen Jahrzehnten weiter aufgetan. Immerhin haben verbesserte chirurgischen Techniken und Konservierungsmethoden sowie Fortschritte bei den Typisierungsverfahren und der elektronischen Datenverarbeitung die Qualität der Transplantate ungemein verbessert, so dass heute zurecht davon ausgegangen werden darf, dass eine maximale Zahl explantierter Organe tatsächlich auch übertragen wird. Zahllose Versuche in der Vergangenheit, die Verfügbarkeit der Transplantate zu steigern - sei es durch Vergütung der Spendermeldung, eine gezielte Schulung des Pflegepersonals, Öffentlichkeitsarbeit und nicht zuletzt durch die Verwendung von Transplantaten marginaler Qualität (z.B. NHBDs; MODs - (123) (344) (412) (354) haben jedoch bis heute nicht zu den erhofften Erfolgen geführt. Ob es sich dabei nur um Altlasten handelt, wird die Zukunft zeigen. So wird es zunächst einmal auch in Zukunft von entscheidender Bedeutung sein, sowohl prä- als auch postoperativ die Qualität der Transplantate zu optimieren. (396) Dazu gehört nicht zuletzt eine angemessene Aufklärung der Patienten. Ohne eine gezielte Schulung des Fach- und Pflegepersonals – insbesondere auch in kleinen, peripheren Krankenhäusern - wird es kaum gelingen, die absolute Zahl verfügbarer Transplantate zu steigern, doch müssen wahrscheinlich zusätzliche finanzielle Anreize geboten werden. (21) (168) (253) (364) In nicht unerheblichem Maße hängt dabei die Spendenbereitschaft vom Gerechtigkeitsempfinden und dem Verständnis der Allokationspraxis ab. (123) Doch wenngleich die effektive Summe aller Einzelstrategien eine Besserung der Situation auf den Wartelisten in Aussicht stellt, so gelten mittlerweile die Hoffnungen der Fachkreise ganz anderen Konzepten: Neben Strategien zur ESRD-Prophylaxe (230) handelte es sich dabei vor allem um Konzepte zur alternativen Gewinnung von Spendernieren. Insbesondere Kinder profitieren heute zunehmend von Lebendspenden, wenngleich die gesetzlichen Vorgaben recht restriktiv gefasst sind (375), um der umstrittenen Option des Organhandels vorzubeugen. (249) Doch existiert dieser schon längst nicht mehr nur in

Entwicklungs- und Schwellenländern. (288) Zu reizvoll und selbstverstärkend sind die Mechanismen der freien Marktwirtschaft, als dass sich Patienten vom Transplantationstourismus abschrecken ließen. Wo Nachfrage besteht, werden sich in absehbarer Zeit auch Anbieter finden lassen. (123) Zwar steht der Organhandel derzeit noch unter Strafe (§ 17 Abs. 1 i.V.m. § 18 Abs. 1 TPG), doch nicht umsonst werden in Fachkreisen schon heute Legalisierungsmodelle diskutiert. Nur durch staatliche Subventionierungen – so die Befürworter – erscheint es vorstellbar, ihn langfristig unter der Schirmherrschaft und Kontrolle der Behörden lenken und nicht zuletzt vor dem schrankenlosen Marktgeschehen schützen zu können. (375) Das Club-Modell nach Kliemt, aber auch die im Ausland bereits zulässige erweiterte cross-over-Spende stellen weitere kontroverse Lösungsmodelle dar. (253) Weitaus weniger umstritten, wenngleich ethisch gleichermaßen polyvalent ist das Konzept der Xenotransplantation – an sich ein schon seit gut hundert Jahren beforschtes Feld, denn mit der Übertragung von Tierorganen nahm die Transplantationsmedizin ihren Ursprung. (286) Wenngleich die technischen Voraussetzungen und Erfahrungen heute weitaus umfangreicher sind als Ende des 19. Jahrhunderts, so scheitern die Forscher des 21. Jahrhunderts letztlich an den gleichen immungenetischen Barrieren wie ihre Pioniere. Auch heute noch stellt die Gewebeverträglichkeit zwischen Tier und Mensch das größte Hindernis dar. Eng damit verknüpft ist aber auch die Furcht, Zoonosen auf einen immunsupprimierten Empfängerorganismus zu übertragen. (69) (70) So eignen sich Schweine aus zahlreichen Gründen als Spendertiere am besten, insbesondere da bis heute weder Sensibilisierungen noch die Übertragung von Erkrankungen auf den Menschen bekannt wurden, obgleich sie seit Jahrtausenden mit dem Menschen zusammenleben. Zudem sind Haltung und Pflege gut erforscht - selbst unter relativ anspruchslosen Bedingungen weisen diese Haussäuger bei vergleichsweise kurzer Tragezeit relative hohe Wurfzahlen auf – und ihre Verwendung als Nutztiere ist gesellschaftlich etabliert. Schon vor Jahren wurden Herzklappen, Nervenzellen sowie porkine Haut erfolgreich auf den Menschen übertragen. (324) Doch die zeitliche Dimension möglicher

Konsequenzen ist weitgehend unerforscht, wenngleich ein jedes Spenderorgan von Geburt an überwacht werden kann. Inwiefern ist es überhaupt zu verantworten, artfremde Zellkomplexe auf einen Menschen zu übertragen? Sind Tiere einzig Mittel zum Zweck? Millionen sterben jährlich, um als Nahrung, Kleidung oder als Modelle in der kosmetischen, pharmazeutisch-medizinischen und militärischen Forschung zu dienen. Wenngleich Fortschritte der Gentechnik heute bereits „low sugar“-Schweine und „knock-out“-Mäuse erschaffen haben, werden wir auf die Zucht patientenindividualisierter, histokompatibler Spendertiere noch warten müssen. Trotz hoher Forschungsetats der Pharmaindustrie entsprechen die Funktionsraten heute in etwa jenen für menschliche Allotransplantate in den Fünfziger Jahren. (324) Ähnlich futuristisch mögen Projekte anmuten, die sich mit dem Konzept des Tissue-Engineerings befassen. Wenngleich mit europäischen Forschungsgeldern hochsubventioniert werden diese Konzepte ebenfalls - zumindest für so hochkomplexe anatomische Mikrostrukturen wie Nierenglomeruli – vorerst ihren experimentellen Charakter behalten. So bleibt den wartenden Patienten und ihren Familien auf absehbare Zeit nur die Hoffnung in ihre Mitmenschen. Doch ist es überhaupt rechtlich vertretbar, potentielle Organquellen – beispielsweise einen Spendermarkt - nicht zu erschließen, mit der Begründung die Menschen vor ihrer eigenen Unzulänglichkeit schützen zu wollen? Darf der Staat durch eine derart paternalistische Gesetzgebung überhaupt Patienten lebensnotwendige Ressourcen vorenthalten, mit der Begründung die Menschenwürde wahren zu wollen? (375) Provoziert er dadurch nicht, dass seine Bürger selbständig nach Lösungswegen suchen – sei es durch multiple Registrierung, Transplantationstourismus, Organhandel oder Suizid? Zweifelsohne werden auch in Zukunft die medizinethischen Debatten kaum an Aktualität und Attraktivität einbüßen. Schon ist absehbar, dass in den Industriestaaten die Finanzierbarkeit moderner medizinischer Leistungen bald an ihre Grenzen stößt. So wird sich die Allokationsdebatte letztlich von Mangelressourcen – wie Spenderorganen – unaufhaltsam auf das gesamte Versorgungssystem ausweiten. (294) (207) (241) (106)

Manche Kritiker stellen schon heute die Frage, ob nicht im Hinblick der Bioethik-Debatten unsere ethischen Traditionen grundsätzlich versagen. (254) (379)

9. Zusammenfassung:

Blicken wir zurück auf die Geschichte der Nierenallokation, stellen wir von Anfang an eine strenge Orientierung am zu erwartenden Nutzen fest. Schließlich bestand in den ersten experimentellen Jahren die Aufgabe vornehmlich darin, die noch junge Therapieoption in den klinischen Alltag zu integrieren. Aus mehreren Gründen gestaltete es sich daher unerlässlich, zunächst einmal die Organvergabe auf statistisch messbare Erfolge auszurichten. Zum einen galt es, die Skepsis auf Seiten der Fachkollegen zu durchbrechen, zum anderen musste ein Fundament gesellschaftlicher Akzeptanz geschaffen werden. So war EUROTRANSPLANT in hohem Maße abhängig von der Kooperation möglichst vieler Zentren, insbesondere aber auch von der Spendenbereitschaft der Bevölkerung. Beide konnten nur durch Vertrauen gewonnen werden, welches wiederum harte wissenschaftliche Evidenz voraussetzte. (123) Bis Mitte der Siebziger Jahre bestand daher die Notwendigkeit, in großem Umfang optimale Ergebnisse zu erzielen. Maßstab für den effektiven Nutzen konnte hierbei nur die Maximierung der Funktionszeit jedes individuellen Transplantates sowie die kollektive Überlebenszeit sein. Die eigentliche Schwierigkeit des EUROTRANSPLANT-Gründers J.J. van Rood lag jedoch in der unweigerlich doppelten Beweisführung. Einerseits galt es, das kaum fünfzehn Jahre alte, noch wenig erhärtete Konzept der Nierentransplantation wissenschaftlich zu festigen, gleichzeitig aber die Effizienz der eigenen immungenetischen Allokationsphilosophie zu belegen. So stand viel auf dem Spiel – nicht nur für J.J. van Rood, sondern für die gesamte Disziplin. Sollte sich sein Konzept der molekularen Zusammenhänge einer Gewebeabstoßung als mechanistische Fehlinterpretation herausstellen, war dies nicht nur als persönlicher Misserfolg, sondern als Rückschlag für die gesamte Transplantationsmedizin zu werten. Zu kostbar war daher jeder Tag, jede Woche, jeder Monat statistisch gewonnener Transplantatfunktion, als dass jemand auf die Idee gekommen wäre, nach den Gerechtigkeitstheoretischen Grundlagen der Nierenvergabe zu fragen. Erst als infolge erster Publikationen - nicht zuletzt nach

dem wegweisenden Treffen der International Transplantation Society 1970 in Den Haag - die Zahl kooperativer Fachkollegen sprunghaft anstieg, durfte erwartet werden, dass sich EUROTRANSPLANT auch auf andere ethische Dimensionen als den Utilitarismus besann. Wenngleich zögerlich, so begann in Leiden entsprechend Anfang der Siebziger Jahre - mit der besonderen Berücksichtigung niereninsuffizienter Kindern sowie der Bevorzugung klinisch dringender Fälle - die Erschließung weiterer Allokationskriterien. Zwei große Hindernisse unterschiedlicher Natur schränkten derartige normative Vorstöße jedoch zunächst ein. Zum einen fehlten über Jahrzehnte hinweg die informationstechnologischen Voraussetzungen, um entsprechend komplexe integrative Vergabealgorithmen zu realisieren, zum anderen sollte sich der große Respekt vor der Histokompatibilität als prägendes konservatives Element bei der Entwicklung der Allokationsprogramme von EUROTRANSPLANT erweisen. Schon bald nach dem wissenschaftlichen Durchbruch standen die Mitarbeiter machtlos einer wachsenden Disproportionalität zwischen der Länge der Warteliste und der Menge verfügbarer Spenderorgane gegenüber. Diese frühe Konfrontation mit der Knappheit ihrer kostbaren Ressource mag entscheidend zum Festhalten an den etablierten utilitaristischen Verfahrensstrukturen beigetragen haben. Mit zunehmendem Erfolg gewann auch das Spannungsfeld, in welchem sich EUROTRANSPLANT bewegte, zunehmend an Stärke. Schließlich standen sich Effizienz und Gerechtigkeit bei der Verwaltung dieses Mangels schon damals geradezu diametral gegenüber. Entsprechend nahe lag es zu versuchen, die wenigen Organe einem maximalen Nutzen zuzuführen, um schlichtweg das Beste aus der dramatischen Situation zu machen. Und dieses Optimum wurde damals primär nutzenkollektivistisch definiert. Abstriche in der Gewebeverträglichkeit waren daher obsolet. Erst Anfang der Achtziger Jahre wurde man in Leiden der Patienten gewahr, die bereits seit Jahren auf der Warteliste akkumulierten. EUROTRANSPLANT entwickelte daraufhin gleich mehrere Strategien, ihnen unabhängig vom regulären Vergabeverfahren zu helfen. Neben HOMSIE und HIT, ist das Acceptable Mismatch Programm für höchstimmunisierte Patienten davon

