

**Aus der medizinischen Klinik und Poliklinik  
der Universität Würzburg  
Direktor: Professor Dr. med. G. Ertl**

**Die Anwendung von Donor-Score-Systemen am Beispiel des  
Nierentransplantationsprogrammes Würzburg**

**Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde der  
Medizinischen Fakultät  
der  
Julius-Maximilians-Universität Würzburg**

**vorgelegt von  
Stefanie Corinne Kurtz  
aus Hasloch**

**Würzburg, Dezember 2014**



**Referent:** Priv.-Doz. K. Lopau  
**Korreferent:** Prof. Dr. H. Riedmiller  
**Dekan:** Prof. Dr. M. Frosch

**Tag der mündlichen Prüfung: 17.07.2015**

**Die Promovendin ist Ärztin**

# Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung .....	1
1.1.	Geschichte der Nierentransplantation .....	1
1.2.	Entwicklung der Spenderzahlen in den westlichen Industrieländern („ Organmangel“) .....	2
1.3.	Strategien zur Bekämpfung des Organmangels .....	3
1.4.	Organspender mit erweiterten Spenderkriterien („Expanded criteria donors“, „ECD“) .....	4
1.5.	Beurteilung der Organqualität vor der Transplantation (Donor Scoring) .....	6
1.6.	Parameter mit Auswirkungen auf die Organqualität.....	7
1.6.1.	Spendenalter.....	7
1.6.2.	Arterielle Hypertonie.....	9
1.6.3.	Diabetes mellitus.....	10
1.6.4.	Zerebrovaskuläres Ereignis als Todesursache des Spenders.....	12
1.6.5.	Akutes Nierenversagen des Spenders.....	13
1.6.6.	Das HLA-System.....	13
1.6.7.	Zytomegalievirusinfektionen.....	14
1.6.8.	Kalte Ischämiezeit.....	15
1.6.9.	Spenderethnologie ( Spenderrasse).....	16
1.7.	Objektive Messung der Organqualität: Donor Scores.....	16
1.7.1.	Der Deceased Donor Score (DDS).....	16
1.7.2.	Der Donor-Score von Schold.....	19
1.8.	Der Vergleich Schold-Score versus DDS.....	22
2.	Fragestellung.....	24
3.	Patientenauswahl und Methodik.....	25
4.	Ergebnisse.....	27

4.1.	Beschreibung der Grundgesamtheit.....	27
4.1.1.	Spendenalter.....	27
4.1.2.	Diabetes mellitus.....	28
4.1.3.	Arterielle Hypertonie.....	28
4.1.4.	HLA-Mismatche.....	29
4.1.5.	Zerebrovaskuläres Ereignis als Todesursache.....	29
4.1.6.	Nierenfunktion der Spender.....	30
4.1.7.	CMV-Risikokonstellation.....	30
4.1.8.	Kalte Ischämiezeit.....	31
4.2.	Spenderkriterien mit Eingang in den Deceased Donor Score (DDS).....	32
4.2.1.	Vorkommen der Spendergrade des DDS-Scores in der analysierten Transplantationspopulation.....	32
4.2.2.	Funktionsverlust in Abhängigkeit vom DDS- Spendergrad.....	32
4.2.3.	Tod mit Funktion in Abhängigkeit vom Spendergrad.....	33
4.2.4.	Primäre Transplantatfehlfunktion („Primary non-function“). .....	35
4.2.5.	Verzögertes Einsetzen der Transplantatfunktion („Delayed graft function“) in Abhängigkeit des DDS-Score.....	36
4.2.6.	Akute Abstoßungen in Abstoßungen in Abhängigkeit vom DDS-Score.....	37
4.2.7.	Bioptisch gesicherte chronische Transplantat- nephropathie (chronische Allograft-Nephropathie, CAN) in Abhängigkeit vom DDS-Score.....	38
4.2.8.	Transplantatüberleben in Abhängigkeit vom DDS.....	39
4.2.9.	Patientenüberleben in Abhängigkeit vom DDS.....	40
4.2.10.	Verlauf der Transplantatfunktion in Abhängigkeit vom Donorgrad.....	41
4.3.	Spenderkriterien mit Eingang in den Schold-Score.....	42
4.3.1.	Vorkommen der Spendergrade des Schold-Score in der analysierten Population.....	42
4.3.2.	Funktionsverlust in Abhängigkeit vom Schold-Spendergrad.....	43