bis heute das erfolgreichste. Spätestens von diesem Zeitpunkt an kam es zu einer zunehmenden Sensibilisierung gegenüber den Bedürfnissen der lange wartenden - später auch als „schwierig“ titulierten - Patienten. Angesichts der wachsenden Konkurrenz um die immer knapper werdenden Spendernieren – sowohl zwischen potentiellen Empfängern als auch zwischen den peripheren Zentren – musste sich EUROTRANSPLANT schließlich von seiner dezentralisierten Vergabestrategie distanzieren. Diese hatte den behandelnden Ärzten über viele Jahre hinweg ein hohes Maß an Entscheidungsautonomie zugebilligt. So sah sich der Vorstand schließlich gezwungen, konkrete Verfahrensrichtlinien zu etablieren. Den modernen Möglichkeiten der Informationstechnologie kam hierbei eine entscheidende Rolle zu. Nur mit ihrer Hilfe – beispielsweise dem Betriebssystem PIONEER - gelang es, die Vergabeprogramme in einer Weise zu gestalten, die auch weiterhin die Bedürfnisse und damit die Bereitschaft der externen Kliniker wahrte, mit der Zentrale zusammenzuarbeiten. Die hiermit einhergehende zunehmende Komplexität darf jedoch nicht darüber hinwegtäuschen, dass nach wie vor die Gewebeverträglichkeit nahezu alle Entscheidungsprozesse dominierte. Einzig die akut lebensgefährdeten Patienten erhielten weitgehend unabhängig von der Histokompatibilität ein Spenderorgan. Alle anderen Patienten hingegen waren dem hierarchischen Selektionssystem unterworfen, welches in hohem Maße unflexibel die einzelnen MHC-Spezifitäten der drei Hauptantigene HLA-DR, -B und HLA-A potentieller Spender-Empfängerkombinationen gegeneinander abglich. (vgl. Kapitel 6.2.2, 6.2.3, 7.4) Schon bald drohte diese starre Strategie aufgrund des Widerwillens zahlreicher Transplantationszentren die Integrität der gesamten Austauschstruktur zu gefährden, so dass EUROTRANSPLANT – entgegen allen wissenschaftlichen Überzeugungen – im Schein moderner Immunsuppressiva schließlich keine andere Wahl blieb, als zahlreiche Zugeständnisse zugunsten einer extensiven lokalen Verpflanzungen zu machen, um das Fortbestehen des Austauschverbundes und damit das Schicksal Tausender Patienten auf den Wartelisten zu gewährleisten. (123) Dieser strategische Rahmen wurde allerdings nach und nach durch weitere Bestimmungen ergänzt, um wenigstens den

obligaten Organaustausch für bestimmte Härtefälle – beispielsweise immunisierte Patienten - gezielt zu regulieren. So traten zu diesem Zeitpunkt nicht länger nur gerechtigkeitstheoretische Überlegungen in Konkurrenz zu den utilitaristischen Prinzipien sondern auch die wirtschaftlichen Interessen der einzelnen Zentren. Dies führte in den Jahren 1987 bis 1989 zu einer steigenden Zahl von Verstößen gegen die EUROTRANSPLANT Richtlinien, welche in Folge immer weiter modifiziert wurden. Von Beginn der Neunziger Jahre an versuchten die Regierungen der Mitgliedsländer in zunehmendem Maße, Einfluss auf die Allokationsprogramme zu nehmen. Angesichts überproportional wachsender Wartelisten schien die Wachsamkeit der Behörden verständlich, da mittlerweile auch die Medien auf die erschreckenden Zustände aufmerksam geworden waren. Wollte man das Vertrauen der Bevölkerung und damit die Zukunft der Transplantationsmedizin nicht riskieren, so galt es nun, konkrete Schritte gegen all jene einzuleiten, die den Zielen einer effizienten, transparenten und gerechten Allokationspolitik im Wege standen. Denn über Sanktionsgewalt hatte EUROTRANSPLANT bis dato nie verfügt. So waren über Jahrzehnte die Allokationsrichtlinien an sich nur Empfehlungen gewesen. Die Regierungen - neben den Krankenversicherungen die Finanziere der nationalen Gesundheitssysteme – interessierte zudem, was mit ihren Geldern geschah, denn offensichtlich war es der Organaustauschorganisation über Jahrzehnte nicht gelungen, den Organmangel in den Griff zu bekommen. (407) Am 11. März 1996 implementierte EUROTRANSPLANT daraufhin einen neuen Vergabealgorithmus. Zwar versprach dieser zunächst keinen Zuwachs an Spenderorganen, doch zumindest konnte man sich im holländischen Leiden nun sicher sein, bei der Vergabe der knappen Ressource so viele Allokationsparameter – und damit gleichzeitig auch Minderheiten – wie nie zuvor zu berücksichtigen. Ein Punktesummen-Score auf der Basis des multifaktoriellen XCOMB-Algorithmus von T. Wuiciak stellte hierzu das entscheidende Instrument dar. Endlich wurde es möglich, ein breites Spektrum differierender Kriterien – HLA, MPI, CIT, Wartezeit, Austauschgleichgewicht, PRA, Homozygotie - simultan in den Auswahlprozess

einfließen zu lassen. Das Herzstück bildete dabei der Prognose-Index von J. Thorogood. Wenngleich er nur eine geringe Gewichtung erfuhr, so ermöglichte er doch, für jeden individuellen Patienten den statistischen Wert eines gegebenen Transplantates abzuschätzen. Das eigentlich Revolutionäre daran war, dass sich hierdurch die Allokationsentscheidung ganz im Sinne des verfassungsrechtlichen Indifferenzprinzips letztlich vom Patienten löste, und nur noch der Wert des Spenderorgans für den einzelnen Empfänger über die Vergabe entschied. Die Gegenüberstellung und Verrechnung des individuellen HLA-Phänotyps mit der Frequenz seiner Antigene in der Bevölkerung führte nun endlich zu einer systematisch gerichteten Ungleichbehandlung Ungleicher - und damit zu einer faireren Ausgangsposition aller. Bis in das neue Jahrtausend wurde konsequent eine Vielzahl weiterer gerechtigkeitsorientierter Leitlinien eingeführt. Nicht zuletzt die Verabschiedung nationaler Transplantationsgesetze hat letztlich zu deren Durchsetzung erheblich beigetragen, wenngleich die deutschen Weisungen mehrmals massiv mit der herkömmlichen Verfahrenspraxis kollidierten. Auch in Zukunft wird es jedoch kaum möglich sein, Effizienzstreben und Gerechtigkeit zu vereinen, genauso wenig, wie wir in der Lage sein werden, einem Mangel zum Trotz die Ansprüche aller zu befriedigen. Inwieweit nun EUROTRANSPLANT wirklich alle Optionen ausgeschöpft hat, in seine Allokationssysteme nach bestem Wissen beide Maximen ausgewogen einfließen zu lassen, ist schwer einzuschätzen. Am Ende dieser Analyse bleibt allerdings der Eindruck bestehen, dass in der Leidener Zentrale tatsächlich eine fortwährende Evaluation aller signifikanten Parameter stattgefunden hat, mit dem Ziel das Vergabeverfahren kontinuierlich zu verbessern. Auf eine frühe experimentelle Phase bis Anfang der Achtziger Jahre folgte ein konzeptionell aktives Jahrzehnt, in welchem die entscheidenden labortechnischen Voraussetzungen und Programme zur Versorgung höchstimmunisierter Patienten entwickelt und eingesetzt wurden. Eine sich Mitte der Neunziger Jahre entwickelnde, vornehmlich auf Computersimulationen gestützte proaktive Periode mündete schließlich in die bis heute währende Zeit reaktiver Zurückhaltung, mit wiederholten

gerechtigkeitsorientierten Vorstößen unter Aufsicht und Auftrag der Behörden. Über die gesamte Zeit zeigte sich ein starkes Bemühen um wissenschaftliche Evidenz. Während die Dringlichkeit aufgrund flächendeckender Versorgung mit Dialyseplätzen immer mehr an Bedeutung verlor, gewannen die wirtschaftlichen Interessen der Transplantationszentren durch Fortschritte in der Immunsuppression eine zunehmende Berücksichtigung auf die Allokation. Von den vier hypothetischen Einflussfaktoren Politik, IT-Entwicklungen, Immunsuppression und Konservierungsverfahren haben letztere sicherlich den geringsten Einfluss auf die Transplantatvergabe ausgeübt, die Prognosen allerdings ungemein verbessert. Ob alternative Organquellen in Zukunft Wartelisten und Allokationssysteme verzichtbar machen werden, muss offen bleiben. Bis dahin jedoch gilt es, neue Lösungsmodelle auf interdisziplinärer Ebene zu diskutieren und sorgsam Sicherheit gegen Risiko, Erfolgchancen gegen Notwendigkeit sowie Zweckmäßigkeit gegen Angemessenheit abzuwägen.

Derzeit warten über 11.900 Menschen auf eine Spenderniere. 25 % davon dürfen damit rechnen, innerhalb des nächsten Jahres transplantiert zu werden. (85)

10. Anhang:

Verzeichnis verwendeter Abkürzungen

AK:	Antikörper
AM:	Acceptable Mismatch Project
APC:	antigene presenting cells
BÄK:	Bundesärztekammer
BSE:	bovine spongiforme Enzephalopathie
BTR:	Belgian Transplant Council
CAPD:	Dialyse
CCITT:	International Telegraph and Telephone Committee
CIT:	cold ischemic time; kalte Ischämiezeit
CMV:	Zytomegalie-Virus
CO:	Status: combined organ
CSWG:	Computer Service Working Group
CYA:	Ciclosporin A
DSO:	Deutsche Stiftung Organtransplantation
DTG:	Deutsche Transplantationsgesellschaft
DTT:	di-thio-threitol
EC:	Ethics Committee
EC-Solution:	Euro-Collins Konservierungslösung
EDHEP:	Eurotransplant Donor Hospital Education Program
EFI:	European Federation of Immunogenetics
EIF:	European Immunized File
ENIS:	Eurotransplant Network Information System
EPT:	external proficiency testing
ETRL:	Eurotransplant Reference Laboratory
ESOT:	European Society for Organ Transplantation
ESP:	Eurotransplant Senior Program
ESRD:	end stage renal disease
ET:	Eurotransplant
ETKAC:	Eurotransplant Kidney Advisory Committee
ETI:	Eurotransplant International Foundation
ETIS:	Eurotransplant Information System
ETTAC:	Eurotransplant Tissue Advisory Committee
EWL:	Eurotransplant Waiting List System
HBV:	Hepatitis B Virus
HBc-Ig:	Antikörper gegen das core-Protein des HBV
HBsAg:	Antigen der Oberfläche des HBV
HCV:	Hepatitis C Virus
HHV8:	Humaner Herpes Virus 8
HI:	highly immunized

HIT:	Highly Immunized Trial
HIV:	Human immuno-deficiency virus
HLA:	Human Leukocyte Antigene
HTK-Solution:	Histidin-Tryptophan-Ketoglutarat-Lösung
HTLV:	humanes T-lymphotropes Virus
HU:	high urgent
Ig:	Immunglobulin
IT:	Informationstechnologie
KfH:	Kuratorium für Heimdialyse und Nierentransplantation
LAV:	Lymphadenopathie-asoziiertes Virus
LIA:	logical identical antigens
MHC:	Major Histocompatibility Complex (Klassen I, II)
MMP:	Mismatch Probability Index
MPI:	Match Prognostic Index
NHBD:	non heart beating donors
NHS:	National Health Service
NIMA:	non-maternal antigen
NIPA:	non-paternal antigen
NTS:	Dutch Transplant Foundation
PCR:	Polymerase chain reaction
PIONEER:	Primary Information Offering Network Extending Eurotransplant Research
PRA:	panel reactive antigens
PTT:	Postgesellschaft
QALYs:	quality adjusted life years
RFLP	Restriktions-Fragment-Längen-Polymorphismus
RKAC:	recommendation of the Kidney Advisory Committee
REC:	recommendation of the Ethics Committee
RTTAC:	recommendation of the Tissue Advisory Committee
TIS:	Transportation Information System
TPG:	Transplantationsgesetz
UCLA:	University of California in Los Angeles
UNOS:	United Network for Organ Sharing
UW-Solution:	University-of-Wisconsin-Konservierungslösung
WHO:	World Health Organization

Geschichte & Ethik der Verteilungsverfahren von Nierentransplantaten durch EUROTRANSPLANT

Literaturverzeichnis

- (1) Abel, R. 1986. Transplantation administrator: liaison between doctor and administration. EUROTRANSPLANT-Newsletter 26, 11 – 14
- (2) Ach, J.S., Marckmann, G. 2000. Todesbegriff und Hirntod-Kriterium – Einführung. In: Ethik in der Medizin – Ein Reader
- (3) AKO/Arbeitskreis Organspende (o. J.) Organspende – eine gemeinsame Aufgabe. Rommerskirchen, Neu-Isenburg
- (4) Alexandre, G.P.J. 1987. EUROTRANSPLANT 20th anniversary. In: EUROTRANSPLANT-Newsletters 49, 18 – 20
- (5) Albert, E. 1986. Minutes EUROTRANSPLANT Tissue typing meeting – September 1986 Munich – chairman of the meeting In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 42, 8 – 11
- (6) Albert, E. 1987. Report on the EUROTRANSPLANT Tissue Typers meeting held on September 25, 1987 in Noordwijk. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 49, 7 – 11
- (7) Albert, E. 1989. Summary of the EUROTRANSPLANT Tissue Typing Workshop 1989. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 70, 2 - 7
- (8) Albert, E. 1990. Summary of the Tissue Typers meeting held on September 28, 1990 in Leiden. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 80, 16 - 19
- (9) Albert, E. 1991. Report on the tissue typers meeting at EUROTRANSPLANT on Friday, September 27, 1991; Grosshadern-München. EUROTRANSPLANT-Newsletter 89, 11 – 13
- (10) author unknown. 1968. In: EUROTRANSPLANT Newsletter 1; 1
- (11) author unknown. 1970. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 10, 1- 4

- (12) author unknown. 1976. donor procurement. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 16, 2
- (13) author unknown. 1976. crossmatch sera. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 16, 2
- (14) author unknown. 1976. other activities. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 16, 2
- (15) author unknown. 1977. Statistics 1976. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 17, 1
- (16) author unknown. 1977. Donor Procurement. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 17, 2
- (17) author unknown. 1977. Bloodtransfusion policy. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 17, 3
- (18) author unknown. 1978. Statistics 1977. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 18, 1
- (19) author unknown. 1978. European Immunized File. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 18, 2
- (20) author unknown. 1978 Donor Procurement. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 18, 2 - 3
- (21) author unknown. 1979. 2. Agreement on donor nephrectomy reimbursement in Western Germany. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 19, 2 – 3
- (22) author unknown. 1979. New urgency code. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 19, 6
- (23) author unknown. 1979. New matching program. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 19, 6
- (24) author unknown. 1980. 3. European Immunized File. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 20, 3
- (25) author unknown. 1981. EUROTRANSPLANT DR Serum Set. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 21, 3

- (26) author unknown. 1981. 2. New selection criteria. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 21, 2 – 3
- (27) author unknown. 1982. 7. Financial. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 22, 6
- (28) author unknown. 1983. 7. Donor blood urgently needed. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 23, 9
- (29) author unknown. 1983. 6. HLA-DRW6 positive donors may be universal donors In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 23, 8
- (30) author unknown. 1983. Auto- and Alloantibody Reactivity and Crossmatch testing. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 23, 10
- (31) author unknown. 1984. Statistics. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 25, 1 – 3
- (32) author unknown. 1985. Introduction. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 26, 1
- (33) author unknown. 1985. IV. Summary report on the Tissue Typing Committee Workshop, on Friday, September 28, 1984. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 26, 6 – 8
- (34) author unknown. 1985. New matching program for the selection of HLA-DR homozygotic waiting list patients. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 31, 2 – 3
- (35) author unknown. 1985. Donor organs should be tested for AIDS. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 31, 3 – 5
- (36) author unknown. 1986. Recommendation of “Arbeitsgemeinschaft für Organtransplantation” (FRG and Berling-West) for crossmatch, antibody screening, and kidney matching policies. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 42, 3 – 8
- (37) Author unknown. 1986. 5. Report on EUROTRANSPLANT tissue typing meeting on September 20, 1985. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 33, 4 – 6

- (38) author unknown. 1986. Viral infections in organ transplantation: Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Organtransplantation. Protokoll der Kommissionssitzung "Virale Infektionen bei Organtransplantationen" am 21. 10. 1986 in Frankfurt/Main. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 40, 4 – 18
- (39) author unknown. 1987. European serum bank. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 43, 9 – 11
- (40) author unknown. 1987. Do you know that . . . In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 45, 4
- (41) author unknown. 1987. Do you know that . . . In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 45, 6
- (42) author unknown. 1987. 5. EUROTRANSPLANT matching facilities. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 49, 7
- (43) author unknown. 1987. 5. New urgency definitions. In: EUROTRANSPLANT-Newsletters 49, 6
- (44) author unknown. 1987. 6. Registration of non-transfused patients on the EUROTRANSPLANT-waiting list. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 49, 6 – 7
- (45) author unknown. 1988. Progress report PIONEER project. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 55, 9 – 12
- (46) author unknown. 1988. 4. Recommendation for kidney matching, antibody screening, and crossmatch policies in EUROTRANSPLANT. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 56, 5 – 9
- (47) author unknown. 1989. Workshop for future users of PIONEER computer facilities. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 65, 6
- (48) author unknown. 1989. PIONEER Progress Report. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 67, 6 - 7
- (49) author unknown. 1989. 7. Recommendation for kidney exchange, crossmatch and antibody screening policies in EUROTRANSPLANT (revised/updated version following the EUROTRANSPLANT Meeting 1988. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 67, 8 – 12

- (50) author unknown. 1991. Guiding principles on human organ transplantation as proposed by the World Health Assembly. Note: this version incorporates amendments introduced as a result of a discussion on the Draft Guiding Principles at the Forty-fourth World Health Assembly. May 13, 1991. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 88, 9 – 12
- (51) author unknown. 1991. European Donor Hospital Education Programme – a EUROTRANSPLANT Initiative. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 83, 7
- (52) author unknown. 1992. First annual meeting “Deutsche Transplantationsgesellschaft (DTG). In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 97,4
- (53) author unknown. 1993. Letter from EUROTRANSPLANT to all centers. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 101, 8
- (54) author unknown. 1993. Summary of the EUROTRANSPLANT Foundation Board meeting held on January 23, 1993 in Fügen, Austria. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 104, 7 – 8
- (55) author unknown. 1993. News from the Board. Non-resident patients on the EUROTRANSPLANT waiting list 105, 5 – 6
- (56) author unknown. 1994. Guiding principles on human organ transplantation Proposals of the ESOT council for the 6th General Assembly of the ESOT October 27, 1993. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 112, 12
- (57) author unknown. 1994. News from the Board. Summary of the EUROTRANSPLANT Foundation Board meeting held on January 19, 20 and 21, 1994 in Fügen, Austria. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 115, 4 – 7
- (58) author unknown. 1994. News from the Board - Summary of the EUROTRANSPLANT Foundation Board meeting held on January 19, 20 and 21, 1994 in Fügen, Austria. EUROTRANSPLANT Advisory Committees. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 115, 7 – 9
- (59) author unknown. 1994. Transplantation Society revises ethical guidelines. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 121, 6
- (60) author unknown. 1996. New EUROTRANSPLANT House Style. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 134, 1

- (61) author unknown. 1996. Overview of recommendations from the EUROTRANSPLANT Advisory Committees to the EUROTRANSPLANT International Board over the period September 1995 – 1996. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 136, 11 – 14
- (62) author unknown. 1997. Information from the EUROTRANSPLANT Reference Laboratory. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 140, 5
- (63) author unknown. 1997. The EUROTRANSPLANT Reference laboratory restarted the HIT program. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 140, 6
- (64) author unknown. 1998. Consensus conference on standardized listing criteria for renal transplant candidates. In: Transplantation, Vol. 66, 962 – 967, No. 7
- (65) author unknown. 1998. From the Press. New England Journal of Medicine 1998; 339: 1358-63 and 1391-2. Beware of the human Herpesvirus 8. Herpesvirus 8 can be transmitted through a kidney transplant. In: In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 150, 3
- (66) author unknown. 1998. Overview of recommendations from the EUROTRANSPLANT Advisory Committees to the EUROTRANSPLANT International Board over the period January 1997 – January 1998. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 147, 11 – 14
- (67) author unknown. 1999. Announcement: The following changes were implemented on Wednesday, March 24, 1999 – 1. Kidney Allocation Procedure: EUROTRANSPLANT Senior Program – Old-for-Old EUROTRANSPLANT-Newsletter 152, 1
- (68) author unknown. 1999. From the press. Dual kidney transplant. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 156, 4
- (69) author unknown. 1999. From the press. Animal transplant patients banned from having children. British xenotransplant patients could be banned from having children under plans being considered by health experts. In: In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 157, 4
- (70) author unknown. 2000. From the press. Animal grafts and the concerns about viral infections. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 165, 5 - 6

- (71) author unknown. 2000. Joint declaration regarding cooperation within the framework of EUROTRANSPLANT International Foundation. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 167, 8 - 9
- (72) author unknown. 2000. Overview of recommendations from the EUROTRANSPLANT Advisory Committees to the EUROTRANSPLANT International Board over the period: October 1999 - January 2000. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 160, 9
- (73) author unknown. 2000. From the press. Wyeth-Ayerst's Rapamune fails to win recommendation for approval from EU panel. In: Newsletter 163, 6 - From: Transplant News, August 12, 2000
- (74) author unknown. 2000. Press release. Increasing differences in number of organ transplants between EUROTRANSPLANT countries. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 159, 2
- (75) author unknown. 2001. From the press. Council of Europe backs fairer waiting lists for organ transplant patients. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 170, 4 – 5
- (76) author unknown. 2001. From the press - EU approves Wyeth-Ayerst' Rapamune for treatment of rejection following kidney transplant. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 170, 6
- (77) author unknown. 2001. From the press - Partial liver transplant may prevent rejection of kidney. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 171, 5
- (78) author unknown. 2001. Reports from the EUROTRANSPLANT Advisory Committees. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 174, 8 - 11
- (79) author unknown. 2002. EUROTRANSPLANT is ISO 9001:2000 certified. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 175, 3
- (80) author unknown. 2002. Overview of recommendations from the EUROTRANSPLANT Advisory Committees to the EUROTRANSPLANT International Board over the period September 2001 – January 2002. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 177, 9
- (81) author unknown. 2002. Overview of recommendations from the EUROTRANSPLANT Advisory Committees to the EUROTRANSPLANT International Board over the period January 2002 – June 2002. In: In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 180, 10 - 11

- (82) author unknown. 2003. From the press. Longer wait on dialysis results in poorer transplant outcome, study finds. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 185, 4 - Transplant News, January 31, 2003
- (83) author unknown. 2003. Overview recommendations from EUROTRANSPLANT Advisory Committees to the EUROTRANSPLANT International Board over the period October 2002 – January 2003. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 185, 9 – 10
- (84) author unknown. 2003. Overview recommendations from EUROTRANSPLANT Advisory Committees to the EUROTRANSPLANT International Board over the period January 2003 – October 2003. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 190
- (85) author unknown. 2005. EUROTRANSPLANT International Foundation website. Stand: 1. Oktober 2005. In: www.eurotransplant.nl
- (86) BÄK. Richtlinien für die Organvermittlung der BÄK. Stand 10. September 2001
- (87) Baljon, M. 2000. CSWG presentation at the EUROTRANSPLANT meeting, on October 5, 2000. in: EUROTRANSPLANT-Newsletter 167, 6 – 7
- (88) Belcher, P.J. 2000. EU Legislation. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 167, 10 – 11
- (89) Belzer, F.O. 1988. First clinical results in organ transplantation with the new UW solution. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 59, 12
- (90) Bier, B. 1994. The new articles of association of stichting Eurotransplant International Foundation. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 120, 11 - 21
- (91) Billingham, R.E., Brent, L., Medawar, P.B., Sparrow, E.M. 1954. Quantitative Studies on Tissue Transplantation Immunity. I. The survival times of skin homografts exchanged between members of different inbred strains of mice. In: Proceedings of the Royal Society of London, Series B 143, 43 – 58

- (92) Blech, M., Kallerhoff, M., Kehrer, G., von Romatowski, H.J., Mündemann-Schultz, C., Helmchen, U., Truss, F., Bretschneider, H.-J. 1988. Klinische Anwendung der kardioplegischen Lösung HTK nach Bretschneider zur in-situ-Protektion der Niere. In: Der Urologe (Urologe A), 44 – 48
- (93) Bol, A., Koning, X. 1986. 5. Minutes of the meeting with Transplantcoordinators and Administrators in EUROTRANSPLANT. EUROTRANSPLANT-Newsletter 32, 6 – 11
- (94) Borst, M. Enderelen, E. 1909. Über Transplantation von Gefäßen und ganzen Organen. In: Deutsche Zeitschrift für Chirurgie 99, 54 – 163
- (95) Bouwes Bavnick, J.N., Vermeer, B.J., Woude, van der F.J., Vandenbroucke, J.P., Schreuder, G.M.Th., Thorogood, J., Persijn, G.G., Claas, F.H.J. 1992. Relation between skin cancer and HLA antigens in renal-transplant recipients. in: EUROTRANSPLANTNewsletter 93, 8 – 18
- (96) Broom, G. 1988. Further information on PIONEER. Clinical Computing Ltd., London, UK. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 53, 10 – 18
- (97) Brent, L. 1997. Clinical aspects and immunosuppression. In: Brent, L. History of Transplantation Immunology, 306 – 338; Academic Press, San Diego – London – Boston
- (98) Brewer, Y. Bewick, M., Palmer, A., Severn, A., Welsh, K., Taube, D. 1989. Prevention of renal allograft rejection by perfusion with antileukocyte common monoclonal antibodies is dependent on good uptake of antibody by intestinal dendritic cells. In: Transplantation Proceedings 21: 1772 – 1773
- (99) Breyer, F., Kliemt, H. Solidargemeinschaften der Organspender: Private oder öffentliche Organisation? – In: Oberender (Hrsg.) Transplantationsmedizin: Ökonomische, ethische, rechtliche und medizinische Aspekte, 135 – 161; 1. Aufl. – Baden-Baden, Nomos Verl.-Ges., 1995 – (Gesundheitsökonomische Beiträge; Bd. 23)
- (100) Brosig, W. Nagel, R. 1965. VI. Nierentransplantation beim Menschen. In: Brosig, W., Nagel, R. Nierentransplantation, 78 – 89; de Gruyter, Berlin
- (101) Brosig, W., Nagel, R. 1965. XVII. Heterotransplantation beim Menschen. In: Brosig, W., Nagel, R. Nierentransplantation, 186 – 196; de Gruyter, Berlin;