4.3.3.	Tod mit Funktion in Abhängigkeit vom Schold-Score.....	44
4.3.4.	Primäre Transplantatfehlfunktion („Primary non-function“) in Abhängigkeit vom Schold-Score.....	45
4.3.5.	Verzögertes Einsetzen der Transplantatfunktion („Delayed graft function“) in Abhängigkeit vom Schold-Score.....	46
4.3.6.	Akute Abstoßungen in Abhängigkeit vom Schold-Score.....	47
4.3.7.	Bioptisch gesicherte chronische Transplantatnephropathie (CAN) in Abhängigkeit vom Schold-Score.....	48
4.3.8.	Transplantatüberleben in Abhängigkeit vom Schold-Score.....	48
4.3.9.	Patientenüberleben in Abhängigkeit vom Schold-Score.....	50
4.3.10.	Verlauf der Transplantatfunktion in Abhängigkeit vom Schold-Score.....	51
4.4.	Vergleich des DDS-Scores mit dem Schold-Score.....	52
5.	Diskussion.....	53
5.1.	Entwicklung der Donor-Scores.....	53
5.2.	Anwendung von Donorscores in weiteren Kollektiven.....	54
5.3.	Anwendung des Scores am Würzburger Kollektiv und Vorhersage der klinischen Ergebnisse.....	57
5.4.	Praktikabilität der Anwendung von Donor-Scoring- Systemen.....	61
5.5.	Mögliche Auswirkungen der Anwendung von Donor- Scoring-Systemen.....	62
5.5.1.	Spenderkonditionierung.....	63
5.5.2.	Transportoptimierung.....	63
5.5.3.	Verkürzung der kalten Ischämiezeit.....	63
5.5.4.	Modifikation der immunsuppressiven Therapie.....	64
6.	Zusammenfassung.....	68
7.	Literaturverzeichnis.....	70
8.	Abkürzungsverzeichnis.....	83
9.	Abbildungsverzeichnis.....	84

# 1. Einleitung

## 1.1. Geschichte der Nierentransplantation

Zu Beginn des 20. Jahrhunderts waren durch Entwicklungen auf den Gebieten der Gefäßchirurgie, der Hygiene und der Anästhesie die technischen Voraussetzungen gegeben, um grundsätzlich Transplantationen parenchymatöser Organe durchzuführen. Die ersten Transplantationsversuche scheiterten an den fehlenden immunologischen Kenntnissen. Die erste technische gelungene Nierentransplantation führte der Chirurg Emmerich Ullmann in Wien an einem Hund durch (1). Er transplantierte die entnommene Niere in die Nackenregion des Hundes, anschließend konnte er eine Urinproduktion beobachten.

Die erste Nierenübertragung von Mensch zu Mensch wurde von dem russischen Chirurgen Vorvonoy vorgenommen. Da damals keinerlei Wissen über Blutgruppen- und Gewebeunverträglichkeiten bestand, musste dieser Versuch scheitern (2).

Ein weiterer Meilenstein für die Transplantationsmedizin ist der Einzug der Immunologie durch Entdeckung der Blutgruppen durch Karl Landsteiner (3). Joseph Murray gelang 1954 die erste erfolgreiche Nierentransplantation zwischen eineiigen Zwillingen (4). Sir Brian Medawar beschrieb als erster die immunologischen Grundlagen der Abstoßungen fremden Gewebes. Durch seine wissenschaftlichen Tätigkeiten gelang es die Bedeutung des retikuloendothelialen Systems und der Lymphozyten zu erkennen (5). Jean Dausset ist im Jahre 1958 die Entdeckung des Histokompatibilitätskomplex zu verdanken (6). Nachdem man begann, die Grundlagen der Immunantwort zu erkennen, versuchte man im nächsten Schritt, diese zu unterdrücken. Zunächst erfolgte dies mit Hilfe einer Ganzkörperbestrahlung. Jedoch wurde angesichts der Nebenwirkungen und der nicht unerheblichen Mortalität schnell klar, dass man nach weniger aggressiven Methoden suchen musste. Aus ähnlichen Gründen waren erste Versuche mit Zytostatika zum Scheitern verurteilt (5). Erst in den Sechziger Jahren des vorigen Jahrhunderts stellten sich erste Erfolge unter Anwendung von Thiopurinen ein (2). Nach der Einführung von potenten