- (102) Bründermann, H., Lison, A.E., Langer, E. 1989. OKT3 therapy in highly immunized patients after renal transplantation. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 66, 15 – 16
- (103) Budde, K., Schmouder, R.L., Brunkhorst, R., Nashan, B., Lücker, P.W., Mayer, T., Choudhury, S., Skerjanec, A., Kraus, G., Neumayer, H.H. 2002. First human trial of FTY720, a novel immunomodulator, in stable renal transplant patients. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 179, 5
- (104) Bullinger, M. 1993. Lebensqualität – Entscheidungshilfen durch ein neues evaluatives Konzept? In: E. Nagel; Ch. Fuchs (Hrsg.): Soziale Gerechtigkeit im Gesundheitswesen - Ökonomische, ethische, rechtliche Fragen am Beispiel der Transplantationsmedizin, 212 – 219; Springer, Berlin et al.
- (105) Caplan, A.L. 1999. Report from the 16th EUROTRANSPLANT Winter Meeting. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 152, 6 – 7
- (106) Callahan, D. 1996. Aging and the allocation of resources. In: Oberender, P. (Hrsg); Alter und Gesundheit, 83 – 92; Nomos
- (107) Castro, L.A. 1986. Experience with the high urgency grade – Transplantation Center Munich. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 37, 2 – 4
- (108) Christiaans, M.H.L., van den Berg-Loonen, P.M., Peltenburg, H.G., Leunissen, K.M.L., van Hooff, J.P. 1991. More favourable clinical course in kidney allograft recipients due to HLA-B + DR matching. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 91, 11
- (109) Claas, F.H.J. 1987. Donor selection for highly immunized patients based on acceptable HLA-A and –B mismatches. In: EUROTRANSPLANT-Newsletters 44, 6 – 8
- (110) Class, F.H.J., Rood van, J.J. 1988. The hyperimmunized patient: from sensitization towards transplantation. In: EUOTRANSPLANT-Newsletter 60, 13 – 18
- (111) Class, F.H.J. 1989. Reduction of auto-antibodies with DTT without loss of IgG antibodies. In: EUOTRANSPLANT-Newsletter 69, 2
- (112) Claas, F.H.J. 1990. Current status of the Acceptable Mismatch Program. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 72, 7 – 9

- (113) Claas, F.H.J. 1993. Proposal for the introduction of urgency code NC for patients with specific HLA antibodies in historical sera. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 102, 5
- (114) Claas, F.H.J. 1993. Programs within EUROTRANSPLANT to increase possibilities for highly sensitized patients to get a transplant. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 103, 7
- (115) Claas, F.H.J. 2000. Report of the meeting of the European Tissue Typing Advisory Committee (TTAC). In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 163, 13
- (116) Claas, F.H.J., Doxiadis, I.I.N. 2001. Report of the telephone conference of the EUROTRANSPLANT Tissue Typing Advisory Committee (TTAC). In: EUROTRANSPLANT-Newsletter: 169, 13 – 14
- (117) Cohen, B. 1985. Introduction. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 28, 1
- (118) Cohen, B. 1985. Introduction. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 28, 1
- (119) Cohen, B. 1987. Introduction. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 43, 1 - 2
- (120) Cohen, B. 1987. Introduction. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 47, 1
- (121) Cohen, B. 1989. Present status of EUROTISUE. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 61, 11 - 12
- (122) Cohen, B. 1989. PIONEER. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 61, 12 - 16
- (123) Cohen, B. 1989. Developments in EUROTRANSPLANT: past and future goals. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 69, 3 – 8
- (124) Cohen, B. 1990. Problems with donor offers. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 77, 2
- (125) Cohen, B. 1990. Introduction. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 73, 1 - 2
- (126) Cohen, B. 1990. Introduction. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 78, 1 - 2

- (127) Cohen, B. 1991. EUROTRANSPLANT Meeting 1991 – progress report. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 89, 4 – 7
- (128) Cohen, B. 1992. EUROTRANSPLANT progress report September 1992. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 98, 45 – 59
- (129) Cohen, B. 1993. Introduction. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 102, 1
- (130) Cohen, B. 1994. Introduction. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 114, 1
- (131) Cohen, B. 1995. Introduction. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 125, 2
- (132) Cohen, B., Persijn, G.G. 1995. EUROTRANSPLANT Facts & Figures 1994 – 1995 Report of the Board of Directors, September 22, 1995. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 129, 53 – 63
- (133) Cohen, B. 1998. Introduction. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 147, 1
- (134) Cohen, B. 1999. Introduction. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 156, 1
- (135) Cohen, B., Persijn, G.G. 1999. Overview: EUROTRANSPLANT Directors Report; Leiden, October 7, 1999. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 156, 12 – 15
- (136) Cohen, B. 2000. Introduction. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 162, 1
- (137) Cohen, B., Persijn, G.G. 2000. Press release. EUROTRANSPLANT becomes intermediary agency for the allocation of donor organs. Treaty in place following new German Transplant Act. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 162, 3
- (138) Cohen, B. 2001. Introduction. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 170, 1
- (139) Cohen, B. 2002. Introduction. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 177, 1
- (140) Cohen, B. 2002. Introduction. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 179, 1
- (141) Cohen, B. 2003. Introduction. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 185, 1
- (142) Cosimi, A.B., Burton, R.C., Colvin, R.B., Goldstein, G., Delmonico, F.L., LaQuaglia, M.P., Tolkoll-Rubin, N., Rubin, R.H., Herrin, J.T., Russel, P.S. 1981. Treatment of acute renal allograft rejection with OKT3 Monoclonal Antibody. In: Transplantation 32, 535 – 539

- (143) Costers, L., Cohen, B. Jung, K., Liebelt, P. Lison, A., Selwood, N. Vanrenterghem, Y. 1986. Pioneer project progress Report: Submitted by EUROTRANSPLANT Steering Group. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 34, 2 – 9
- (144) Council of Europe. 1987. Final Communiqué. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 52, 16 – 20
- (145) Council of Europe. 1995. Recommendation No R. (94) 1. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 125, 9 - 10
- (146) Dausset, J. 1981. The Major Histocompatibility Complex in Man. Past, Present, and Future Concepts. In: Science 213, 1469 – 1474
- (147) De Meester, J. 1993. Review of the donors' microbiological screening. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 104, 11 – 14
- (148) De Meester, J., De Boer, J., Persijn, G.G., 1993. Microbiological screening in EUROTRANSPLANT. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 107, 10 – 15
- (149) De Meester, J., Boer, de J., Winter, de H., Persijn, G.G. 1995. News from the EUROTRANSPLANT duty office & department of medical administration. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 130, 4 – 5
- (150) De Meester, Persijn, G.G., Vanrenterghem, Y. 1996. First progress report on the new ET kidney allocation scheme. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 132, 9 - 11
- (151) De Meester, J., Boer, de J., Winter, de H. 1996. News from the EUROTRANSPLANT duty office. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 133, 9 – 11
- (152) De Meester, J., Boer, de J. Persijn, G.G. 1997. News from the EUROTRANSPLANT duty desk. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 139, 5 – 6
- (153) De Meester, J., Winter, de H., Boer, de J., Persijn, G.G. 1997. News from the EUROTRANSPLANT duty office and medical administration. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 140, 7 – 9
- (154) De Meester, J., Boer de, J., Persijn, G.G. 1998. News from the EUROTRANSPLANT Duty Office. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 146, 4 – 5

- (155) De Meester, Persijn, G.G., Wujciak, T., Opelz, G., Vanrenterghem, Y. 1998. The new EUROTRANSPLANT Kidney Allocation System. *Trasplantation* 1998: 66, 1154 - 1159
- (156) De Meester, J. , J. de Boer, Wiesehaan-Stellingwerff, G., Horstmann, F., Algera, J., Persijn, G.G. 1999. News from the EUROTRANSPLANT Duty/Allocation Office. In: *EUROTRANSPLANT-Newsletter* 151, 6 – 9
- (157) De Meester, J., Doxiadis, I., Algera, J., Persijn, G. 1999. Donor HLA-typing in EUROTRANSPLANT. In: *EUROTRANSPLANT-Newsletter* 153, 14
- (158) De Meester, J., Smits, J.M.A., Offner G., Persijn, G.G. 2000. Renal retransplantation of children: Is a policy “first cadaver donor, then liver donor” an acceptable option? In: *Pediatric Transplantation* 2000; 5, 1 – 9
- (159) De Meester, J., Doxiadis, I.N., Persijn, G.g., Claas, F.H.J. 2002. Renal transplantation of highly sensitized patients via prioritized renal allocation programs. Shorter waiting time & above-average graft survival. In: *Nephron* 2002:92, 111 - 119
- (160) De Meester, J.M.J., Persijn, G.G., Claas, F.H.J.; Frei, U. 2000. In the queue for an organ transplant - studies on waiting list and allocation dynamics. In: *In the queue for an organ transplant*. 2003. *Medizinische Dissertation*, 123 - 133
- (161) Diepeveen, V. 2000. Summary of the meeting of the Board of EUROTRANSPLANT International Foundation (EUROTRANSPLANTI) on June 19, 2000 at the EUROTRANSPLANT office. In: *EUROTRANSPLANT-Newsletter* 163, 7 – 10
- (162) Diepeveen-Huijsman, V. 2000. Summary of the meetings of the Board of EUROTRANSPLANT International Foundation (EUROTRANSPLANTI) on October 4 and 6, 2000 in Voorschoten and Leiden, the Netherlands. In: *EUROTRANSPLANT-Newsletter* 166, 3
- (163) Diepeveen-Huijsman, V. 2001. Summary of the meetings of the Board of EUROTRANSPLANT International Foundation (EUROTRANSPLANTI) on September 26 and 28, 2001 in Voorschoten and Leiden, the Netherlands. In: *EUROTRANSPLANT-Newsletter* 174, 5

- (164) Diepeveen-Huijsman, V. 2001 Summary of the meeting of the Board of EUROTRANSPLANT International Foundation (EUROTRANSPLANTI) on June 18, 2001. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 172, 7 – 9
- (165) Diepeveen-Huijsman, V. 2002. Summary of the meeting of the Board of EUROTRANSPLANT International Foundation on Wednesday, January 16, 2002 in Fügen, Austria. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 177, 7 – 8
- (166) Diepeveen-Huijsman, V. 2002. Summary of the meeting of the Board of EUROTRANSPLANT International Foundation on Monday, June 3, 2002 at the EUROTRANSPLANT Office. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 180, 8 - 9
- (167) Diepeveen-Huijsman, V. 2003. Summary of the meeting of the Board of EUROTRANSPLANT International Foundation on Wednesday, January 22, 2003 in Fügen, Austria. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 185, 7 – 8
- (168) Diepeveen-Huijsman, V. 2003. Summary of the meeting of the Board of EUROTRANSPLANT International Foundation on Monday, May 26, 2003 in Leiden, the Netherlands. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 187, 7 - 8
- (169) Donnelly, P.K., Henderson, R. 1990. Age matching in renal transplantation: should it be recommended? In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 77, 4 – 5
- (170) Doxiadis, I.N. 1992. ET Quality Control Testing of Tissue Typing, Donor retyping, Crossmatching and serum screening. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 99 , 11 – 13
- (171) Doxiadis, I.N. 1992. News from the EUROTRANSPLANTRL. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 100, 6 – 7
- (172) Doxiadis, I.N. 1992. News from the EUROTRANSPLANTRL. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 111, 6 - 7
- (173) Doxiadis, I.N. 1994. News from the EUROTRANSPLANT Reference Laboratory. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 114, 5 – 6
- (174) Doxiadis, I.N. 1994. News from the EUROTRANSPLANT Reference Laboratory. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 117, 4 - 5

- (175) Doxiadis, I.N. 1995. EUROTRANSPLANT Organ Specific Meetings, September 21, 1995, Leiden, the Netherlands. Summary of the annual tissue typers meeting on September 21, 1995. EUROTRANSPLANT-Newsletter 129, 9 – 14
- (176) Doxiadis, I.I.N, Claas, F.H.J. 1996. Report of the EUROTRANSPLANT Tissue Typers Users meeting on September 26, 1996 at the Holiday Inn, Leiden, the Netherlands. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 137, 14 – 15
- (177) Doxiadis, I.N. 1997. Report of the EUROTRANSPLANT Tissue Typers meeting. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 144, 10 – 12
- (178) Doxiadis, I.N. 1998. The programs for highly immunized patients in the EUROTRANSPLANT Kidney Allocation System (ETKAS). In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 146, 6
- (179) Doxiadis, I.N., Claas, F.H.J. 1998. Profiles for patients awaiting a kidney transplant. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 147, 3 – 4
- (180) Doxiadis, I.N., Claas, F.H.J. 1998. The first year since the restart of HIT. EUROTRANSPLANT-Newsletter 148, 8
- (181) Doxiadis, I.N. 1999. Report from the annual Tissue Typers meeting 1999 on October 7, 1999 in Leiden, the Netherlands. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 157, 5 – 7
- (182) Doxiadis, I.N., Claas, F.H.J. 2000. The HIT program at the beginning of Y2K. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 160, 10
- (183) Doxiadis, I.N., Claas, F.H.J. 2000. Summary of the extra mural meeting, February 18, 2000 in Kaiserslautern. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 160, 14 – 15
- (184) Doxiadis, I.N., Claas, F.H.J. 2002. Summary of the EUROTRANSPLANT Annual Tissue Typers Meeting, Leiden, September 27 2001. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 175, 7
- (185) Doxiadis, I.N.N., Lange, P. de, Witvliet, M., De Meester, J., Smits, J.M.A., Perisjn, G.G., Claas, F.H.J. 2002. Nierentransplantation bei hochsensibilisierten Patienten via „acceptable mismatch program“. In: Transplantationsmedizin 2002, 14. Jahrgang, 260

- (186) Doxiadis, I.I.N., Smits, J.M.A., Persijn, G.G., Frei, U., Claas, F.H.J. 2003. It takes six to boogie: Allocating cadaveric kidneys in EUROTRANSPLANT. In: TransplantationE-2003-0289: Forum article
- (187) DSO/Deutsche Stiftung Organtransplantation e.V. o. J. Gesetz über die Spende, Entnahme und Übertragung von Organen. Transplantationsgesetz. Der Gesetzestext mit Stellungnahmen von Experten und Betroffenen. In: Edition Deutsche Stiftung Organtransplantation, Neu-Isenburg
- (188) Dreikorn, K. 1985. Can we improve renal preservation ? In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 31, 5 – 10
- (189) Eckart, W.U. 2002. Iatrophysik, Iatromechanik, Iatromathematik – Der medizinische Kartesianismus. In: Geschichte der Medizin
- (190) Eigler, F.W. 1991. Report of the EUROTRANSPLANT users meeting 1991. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 90, 11 – 13
- (191) European Health Committee. 1993. Draft redommendation on the organization and control of human tissue for transplantation and implantation purposes. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 102, 8 – 10
- (192) European Parliament. 1994. Prohibiting trade in transplant organs. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 116, 3
- (193) Fassbinder, W. 1987. Long term results of renal transplantation in Europe. On behalf of the EDTA registry. In: EUROTRANSPLANT-Newsletters 48, 10 – 12
- (194) Fehr, F. 1995. Ethik in der Medizin - Ein Vorschlag angewandter Moralphilosophie in der Ressourcenverteilung am Beispiel des terminalen Nierenversagens, Kiel 1995
- (195) Feuerstein, G. 1995. Systemstrukturen der Transplantationsmedizin. In: Feuerstein, G. Das Transplantationsystem – Dynamik, Konflikte und ethisch-moralische Grenzgänge, 121 – 178; Juventa, Weinheim – München
- (196) Frei, U. 1989. The functions and progress towards implementation of a new Transplant Information System (TIS) in the FRG. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 64, 2 – 4

- (197) Frei, U. 2000. Reply on the letter to the editor by R.A.P. Koene. Allocation of kidneys within EUROTRANSPLANT Newsletter 154, August 1999, 8 – 10. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 159, 6
- (198) Frei, U., Persijn, G.G. 2000. Report of the meeting of the EUROTRANSPLANT Kidney Advisory Committee. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 163, 12
- (199) Frei, U. Persijn, G.G. 2000. The EUROTRANSPLANT Kidney Allocation System 1996-2000. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 166, 15 – 19
- (200) Frei, U. Persijn, G.G. 2001. Report of the 17th meeting of the EUROTRANSPLANT Kidney Advisory Committee (EUROTRANSPLANTKAC). In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 169, 7 – 8
- (201) Frei, U. Persijn, G.G. 2002. Report of the meeting of the EUROTRANSPLANT Kidney Advisory Committee (ETKAC). In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 179, 8 – 9
- (202) Fuchs, C. 1993. Allokationsprobleme bei knappen Ressourcen. In: E. Nagel; Ch. Fuchs (Hrsg.): Soziale Gerechtigkeit im Gesundheitswesen - Ökonomische, ethische, rechtliche Fragen am Beispiel der Transplantationsmedizin, Springer, 1993; Berlin et al
- (203) Gordon, M. 1988. Consequences of PIONEER for EUROTRANSPLANT users. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 51, 7 – 12
- (204) Gorer, P.A. 1936. The detection of hereditary antigenic difference in the blood of mice by means of human group A serum. In: Journal of Genetics 32: 17 – 31
- (205) Gorer, P.A., Lyman, S., Snell, G.D. 1948. Studies on the genetic and antigenetic basis of tumour transplantation. Linkage between a histocompatibility gene and "fused" in mice. In: Proceedings of the Royal Society of London, Series B 135, 499 – 505
- (206) Graaf, de M. 1998. Management of information by EUROTRANSPLANT. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 145, 4
- (207) Graf v. d. Schulenburg, J.-M., Schöffski, O. 1993. Kosten-Nutzen-Analyse im Gesundheitswesen. In: E. Nagel; Ch. Fuchs (Hrsg.): Soziale Gerechtigkeit im Gesundheitswesen - Ökonomische, ethische, rechtliche Fragen am Beispiel der Transplantationsmedizin; Springer, Berlin et al

- (208) Groenewoud, A., Boer, de J. 1994. A report of the EUROTRANSPLANT randomized multicenter study comparing kidney graft preservation with HTK, UW and EC solutions: For the HTK study group. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 117, 15 – 16
- (209) Groenewoud, A.F., Hendriks, G.F. J., Persijn, G.G., D´Amaro, J., Cohen, B. Pediatric kidney transplantation in EUROTRANSPLANT. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 30, 6 – 7
- (210) Groenewoud, A. Persijn, G.G., Hendriks, G.F.J., D´Amaro, J., Cohen, B. 1987, Influence of HLA-matching, donor-age and cyclosporine on unrelated pediatric renal allograft survival. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 45, 11 – 16
- (211) Grosse-Wilde, H., Opelz, G. 1986. Recommendation of “Arbeitsgemeinschaft für Organtransplantation” (FRG and Berlin West) for crossmatch, antibody screening, and kidney matching policies. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 36, 5 - 7
- (212) Gutmann, R.D. 1996. Cadaver kidneys: the rules for rationing. In: The Lancet 1996; 348: 456 – 457
- (213) Gutmann, T., Land, W. 2000. Ethische und rechtliche Fragen der Organallokation: der Stand der Debatte. In: Brudermüller G., Seelmann, K. (Hrsg.) Organtransplantation, 87 – 137; Würzburg: Königshausen & Neumann
- (214) Gutmann, T., Elsässer, A., Schroth, U., Fateh-Moghadam, B., Schneewind, K.A., Schmid, U., Hillebrand, G.F., Land, W. 2002. Kommentar: Rechtliche und ethische Aspekte der „Dringlichkeit“ der Nierentransplantation bei Dialysepatienten In: Grundlagen einer gerechten Organverteilung; Springer
- (215) Gutmann, T., Fateh-Moghadam, B. 2002. Rechtsfragen der Organverteilung. Wer entscheidet ? Das Transplantationsgesetz, die „Richtlinien“ der Bundesärztekammer und die Frage der Normsetzungskompetenz. In: Grundlagen einer gerechten Organverteilung, 37 – 57; Springer
- (216) Gutmann, T. Fateh-Moghadam, B. 2002 Rechtsfragen der Organverteilung. II. Verfassungsrechtliche Grundlagen für die Verteilung knapper medizinischer Güter – das Beispiel Organallokation. In: Grundlagen einer gerechten Organverteilung, 59 – 103; Springer

- (217) Gutmann, T., Schmidt, V.H., Schroth, U., Elsässer, A. 2002. Kommentar: Empirische Moraleinstellungen und normative Begründung. In: Grundlagen einer gerechten Organverteilung, 199 – 215; Springer
- (218) Haase, B.J.J.M. 1995. Summary of the EUROTRANSPLANT Foundation Board Meeting held on January 18 and 19, 1995 in Fügen, Austria. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 123, 4 – 5
- (219) Haase, B.J.J.M. 1996. Summary of the meeting of the Board of EUROTRANSPLANT International Foundation on Wednesday, September 25, 1996 in Voorschoten, the Netherlands. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 136, 6
- (220) Haase-Kromwijk, B., Cohen, B. 1993. Financing of EUROTRANSPLANT. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 112, 6 – 9
- (221) Haase-Kromwijk, B. Summary of the meeting of the Board of Stichting EUROTRANSPLANT International Foundation held on June 24, 1995 in Brussels, Belgium. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 128, 3
- (222) Haase-Kromwijk, B. Summary of the meeting of the Board of Stichting EUROTRANSPLANT International Foundation held on September 20, 1995 in Wassenaar, The Netherlands. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 130, 3 – 4
- (223) Haase-Kromwijk, B.J.J.M. 1997. Summary of the meeting of the Board of Stichting EUROTRANSPLANT International Foundation on Wednesday January 15, 1997 in Fügen, Austria. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 138, 4
- (224) Haase-Kromwijk, B.J.J.M. 1997. Summary of the meeting of the Board of the EUROTRANSPLANT International Foundation on Monday June 6, 1997 at EUROTRANSPLANT. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 143, 8 – 16
- (225) Haase-Kromwijk, B.J.J.M. 1999. Summary of the meeting of the Board of EUROTRANSPLANT (EUROTRANSPLANT) International Foundation on Monday, June 7, 1999 at the EUROTRANSPLANT office in Leiden, the Netherlands. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 156, 6

- (226) Haase-Kromwijk, B.J.J.M. 1999. Summary of the meetings of the Board of EUROTRANSPLANT (ETI) International Foundation on October 6, 7 and 8, 1999 in Voorschoten and the EUROTRANSPLANT office. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 158, 7 – 8
- (227) Haase-Kromwijk, B.J.J.M. 2000. Summary of the meeting of the Board of EUROTRANSPLANT International Foundation (EUROTRANSPLANTI) on January 19, 2000 in Fügen, Austria. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 160, 8
- (228) Halasz, N.A. 1993. Toward a more equitable and utilitarian distribution of kidneys. In: Clin. Transplantation 1993; 7: 357 – 359
- (229) Hamburger, J. 1991. Memories of old times. In: Terasaki, P.I. (Ed.): History of Transplantation: Thirty-five recollections, 61 – 72; Tissue Typing Laboratory, Los Angeles
- (230) Hauser, I.A., Perisjn, G.G. 2000. Organ donation and justice in organ allocation. In: Kidney Blood Press Res 2000; 23: 188-190 (extended abstract)
- (231) Hendriks, G.F.J. 1985. Hyperimmunized patients and renal transplantation. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 27, 8 – 10
- (232) Hendriks, G.F.J., de Lange, P., Schreuder, G.M.T., d`Amaro, J., Persijn, G.G., Cohen, B., Rood van, J.J. 1985. The EUROTRANSPLANT experience with Cyclosporin A, In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 30, 5 - 6
- (233) Hendriks, G.F.J., Schreuder, G.M.T., D´Amaro, J., Rood, van J.J. 1986., The regulatory role of HLA-DRw6 in renal transplantation. EUROTRANSPLANT-Newsletter 35, 6 – 18
- (234) Hoogendoorn, B., De Boer, J., Persijn, G.G. 1992. From Mistake to Disaster. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 100, 4 – 6
- (235) Imber, C.J. 2002. From the press - Liver and kidney preservation by perfusion. S.D. St Peter, C.J. Imber, P.J. Friend, Nuffield Department of Surgery, John Radcliffe Hospital, University of Oxford. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 178

- (236) Isemer, F.E., Ludwig, A., Schunck, O., Bretschneider, H.-J., Pelper, H.-J. 1988. Kidney Procurement with the HTK Solution of Bretschneider. In: Transplantation Proceedings 20, 885 – 886
- (237) Iwaki, I.T., Terasaki, P.I. Delayed function of cadaver kidney transplants: influence of cyclosporine on ultimate function. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 47, 6 – 14
- (238) Jong de, M., Donckerwolcke, R. Nauta, J., Ploos van Amstel, S., Hoistma, A. 1990. Results of kidney transplantation in children in The Netherlands between 1973 – 1989. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 74, 7 - 11
- (239) Kahan, B.D. 2000. Sirolimus for the reduction of acute renal transplant rejection. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 163, 5
- (240) Keizer, K.M. 2000. New waiting time rules for kidney patients. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 161, 9
- (241) Ketzeler, K. 1992. In: E. Nagel; Ch. Fuchs (Hrsg.): Soziale Gerechtigkeit im Gesundheitswesen - Ökonomische, ethische, rechtliche Fragen am Beispiel der Transplantationsmedizin; 1992 Hannover
- (242) KfH(Kuratorium für Dialyse und Nierentransplantation e.V. 1994. Jahresbericht 1993. Kurzfassung. Sonderdruck, Neu-Isenburg)
- (243) Kirste, G., Wilms, H., Fischer, J.1986. Center specific approach to hyperimmunized patient with triple drug therapy after kidney transplantation: 2 years follow-up. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 39, 2 – 4
- (244) Kliemt, H. 1992. Verteilungsgerechtigkeit im Gesundheitswesen – Zusammenhänge und Ausblick. In: E. Nagel; Ch. Fuchs (Hrsg.): Soziale Gerechtigkeit im Gesundheitswesen - Ökonomische, ethische, rechtliche Fragen am Beispiel der Transplantationsmedizin, 335; Hannover
- (245) Kliemt, H. 1992. Verteilungsentscheidungen in der gesundheitspolitischen Diskussion. In: Nagel, E. und Fuchs, Ch. (Hrsg.), Soziale Gerechtigkeit im Gesundheitswesen. Ökonomische. ethische, rechtliche Fragen am Beispiel der Transplantationsmedizin. Berlin et. al. Springer 1993