Immunsuppressiva wie Ciclosporin, Tacrolimus und Mycophenolat für die Prävention von akuten und chronischen Abstoßungsreaktionen und monoklonalen Antikörpern für die Behandlung der akuten Abstoßungsreaktion konnten seit den frühen 80ern des 20. Jahrhunderts die Ein-Jahres-Transplantatüberlebenszeiten gesteigert werden und Inzidenz der akuten Abstoßungsreaktion gesenkt werden (7).

## **1.2. Entwicklung der Spenderzahlen in den westlichen Industrieländern („Organmangel“)**

In den meisten Industriestaaten herrscht trotz vielfacher Bemühungen seit Jahrzehnten ein gravierender Organmangel. In Deutschland sind fast 65.000 Menschen dialysepflichtig, davon warten ca. 9000 Menschen auf eine Nierentransplantation (8). Durch den eklatanten Organmangel müssen dialysepflichtige Patienten derzeit teilweise über fünf Jahre auf eine Nierentransplantation warten (9). Durch Hämodialyse und Bauchfelldialyse können die Patienten überleben, jedoch kommt es durch die unmittelbaren und mittelbaren Folgen der urämischen Stoffwechselsituation zu einer deutlich erhöhten Morbidität und Mortalität (10). In Deutschland versterben pro Jahr ca. 10% Patienten auf der Warteliste zur Transplantation (11).

Die Vermittlung der Spenderorgane wird in Deutschland sowie in Kroatien, Österreich, den Niederlanden, Belgien, Luxemburg und Slowenien über Eurotransplant geregelt (12). Eurotransplant ist eine gemeinnützige Organisation, die den Austausch von Spenderorganen in diesen Ländern nach festen Regeln vermittelt und koordiniert.

Im Jahr 2006 standen 11.069 Patienten auf der Warteliste von Eurotransplant für eine Nierentransplantation, aber nur 3.239 Patienten erhielten ein Organ (13). In England wurden von 2005-2006 1.396 Nieren transplantiert, davon waren 31% Lebendnierentransplantationen, 6.331 Patienten warten auf ein Organ (14).

Aus der Schweiz beispielsweise ist positiv zu vermelden, dass die Anzahl der Lebendspender gestiegen ist, jedoch die Anzahl der Wartenden stetig steigt,

gleichzeitig kommt es zu einer Abnahme der postmortalen Organspender (15). In den USA warten ca. 65388 Patienten auf eine Nierentransplantation. 3886 Patienten verstarben während der Wartezeit (16).

Eine erfolgreiche schnell durchgeführte Nierentransplantation würde nicht nur die Lebensqualität, sondern auch die Lebenserwartung deutlich verbessern. Mit zunehmender Wartezeit verschlechtern sich das Langzeitüberleben von Transplantaten und Patienten (17). Ursächlich für den Organmangel sind verschiedene Faktoren. Gelegentlich mangelt es an der Bereitschaft von Kliniken und Ärzten auf Intensivstationen, trotz gesetzlicher Verpflichtung potentielle Spender an die Deutsche Stiftung Organtransplantation zu melden. Circa 65% aller möglichen potentiellen Spender stimmen vor ihrem Tod einer Transplantation zu, die Melderate der Krankenhäuser liegt jedoch nur knapp über 50% (18). Dies ist auf mangelnde Erfahrung im Umgang mit Organspendern und Organspenden, Zeitmangel, Arbeitsüberlastung und fehlende Unterstützung der Primärversorger zurückzuführen. Der Rückgang der Verkehrsunfallopfer ist sowohl den technischen Fortschritt der Automobilindustrie als auch durch die bessere medizinische Versorgung bedingt. In Diskrepanz hierzu ist in den letzten Jahren die Indikation zur Nierentransplantation aufgrund der zunehmenden Akzeptanz großzügiger gestellt worden. Sicherlich ist der Organmangel auch Folge des in Deutschland bestehenden restriktiven Transplantationsgesetzes (19). Es ist somit dringend notwendig, Strategien zu finden, die am beschriebenen Organmangel ansetzen können.