- (246) Kliemt, H. 1993. „Gerechtigkeitskriterien“ in der Transplantations-Medizin – Eine ordoliberalen Perspektive. In: Nagel, E. und Fuchs, Ch. (Hrsg.), Soziale Gerechtigkeit im Gesundheitswesen. Ökonomische, ethische, rechtliche Fragen am Beispiel der Transplantationsmedizin. Berlin et. al. Springer 1993, 262-283
- (247) Kliemt, H. 1994. Gleichheit und Solidarität im Gesundheitswesen einer freien und sozialen Marktwirtschaft. In: Gesundheit als öffentliches oder privates Gut (ev. Akademie)
- (248) Kliemt, H. 1994. Organspende und Organhandel im freiheitlichen Rechtsstaat - Wie weit soll die individuelle Autonomie gehen dürfen? in: Neue Zürcher Zeitung 176, 25
- (249) Kliemt, H. 1994. Virginia Virtue - Virginia Vice – prepared for the Tenth Annual Lecture in the Virginia Political Economy Lecture Series. Fairfax, Virginia, March 23, 1994; 1 - 15
- (250) Kliemt, H. 1996. In: Kirch, W., Kliemt, H. (Hrsg.): Rationierung im Gesundheitswesen 21 – 41; Forschungsverbund Publick Health Sachsen, S. Roderer Verlag, Regensburg, 1996
- (251) Kliemt, H. 1998 Unveräußerliche Güter und Enteignung, in: Ökonomische Theorie der Rationierung, Manfred Tietzel (Hrsg.). München: Verlag Franz Vahlen, 1998, 279-298
- (252) Kliemt, H. 1999. Der Homo oeconomicus und das Gesundheitswesen. In: Dialektik, 1993; Felix Meiner Verlag, 1999, 95 - 108
- (253) Kliemt, H. 2000. Meine Niere, deine Niere, keine Niere - Making Choices in der Nierenallokation. In: ZiF: Mitteilungen 3/2000, 4 – 17
- (254) Kliemt, H. 2001. “Against Bio-Ethics from the driver´s seat: A pedestrian´s plea for privatizing bio-ethics. In: Associations 5 (2), 2001, 247 – 257, Duncker & Humblot, Berlin
- (255) Köhler, G., Milstein, C. 1975. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. In: Nature 256: 495 – 497
- (256) Koene, R.A.P. 1999. Allocation of kidneys within EUROTRANSPLANT. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 154, 8 – 10

- (257) Kooy, J.E. 1990. Letters to the editor. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 81, 3 – 4
- (258) Kootstra, G. 1993. We are ready for it. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 105, 12 – 13
- (259) Krämer, W., Schwartz, F.-W., Kliemt, H. 1995. Gesundheitsökonomie und Ethik: Müssen Gesundheitsleistungen in Zukunft rationiert werden ? – In: Ethik Med (1996) 8: 94 – 106
- (260) Kreuzig, T. 2000. MHC-Antigene. In: Biochemie, 10. Aufl. 358 – 361; Urban & Fischer, 358 – 361
- (261) Küschner, A. 1993. Verteilungsgerechtigkeit aus juristischer Sicht. In: E. Nagel; Ch. Fuchs (Hrsg.): Soziale Gerechtigkeit im Gesundheitswesen - Ökonomische, ethische, rechtliche Fragen am Beispiel der Transplantationsmedizin; Springer; Berlin et al
- (262) Küschner, A. 1993. Verteilungsgerechtigkeit im Gesundheitswesen. Zusammenhänge und Ausblick. In: E. Nagel; Ch. Fuchs (Hrsg.) - Soziale Gerechtigkeit im Gesundheitswesen - Ökonomische, ethische, rechtliche Fragen am Beispiel der Transplantationsmedizin; Springer; Berlin et al
- (263) Küss, R. 1991. Human Renal Transplantation Memories 1951 to 1981. In: 37 – 59; Terasaki, P.I. (Ed.): History of Transplantation: Thirty-five Recollections, Tissue Typing Laboratory, Los Angeles
- (264) Kung, P.C., Goldstein, G., Reinherz, E.L., Schlossman, S.F. 1979. Monoclonal antibodies defining distinctive human T-cell surface antigens. In: Science 206: 347 – 349
- (265) Lackner, F.X., Persijn, G.G. 2001. Report of the meeting of the EUROTRANSPLANT Ethics Committee (EC). In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 169, 14
- (266) Lagaaij, E.L., Persijn, G.G., Hendirks, G.F.J., Termijtelen, A., Haam, de M.W., Lange, de P., Rood, van J.J. 1986. The beneficial effect of only a single pretransplant blood transfusion. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 32, 11 – 17
- (267) Lagaaij, E.L., Cohen, B. 1987. Minutes of the first EUROTRANSPLANT Users Meeting held on September 25, 1987 in Leiden. In: EUROTRANSPLANT-Newsletters 49, 11 – 18

- (268) Lameire, N. 1985. ATN postcadaveric kidney transplantation. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 30, 14
- (269) Land, W. Schulz, C., Ketzler, K., Sitzmann, H., Ziegler, E. 1986. Organ Procurement in Munich: Financial and organizational aspects. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 35, 3 - 6
- (270) Land, W. 1989. Kidney Transplantation – State of the art. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 67, 12 - 21
- (271) Land, W. 1990. Report of the EUROTRANSPLANT Users Meeting 1990. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 80, 5 – 14
- (272) Land, W. Die kalte Ischämiezeit: Ein schwacher Allokationsfaktor bei der Verteilung von postmortal antnommenen Nierentransplantaten. Zur Komplexität der postischämischen Reperfusionsschädigung von Transplantaten als maßgebliche Ursache für die Aktivierung der angeborenen Immunität. In: Grundlagen einer gerechten Organverteilung 143 – 176
- (273) Landreneau, M.D. 1988. Transmission of hepatitis-B by renal transplantation despite active immunization with hepatitis-B vaccine. In: EUROTRANSPLANT-Newsletters
- (274) Landsteiner und Hufnagel 1985. Human Renal Transplantation Memories 1951 to 1981. in: 37 – 59; Terasaki, P.I. (Ed.): History of Transplantation: Thirty-five Recollections, Tissue Typing Laboratory, Los Angeles
- (275) Lauf, A. 1993. Verteilungsgerechtigkeit im Gesundheitswesen - Probleme und Positionen am Beispiel der TRANSPLANTATIONS-Medizin. In: E. Nagel; Ch. Fuchs (Hrsg.): Soziale Gerechtigkeit im Gesundheitswesen - Ökonomische, ethische, rechtliche Fragen am Beispiel der Transplantationsmedizin; Springer; Berlin et al
- (276) Lawler, R.H., West, J.W., McNulty, P.H., Clancy, E.J., Murphy, R.P. 1951. Homotransplantation of the kidney in the human. In: The Journal of the Medical Association 147, 45 – 46
- (277) Lesky, E. 1974. Die erste Nierentransplantation. Emerich Ullmann (1861 – 1937). In: Münchener medizinische Wochenschrift 116, 1081 – 1084
- (278) Liebelt, P., Sleyster, E. 1985. Datacommunications network for EUROTRANSPLANT. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 26, 11 – 17

- (279) Liebelt, P, Hendriks, G.F.J. 1985. Implementation of new HLA-nomenclature (1984) in EUROTRANSPLANT typing and matching programmes. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 27, 4 – 8
- (280) Liebelt, P., Weber, R., Slester, E., Hendriks, G.F.J., Persijn, G.G., Cohen, B. 1985. A new information system for the EUROTRANSPLANT-waiting list. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 29, 11 – 15
- (281) Maier, J. 1998. Medizingeschichtliche Entstehungsbedingungen und Entwicklungsverläufe der Nierentransplantationspraxis. In: Maier, J.: Zur Geschichte der Nierentransplantation, 4 - 32; Inauguraldissertation. Heidelberg
- (282) Maier, J. 1998. Wegmarken der Standardisierung und Professionalisierung der Nierentransplantation. In: Maier, J.: Zur Geschichte der Nierentransplantation, 33 – 133; Inauguraldissertation 1998
- (283) Marckmann, G. 2000. Mittelverteilung im Gesundheitswesen – Einführung. In: Ethik in der Medizin – ein Reader, 240 – 250
- (284) Margreiter, R. 2002. Abstract. Efficacy and safety of tacrolimus compared with ciclosporin microemulsion in renal transplantation: a randomised multicentre Study. For the European Tacrolimus vs Ciclosporin Microemulsion Renal Transplantation Study Group. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 178, 5
- (285) Medical staff. 1993. Yellow cards in EUROTRANSPLANT. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 104, 6
- (286) Margreiter, R. 2002. Transplantation – how it all began. in: EUROTRANSPLANT-Newsletter 181, 12 -14
- (287) Möller, E., Groth, C.G., Lundgren, G. 1987. Prospective HLA-matching in cadaveric renal transplantation. A response to J. van Rood's article in Newsletter 38. In: Newsletter 44, 3 – 4
- (288) Morris, P.J. 1986. Problems facing the society today. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 39, 5 - 10
- (289) Müller, G.H., Hopt, U.T., Scharek, W., Kostler, D., Greger, B., Bockhorn, H. 1985. The influence on primary function in renal transplantation. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 27, 14 – 17

- (290) Mühlbacher, F., van Zwet, W.G. 2001. Report of the meeting of the EUROTRANSPLANT Computer Services Working Group (CSWG). In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 169, 12 – 13
- (291) Murray, J.E., Merrill, J.P., Dammin, G.J., Dealy, J.B., Walter, C.W., Brooke, M.S., Wilson, R.E. 1960. Study of transplantation immunity after total body irradiation: clinical and experimental investigation. In: Surgery 48, 272 – 283
- (292) Murray, J.E. 1991. Nobel Prize Lecture: The first successful organ transplants in Man. in: Terasaki, T.I. (Ed.): History of Transplantation: Thirty-five Recollections, 121 – 143; Tissue Typing Laboratory, Los Angeles
- (293) Mytilineos, J., Scherer, S., Dunckley, H., Trejaut, J., Chapman, J, Fischer, G., Fae, I., Middleton, D., Savage, D., Bignon, J.-D., Bensa, J.-C. , Noreen, H., Albert, E., Albrecht, G., Schwarz, V., Opelz, G. 1993. DANN HLA-DR Typing results of 4000 kidney transplants. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 108, 11 - 14
- (294) Nagel, E. 1992. Voraussetzungen für Nieren- und Leber-Transplantationen - Medizinische Verteilungsentscheidungen und ihre Rechtfertigung. In: Nagel, E., Fuchs, C. (Hrsg.): Soziale Gerechtigkeit im Gesundheitswesen - Ökonomische, ethische, rechtliche Fragen am Beispiel der Transplantationsmedizin; Hannover
- (295) Nagel, E., Schreiber, H.-W. 1993. State of the art – Möglichkeiten in der Nieren-, Leber- und Knochenmarktransplantation. Eingrenzung der Indikationen. In: Nagel, E., Fuchs, Ch. (Hrsg.), Soziale Gerechtigkeit im Gesundheitswesen. Ökonomische. ethische, rechtliche Fragen am Beispiel der Transplantationsmedizin. Berlin et. al. Springer 1993
- (296) Oesterwitz, H. 1991. Letter to the editor: Dangerous transmission of cancer with cadaveric donor kidneys. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 83, 3 – 5
- (297) Opelz, G. 1989. Comparison of immunosuppressive protocols in renal transplantation: A multi center view. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 64, 4 – 10
- (298) Opelz, G. 1992. How unusual are the University of Minnesota HLA matching results ? In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 97, 14 – 16

- (299) Opelz, G., Mytilineos, J., Scherer, S., Dunckley, H., Trejaut, J., Chapman, J, Fischer, G., Fae, I., Middleton, D., Savage, D., Bignon, J.-D., Bensa, J.-C. , Noreen, H., Albert, E., Albrecht, G., Schwarz, V. 1993. Analysis of HLA-DR matching in DNA-typed cadaver kidney transplants. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 108, 15 – 18
- (300) Opelz, G., Wujciak, T. for the Collaborative Transplant Study. 1996. Comparative Analysis of Kidney Preservation Methods. In: Transplantation Proceedings, 28, 87 – 90
- (301) Patzig, G. 1993. Medizinische Verteilungsentscheidungen und ihre Rechtfertigung. In: Nagel, E., Fuchs, C. (Hrsg.): Soziale Gerechtigkeit im Gesundheitswesen - Ökonomische, ethische, rechtliche Fragen am Beispiel der Transplantationsmedizin; Springer, Berlin et al
- (302) Persijn, G.G. 1989. Introduction. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 61, 1
- (303) Persijn, G.G. 1992. EUROTRANSPLANT Users meeting 1992. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 98, 26 – 45
- (304) Persijn, G.G. 1993. EUROTRANSPLANT Users Meeting – 1993. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 109, 35 – 54
- (305) Persijn, G.G. 1993. The long waiting renal transplant patients. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 101, 12 – 14
- (306) Persijn, G.G. 1994. EUROTRANSPLANT kidney & pancreas meeting Leiden, September 22, 1994. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 119, 30 – 48
- (307) Persijn, G.G. 1995. Reports from the EUROTRANSPLANT Organ Advisory Committees. EUROTRANSPLANT Kidney Advisory Committee. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 127, 7
- (308) Persijn, G.G. 1995. EUROTRANSPLANT Organ Specific Meetings, September 21, 1995, Leiden, the Netherlands. Report of the annual kidney meeting. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 129, 25 – 32
- (309) Persijn, G.G. 1996. Important Erratum. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 132, 8

- (310) Persijn, G.G., De Meester, J. , Smith, M., Boer, de J., Vanrentergehm, Y. 1996. Progress report on the new EUROTRANSPLANT Kidney Allocation System: the first 3 months. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 133, 6 – 9
- (311) Persijn, G.G., De Meester, J. 1997. AB0-Blood groups rules in the kidney allocation process in 1997. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 142, 5
- (312) Persijn, G.G. 1997. Report of the EUROTRANSPLANT Kidney Users Meeting held on Thursday, October 9, 1997 at the Holiday Inn Leiden, the Netherlands. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 143, 10 – 13
- (313) Persijn, G.G. 1998. Report of the 12th meeting of the EUROTRANSPLANT Kidney Advisory Committee held on May 27, 1998. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 149, 8 – 9
- (314) Persijn, G.G. 1999. Overview of the Kidney Users Meeting; Leiden, October 8, 1999. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 157, 12 – 15
- (315) Persijn, G.G., Smits, J., De Meester, J. 1999. Nonimmunologic Matching in Renal Transplantation. in: Transplantation Proceedings 31, 1772 - 1774
- (316) Persijn, G.G. 2001. Report of the meeting of the EUROTRANSPLANT Kidney Advisory Committee (ETKAC), on Wednesday, May 9, 2001. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 172, 9 - 15
- (317) Persijn, G.G., Frei, U. 2002. Report of the meeting of the EUROTRANSPLANT Kidney Advisory Committee (ETKAC), on Wednesday, December 13, 2001. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 176, 3 – 4
- (318) Persijn, G.G. 2003. – persönlicher Brief vom 12. September 2003 auf Anfrage bezüglich Nierenallokation bei EUROTRANSPLANT.
- (319) Pichlmayr, R. 1976. Ergebnisse der Nierentransplantation. Weiterentwicklung oder Stagnation? In: Langenbecks Archiv für Chirurgie Suppl.: 1 – 5
- (320) Pichlmayr, R. 1984. Summary of the main results of the Round Table discussion at the EUROTRANSPLANT Meeting September 29 - The impact of CYA on current selection criteria within EUROTRANSPLANT. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 25, 4 – 7

- (321) Pichlmayr, R. 1988. Transplantationskodex. Arbeitsgemeinschaft der Transplantationszentren in der BRD einschließlich Berlin-West e.V. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 52, 9 – 13
- (322) Pichlmayr, R. 1988. Report EUROTRANSPLANT Users Meeting, September 23, 1988. in: EUROTRANSPLANT-Newsletter 60, 5 – 9
- (323) Pichlmayr, R. 1989. Report EUROTRANSPLANT Users Meeting. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 70, 8 – 12
- (324) Pichlmayr, R., Maibücher, A., Bauer, M. 1997. Realisierung der Xenotransplantation. Innovartis – Sonderdruck aus innovartis Dezember 1997
- (325) Pichlmayr, R. 1997. Medizinische Ethik und medizinischer Fortschritt am Beispiel Xenotransplantation (Rede). In: Niedersächsisches Ärzteblatt; Ausgabe 7/97, 6 – 14
- (326) Ploeg, R.J., Southard, J.H., Belzer, F.O. 1988. Something new in organ preservation: the UW-Solution. A short introduction to the European Multicenter Trial. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 57, 8 - 13
- (327) Ploeg, R.J., Groenewegen. 1989. Progress Report on the European Multicenter Trial on UW-Solution in clinical preservation and transplantation. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 62, 5 – 9
- (328) Ploeg, R.J., Groenewegen, M., Bockel, van J.H. 1990. Last interim report on the clinical results in organ preservation with UW-solution in the European multi center study. for the European multi center study. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 75, 3 – 10
- (329) Possemis, M. 2000. German donor regions in accordance with the German Transplant Law. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 163, 4
- (330) Prottas, Jeffrey. 1985. Effective organ procurement: the U.S. experience. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 28, 10 – 18
- (331) Rapaport, F.T. 1987. In: JAMA 257: 3118
- (332) Reekers, P. 1988. Patients with historic alloantibodies are immunized patients. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 56, 9

- (333) Ringe, B., Braun, F., Grupp, C. 1997. Immunsuppression mit Tacrolimus nach Nierentransplantation. In: Land, W., Ringe, B. (Hrsg.): Tacrolimus in der Nierentransplantation, 9 – 15. Pabst, Lengerich – Berlin – Düsseldorf
- (334) Roels, L., Vanrenterghem, Y., Waer, M., Christiaens, M., Gruwez, J., Michielsen, P. 1990. The aging kidney donor: Another answer to organ shortage ? - on behalf of the Leuven Collaborative Group for Transplantation. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 81, 5 – 8
- (335) Rood, J.J. van, Leeuwen, A. van, Eernisse, J.G. The EUROTRANSPLANT Story. 497 – 509; keine weiteren Angaben
- (336) Rood van , J.J. 1969. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 2, 1 – 5
- (337) Rood van , J.J. 1969. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 3, 1 – 7
- (338) Rood van , J.J. 1969. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 4, 1
- (339) Rood van , J.J. 1970. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 7, 1 – 3
- (340) Rood van , J.J. 1970. IV. Communication. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 10, 1
- (341) Rood van , J.J. 1970. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 11, 1 - 6
- (342) Rood van , J.J. 1971. I. Statistics. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 12, 1 – 3
- (343) Rood van , J.J. 1971. III. Financial. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 12, 4 – 6
- (344) Rood van , J.J. 1984. 4. multi organ procurement. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 24, 4 – 5
- (345) Rood van , J.J. 1984. 7. Effect of repeated HLA-mismatches on the survival of second and third kidney graft. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 24, 7 – 8
- (346) Rood van, J.J. 1984. 8. Immunisation after related donor specific transfusions with respect to cadaveric kidney transplantation. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 24, 8

- (347) Rood van , J.J. 1986. Prospective HLA-typing in cadaveric renal transplantation. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 38, 7 – 10 - Transplantation Proceedings, in press
- (348) Rood, van J.J. 1987. Prospective HLA-matching in cadaveric renal transplantation. A response to J. van Rood's article in Newsletter 38. In: Newsletter 44, 4 – 6
- (349) Rood, van J.J., Steenberge, van E., Lange, de P., Lagaaij, E.L. 1987. Matching is good for you, at least if you are in need of a kidney transplant. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 50, 8 – 16
- (350) Rood, van J.J. 1994. Introduction. Letter to all renal centres, tissue typing laboratories and transplant coordinators in EUROTRANSPLANT. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 114, 2
- (351) Rood, van J.J., Lagaaij, E.L., Doxiadis, I., Roelen, D., Persijn, G.G., Claas, F.H.J. 1994. Permissible mismatches, acceptable mismatches and tolerance. New trend in decision making. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 115, 13 – 18
- (352) Rood, J.J. van. 1994. Introduction. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 120, 1 - 2
- (353) Rubin, R.H. 1987. Occurrence and treatments of infectious diseases in (organ) transplanted patients. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 48, 13 – 14
- (354) Ruers, T.J.M., Vroemen, J.P.A.M., Kootsta, G. 1986. Non-heart beating donors – a successful contribution to organ procurement. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 33, 11
- (355) Rutten, F.F.H., Poeg, R.J., McDonnell, J. 1993: Kidney preservation with University of Wisconsin or Eurocollins solution ? An economic analysis. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 103, 14 – 15
- (356) Saase, van J.L.C.M., Woude, van der F.J. 1991. Letter to the editor. Hepatitis-B and hepatocellular carcinoma after renal tp in a Hepatitis-B surface antigen negative recipient. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 87, 5

- (357) Salaman, J., Moore, R., Johnson, R.W.G., Sells, R., Pichlmayr, R., Kohlhaw, K., Land, W. 1993. A controlled trial of RS-61443 in renal transplantation patients receiving Cyclosporine monotherapy. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 102, 7
- (358) Schaafsma, M., Possemis, M. 2000. National allocation rules within EUROTRANSPLANT. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 162, 4 – 6
- (359) Schippers, H.M.A., Haase-Kromwijk, G.J.J.M. 1994. New structure EUROTRANSPLANT Organization. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 120, 2 - 6
- (360) Schippers, HMS. 1972. Statistics 1972. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 13, 1 – 2
- (361) Schippers, HMS. 1972. IV. Interregional collaboration. 1972. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 13, 1
- (362) Schippers, H.M.S. 1973. High urgency list. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 14, 5
- (363) Schippers, HMS. 1973. Transplantation follow up. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 14, 7
- (364) Schippers, HMS. 1973. Transplantation in children. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 14, 8
- (365) Schippers, H.M.S. 1974. 3. HL-A antibodies in potential kidney recipients. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 15, 7 – 8
- (366) Schippers, H.M.S. 1992. A report on current EUROTRANSPLANT board activities. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 96, 4 – 5
- (367) Schippers, H.M.S., Zwet, W. Van. 2002. Report of the meeting of the EUROTRANSPLANT Financial Committee (FC). In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 179, 14 – 15
- (368) Schlich, T. 1996. Die Erfindung der Organtransplantation: Erfolg und Scheitern des chirurgischen Organersatzes 1880 – 1930, 1 – 22; 148 – 174; 245 – 281; Medizinische Habilitationsschrift, Universität Freiburg

- (369) Schmid, U., Gutmann, T., Schneewind, K.A., Wundeer, E., Hillebrand, G.F., Land, W. 2002. Die Position der Betroffenen: Alltagsethische Einstellungen von Dialysepatienten zur Organallokation. In: Grundlagen einer gerechten Organverteilung, 179 – 199
- (370) Schmidt, V.H. 2002. Die Organverteilung nach dem Transplantationsgesetz: einige Neuerungen. In: Grundlagen einer gerechten Organverteilung, 9 – 34; Springer
- (371) Schneewind, K.A., Schmid, U. 2002. Zur „Dringlichkeit“ der Nierentransplantation bei Dialysepatienten. Ergebnisse und Empfehlungen aus einer psychologisch-medizinischen Untersuchung. In: Grundlagen einer gerechten Organverteilung, 219 – 255; Springer
- (372) Schoeppe, W. 1992. Nierentransplantation. Gegenwärtiger Stand in der Bundesrepublik Deutschland. Deutsches Ärzteblatt 89, B708 – B712; KfH/Kuratorium für Dialyse und Nierentransplantation e.v.; DSO/Deutsche Stiftung Organtransplantation (Hrsg.) 1997. Kurzinformation. Zahlen – Daten – Fakten 1996. in: Sonderdruck, Neu-Isenburg
- (373) Schreiber, H.-L. 1993. Rechtliche Kriterien der Verteilungsgerechtigkeit im Sozialstaat. In: Nagel, E., Fuchs, C. (Hrsg.): Soziale Gerechtigkeit im Gesundheitswesen - Ökonomische, ethische, rechtliche Fragen am Beispiel der Transplantationsmedizin; Springer; Berling et al
- (374) Schreuder, G.M.Th. 1986. Objectives of the EUROTRANSPLANT serum sets - Some remarks relating to the EUROTRANSPLANT Quality Control Report during the Tissue Typing Meeting 1986. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 42, 11 – 13
- (375) Schroth, U. 2002. Das strafbewehrte Organhandelsverbot des Transplantationsgesetzes. Ein internationales Problem und sein deutsche Lösung. In: Grundlagen einer gerechten Organverteilung, 115 – 141
- (376) Schütt, G. Smit, H., Schorder, P. 1992. Organizational Structures as the basis for successful kidney transplantation in Germany. In: Transplantations Proceedings 24, 2052, 2053
- (377) Schwartz, R., Damshek, W. 1959. Drug-induced immunological tolerance. In: Nature 183: 182 – 1683