### **1.3. Strategien zur Bekämpfung des Organmangels**

In Deutschland wird derzeit diskutiert, ob eine Widerspruchslösung helfen könnte, den Donorpool zu steigern (20). Eine solche Lösung besagt, dass jeder als potentieller Organspender angesehen wird, der nicht ausdrücklich in rechtlich geeigneter Form seine Ablehnung gegen eine Organspende dokumentiert. Durch eine solche fixierte Entscheidung würden vor allem auch die Angehörigen des Patienten profitieren, indem sie von der schwierigen

Entscheidungsfindung im Sinne des Verstorbenen entlastet werden. Hierzu gehört in jedem Fall auch eine wesentlich intensivierte Aufklärung der Bevölkerung. Wie wichtig dies ist, zeigte die - wenn auch umstrittene - Ausstrahlung einer Organspende-Fernsehshow in den Niederlanden mit ungeahnter Wirkung auf die Spendebereitschaft der holländischen Bevölkerung. Vor allem aber muss basisnah aufgeklärt werden. Ansatzpunkte sind zum Beispiel Schulen oder auch einzelne Lehrer, Jugendgruppenleiter, Behörden etc.. Ein weiterer Lösungsansatz bestünde darin, denjenigen, die einen Organspendeausweis besitzen oder aber auch den Familienangehörigen nach einer Organspende, steuerliche oder sonstige Vorteile zu verschaffen (so genanntes „rewarded gifting“) (19). Die aufgezeigten Möglichkeiten zur Steigerung der Organspende sind allerdings sämtlich mit einer Änderung des Transplantationsgesetzes von 1997 verbunden und derzeit auf politischer Seite nicht durchsetzbar.

Eine andere Möglichkeit zur Steigerung der Spenderzahlen besteht darin, Organe von Verstorbenen heranzuziehen, die noch vor einigen Jahren nicht als Spender betrachtet worden wären. Als Beispiel hierfür kann hier das „Non-heart-beating-donor“-Programm angesehen werden, welches in den Niederlanden, Spanien, den USA oder auch der Schweiz erfolgreich durchgeführt wird. Dies ist in Deutschland nach der aktuellen Gesetzeslage - noch - nicht zugelassen (21). In anderen Ländern werden auch Überkreuz-Lebendspende (cross-over-Transplantationen) zwischen zwei Spender-Empfänger-Paaren durchgeführt, die aufgrund von Blutgruppeninkompatibilität oder spenderspezifischen Antikörpern keine direkte Lebendspende erlauben, durch einen Ringtausch wird ermöglicht, dem jeweils anderen Partner eine Niere zu spenden (22). Auch dieses Modell wird erfolgreich in Holland angewendet.

#### **1.4. Organspender mit erweiterten Spenderkriterien („Expanded criteria donors“, „ECD“)**

Aufgrund des oben beschriebenen Organmangels sehen sich die Transplanteure in den letzten Jahren gezwungen, vermehrt Organe zu

transplantieren, die den noch in den Neunziger Jahren des vergangenen Jahrhunderts gültigen Qualitätsstandards nicht Genüge getan hätten. Diese werden im englischsprachigen Raum als „Expanded criteria donor organs“ (kurz ECD-Organ) bezeichnet. 2002 wurden solche Organe von dem US-amerikanischen Organ Procurement and Transplantation Network genau definiert, danach versteht man unter ECD-Organen Spendernieren, die eine  $\geq 70\%$  höhere Gefahr des Organverlust für den Empfänger im Vergleich zu einem „idealen Organ“ beinhalten. Mittels einer multivariaten Analyse wurden hierfür folgende Eigenschaften herangezogen: Spenderalter  $\geq 60$  Jahre oder  $\geq 50$  Jahre mit zwei weiteren begleitenden Risikofaktoren: Eine arterielle Hypertonie in der Anamnese des Organspenders, als Todesursache des Spenders ein cerebrovasculäres Ereignis oder ein erhöhtes Serumkreatinin vor der Organspende. Diese Organe können nach Aufklärung des Empfängers transplantiert werden. Diese Transplantationen verlängern genau wie ideale Organe die Lebensdauer des Empfängers, verbessern seine Lebensqualität und sind wirtschaftlich günstiger als der Verbleib des Empfängers an der Dialyse (23).