- (378) Seehofer, H. 1997. Transplant Act accepted with broad consensus. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 143, 5
- (379) Seidler, E. 1993. In: Nagel, E., Fuchs, C. (Hrsg.): Soziale Gerechtigkeit im Gesundheitswesen - Ökonomische, ethische, rechtliche Fragen am Beispiel der Transplantationsmedizin; Hannover
In: Nagel, E. und Fuchs, Ch. (Hrsg.), Soziale Gerechtigkeit im Gesundheitswesen. Ökonomische. ethische, rechtliche Fragen am Beispiel der Transplantationsmedizin. Berlin et. al. Springer 1993
- (380) Schwarz, A., L'age-Stehr, J., Offermann, G. 1986. Transmission of LAV/HTLV III infection by kidney transplantation: acute clinical course in 4 cases. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 38, 16
- (381) Smith, M. 1993. PIONEER Users Meeting October 1993. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 109, 9 – 15
- (382) Smits, J.M.A. 1996. HLA compatibility in renal transplantation. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 132, 13 – 14
- (383) Smits, J.M.A., De Meester, J., Perisijn, G.G., Claas, F.H., Vanrenterghem, Y. 1997. Long-Term results of solid organ transplantation. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 141, 10 - 25
- (384) Smits, J. 2001. Modeling strategies and their clinical relevance in the analysis of organ transplant data. Medizinische Dissertation
- (385) Stähelin; H. 1986. Cyclosporin: Historical Background. In: Borel, J.F. (Ed.): Ciclosporin (Progress in Allergy 38), 19 – 27; Karger, Basel – München – New York
- (386) Tariverdian, G., Buselmaier, W. 2004. Unterschiede von Allelhäufigkeiten in verschiedenen Bevölkerungen. In: Humangenetik, 3. Aufl., 392 - 394
- (387) The Council of the Transplantation Society. 1985. 7. Commercialisation in transplantation: the problems and some guidelines for practice. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 31, 10 – 16
- (388) Thews, G. 1993. Verteilungsgerechtigkeit im Gesundheitswesen – Probleme und Positionen am Beispiel der TRANSPLANTATIONS-Medizin. In: Nagel, E., Fuchs, C. (Hrsg.): Soziale Gerechtigkeit im Gesundheitswesen - Ökonomische, ethische, rechtliche Fragen am Beispiel der Transplantationsmedizin; Springer, Berlin et al

- (389) Thomson, A.W. 1989. Abstracts EUROTRANSPLANT Meeting 1989 - FK-506: A potentially important new immunosuppressant. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 68, 8
- (390) Thorogood, J. 1988. Prognostic Indices a new development within EUROTRANSPLANT. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 54, 3 – 7
- (391) Thorogood, J., Houwelingen van, J.C., Rood van, J.J., Perisjn, G.G. 1990. The effect of HLA-matching, CYA and transplant year on annual kidney graft survival. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 73, 6 – 8
- (392) Thorogood, J., Perisjn, G.G., Zanvoort, F.A., Houwelingen, J.C. van, Rood, J. van. 1990. Age matching in renal transplantation: should it be recommended ? In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 77, 6 – 7
- (393) Thorogood, J., Persijn, G.G., Schreuder, G.M.Th., D´Amaro, J, Zantvoort, F.A., Houwelingen, van J.C., Rood, van J.J. 1991. The effect of HLA matching on kidney graft survival in separate posttransplantation intervals. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 84, 15 – 23
- (394) Thorogood, J., Schreuder, G.M.Th., Perisjn, G.G., Rood, van J.J. 1993. Quality of serological donor HLA typing: Analysis of graft survival by HLA in renal transplantation: recipients treated with CYA. EUROTRANSPLANT-Newsletter 102, 11 – 14
- (395) Thorogood, J., Houwelingen, van J.C., Perisjn, G.G., Rood, van J.J. 1993. Match prognostic index for predicting waiting time to renal transplantation. EUROTRANSPLANT-Newsletter 103, 8 – 10
- (396) Toussaint, C. Kinnaert, P., Vereerstraeten, P. 1987. Late mortality and morbidity five to eighteen years following kidney transplantation. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 48, 12 - 13
- (397) Tuffs, A. 1997. At last – a transplant law. Deutsche Stiftung Organtransplantation, Neu Isenburg. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 141, 3
- (398) Vanrenterghem, Y., Waer, M., Christiaens, R., Roels, L., Gruwez, J., Michielsen, P. and the Leuven Group for Transplantation. 1992. Long-term results after cadaver kidney transplantation have also improved over the last two decades. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 92, 9 – 10

- (399) Vanrenterghem, Y., Persijn, G.G. 1996. The implementation of the new EUROTRANSPLANT Kidney Allocation System. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 131, 4 – 7
- (400) Vanrenterghem, Y. 1996. Report by the President of the Board of EUROTRANSPLANT International Foundation at the Assembly on Friday, September 27, 1996. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 136, 5
- (401) Vanrenterghem, Y., Persijn, G.G. 1996. Report of the Kidney Users meeting, held on Thursday, September 26, 1996 at the Holiday Inn, Leiden, the Netherlands. EUROTRANSPLANT-Newsletter 137, 4 – 8
- (402) Vanrenterghem, Y. 1997. Highlights of the presidential address. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 143, 6 – 7
- (403) Vanrenterghem, Y. 1998. Presidential Address- October 9, 1998. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 149, 3 – 4
- (404) Vanrenterghem, Y. 1998. Presidential Address – October 7, 1999. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 156, 9 – 11
- (405) Vanrenterghem, Y. 2000. Presidential Address. EUROTRANSPLANT Annual Meeting October 2000. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 165, 10 – 11
- (406) Vanrenterghem, Y. 2001. Presidential Address EUROTRANSPLANT Annual Meeting September 2001. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 173, 3 - 4
- (407) Vanrenterghem, Y. 2002. Presidential Address EUROTRANSPLANT Annual Meeting October 2002. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 182, 6 – 7
- (408) Vast, B. 2002. ENIS – The solid workhorse behind EUROTRANSPLANT’s Mission. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 180, 6 – 7
- (409) Vast, B. 2002. ENIS and the Internet. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 181, 7 – 8
- (410) Vast, B. 2002. ENIS – Migration to the Internet ? In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 182, 8 – 9

- (411) Verduyn, W. 1993. Doxiadis, I., Anholts, J., Drabbes, J.J.M., Naipal, A., D'Amaro, J., Persijn, G.G., Giphart, M.J., Schreuder, G.M.Th. Biotinylated DRB Sequence-Specific Oligonucleotides. Comparison to serological HLA-DR typing of organ donors in EUROTRANSPLANT. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 108, 18 – 26)
- (412) Vromen, M.A.M, Leunissen, K.M.L., Persijn, G.G., Kootstra, G. 1988. Short and long term results with adult non-heart beating donor kidneys. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 60, 9 – 12
- (413) Warren, J. 2002. From the press. Overview of some of the main stories at the XIX Congress of the Transplant Society, held in Miami, August 23-30, 2002 Transplant News, September 27, 2002. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 183, 3 – 5
- (414) Wiesenhaan-Stellingwerff, G.C., Schotsmans, P. 2002 Report of the meeting of The EUROTRANSPLANT Ethics Committee (EC). In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 176, 7 – 8
- (415) Wiesing, U. 1999 Werden Spenderorgane nach medizinischen oder ethischen Kriterien verteilt? In: Johann S. Ach, Michael Quante, Hirntod und Organverpflanzung. Ethische, medizinische, psychologische und rechtliche Aspekte der Transplantationsmedizin; 2. Auflage, frommann-holzboog Verlag, 227 – 246
- (416) Witzenburg van, R., Ryan, M. 1992. BIO IMPLANT SERVICES (BIS) – a progress report. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 93, 5 - 8
- (417) Wüthrich, R.P. 1995. Geschichtlicher Überblick. In: Wüthrich, R.P. – Nierentransplantation, 51 – 61; 2. Aufl. Springer, Berlin – Heidelberg – New York
- (418) Wüthrich, R.P. 1995. Klinische Aspekte der Immunsuppression. In: Wüthrich, R.P. Nierentransplantation, 127 – 160; 2. Aufl. Springer, Berlin – Heidelberg – New York
- (419) Wujciak, T., Opelz, G. 1993. A proposal for improved cadaver kidney allocation. in: Transplantation, Vol. 56, 1513 – 1517, No. 6
- (420) Wujciak, T., Opelz, G. 1997. Matchability as an important factor for kidney allocation according to the HLA match. In: Transplant Proc 1997, 27: 1403 – 1405

- (421) Zantvoort, F.A. 1989. Consistent improval of irst renal allograft survival in EUROTRANSPLANT. EUROTRANSPLANT-Newsletter 63, 4
- (422) Zantvoort, F.A. 1989. HLA homozyosity and time on the renal waiting list. In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 71, 8
- (423) Zantvoort, F.A. 1989. Risk of hepatitis-B virus transmission by organs from hepatitis-B surface antigen positive donors transplanted into HB-immunized patients. EUROTRANSPLANT-Newsletter 63, 5
- (424) Zantvoort, F.A. 1989. 5. EUROTRANSPLANT serum set. EUROTRANSPLANT-Newsletter 65, 5
- (425) Ziegenfuß, T. 2000. Gefäß- und Amputationsverletzungen. In: Checkliste Notfallmedizin Thieme, 464 – 468
- (426) Zwet van, W., Mühlbacher, F. 2001. Report of the meeting of the EUROTRANSPLANT Computer Services Working Group (CSWG). In: EUROTRANSPLANT-Newsletter 176, 5 - 7

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. W. Lachart von der DSO für die Leihgabe umfangreicher Quellenliteratur, sowie Herrn Prof. Dr. Dr. U. Wiesing für seine Betreuung als Doktorvater.

Lebenslauf

- Daniel Galden, geboren am 21. August 1978 in Berlin
- 1985 - 1989: Eduard Spranger Grundschule in Reutlingen
- 1989 - 1996: Johannes Kepler Gymnasium in Reutlingen
- 1996 - 1997: Southland Boys´ High School in Invercargill / New Zealand
- 1997 - 1999: Johannes Kepler Gymnasium in Reutlingen

Abitur im Juni 1999

- 1999 - 2000: Zivildienst am Institut für Zoophysiologie der Eberhard Karls Universität Tübingen in Zusammenarbeit mit dem Freundeskreis der Schlossfledermäuse Tübingen e.V.
- 2000 - 2002: Studium der Veterinärmedizin an der Tierärztlichen Hochschule Hannover

Vorphysikum im September 2001

- seit 2002: Studium der Humanmedizin an der Eberhard Karls Universität Tübingen
- 2002: wissenschaftliche Hilfskraft am Anatomischen Institut
- 2002: Pflegepraktikum am Zentrum für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie des Universitätsklinikums Tübingen, sowie am Hôpital de Narbonne/Südfrankreich

Physikum im März 2003

- 08/2003: Famulatur in der chirurgischen Abteilung der Albklinik Münsingen
- 2003: Tischassistent im Kursus für makroskopische Anatomie der Eberhard Karls Universität Tübingen
- 2004 - 2005: OP-Assistent der MEDICAL ONE AG; Klinik für ästhetisch-plastische Chirurgie in Stuttgart
- 09/2004: Famulatur in der gynäkologischen Abteilung des Robert-Bosch-Krankenhauses Stuttgart
- 03/2005: Famulatur in nervenärztlicher Praxis in Reutlingen
- 04/2005: Hospitanz in gefäßchirurgischer Abteilung HELIOS-Klinik Obernau

- 08/2005: Famulatur in der anästhesiologischen Abteilung der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik Tübingen
- 09/2005 Famulatur in radiologischer Abteilung der Kreiskliniken Reutlingen
- 11/2005 - 02/2006 Studentische Hilfskraft in der Urologie des Universitätsklinikums Tübingen unter der Leitung von Prof. Dr. A. Stenzl
- 04/2006. Übersetzungsarbeiten (englisch-deutsch) für MarFlow - Medical Equipment - Zürich/Schweiz

Praktisches Jahr: 2006 - 2007:

- Kantonsspital Luzern: Urologie
- Klinikum Friedrichshafen: Chirurgie, Innere Medizin

2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung am 8. Mai 2007

Stipendien:

- seit April 2001: Stipendiat der Studienstiftung des deutschen Volkes

Publikationen:

- Buchrezension: Thomas Gutmann/Klaus A. Schneewind/Ulrich Schroth/Volker H.Schmidt/Antonellus Elsässer/Walter Land/Günther F. Hillebrand, Grundlagen einer gerechten Organverteilung; MedR Schriftenreihe Medizinrecht, Springer, 2003
in: Zeitschrift für medizinische Ethik (ZME), 50. Jahrgang 2004, Heft 2
- Abstract: H. Danuser, S. Suter, D. Galden, P. Stucki, E. Dobry; Klinik für Urologie, Kantonsspital Luzern. Juni 2006. "Erste Ergebnisse nach laparoskopischer Pyeloplastik - Wieviel laparoskopische Erfahrung ist notwendig?"