Mehrere Studien belegen, dass es bei Verwendung von ECD-Organen zu einer verzögerten Transplantatfunktion (delayed graft function) kommt. Definiert wird diese als die Notwendigkeit der Dialyse innerhalb von sieben Tagen nach der Transplantation (24-28). Viele Spender- und Empfänger-Risikofaktoren sind bereits entdeckt worden. Eine DGF wird durch immunologische (schlechte HLA-Konstellation, PRA-Level, das Fehlen einer T-Zell vermittelten immunsuppressiven Induktionstherapie, weibliches Geschlecht) und nicht-immunologische Ursachen hervorgerufen (Spendenalter, Todesursache, lange kalte Ischämiezeit, Bodymassindex, Hypotonie des Empfängers (28,29). Histologisch findet sich bei einer DGF häufig akute Tubulusnekrosen unterschiedlichen Ausmaßes (30). Eine verzögert einsetzende Transplantatfunktion ist mit Auftreten einer akuten Abstoßung und einem schlechteren Organ- und Patientenüberleben assoziiert (31-33).

In weiteren Studien konnte gezeigt werden, dass die durchschnittliche Überlebensrate der Patienten, die ein ECD-Organ erhalten hatten, zwar

geringer war als diejenige von Patienten, die ein Organ nach Standardkriterien erhalten hatten, aber deutlich über derjenigen von Patienten, die während dieser Zeit weiter dialysieren mussten. Dies trifft auch für Risikoempfänger zu, wie zum Beispiel ältere Patienten, Diabetiker oder Patienten mit einer hypertensiven Nephropathie. Jüngere Patienten („ideale Empfänger“) hingegen profitieren bis zu einer gewissen Grenzwartezeit eher von einem idealen Spenderorgan (23, 34, 35).

Um auch ältere Patienten noch von einer Nierentransplantation profitieren zu lassen, wurde 1999 von Eurotransplant das Eurotransplant Senior Programm („ESP“) ins Leben gerufen. Bei diesem Programm werden Spenderorgane von mindestens 65 Jahre alten Verstorbenen vorrangig an Patienten alloziert, die ebenfalls ein Lebensalter über 65 Jahre erreicht haben. Die Organverteilung erfolgt nicht dabei nach den üblichen Kriterien von Eurotransplant, der HLA-Gewebetyp wird bei diesem Programm nicht berücksichtigt. Dafür werden Organe aus der Region mit deutlich geringerer kalter Ischämiezeit transplantiert, die Gesamtwartezeit wird um viele Monate verkürzt. Das Outcome dieses Programms zeigt, dass durch diese Maßnahme der Donorpool deutlich erweitert werden kann und die Betroffenen deutlich profitieren (36,37).

## **1.5. Beurteilung der Organqualität vor der Transplantation (Donor Scoring)**

Um erfolgreich ECD-Organen zu transplantieren und den adäquaten Empfänger auswählen, ist es dringend notwendig, die Organqualität möglichst bereits vor der Organspende und Transplantation zu beurteilen. Um dies zu realisieren müssen diese Variablen sowohl auf Seite des Spenders als auch auf Seite des Empfängers bekannt sein.

Ein klassischer solcher Parameter ist die kalte Ischämiezeit. Wie in mehreren Studien belegt, hat diese je nach Dauer einen erheblichen Einfluss auf die verzögerte Transplantatfunktion und damit sekundär auch auf das Transplantat- und das Patientenüberleben (38,39). Allerdings ist die Dauer der kalten Ischämie nicht vor der Organentnahme bekannt. Andererseits ist es das Ziel

des so genannten Donor-Scorings, Risikoorgane zu definieren, die eben *nicht* einer langen kalten Ischämie oder anderen vermeidbaren zusätzlichen Risiken ausgesetzt werden sollten.

In zahlreichen Studien wurde untersucht, welche Risikofaktoren die Organqualität beeinflussen und somit Auswirkungen auf das erreichbare Transplantat- und Patientenüberleben haben. Die Entwicklung sogenannter Donor-Scores ist ein Versuch, Entscheidungshilfen vor Organtransplantation zu geben. In die Berechnung der Donor-Scores gehen eine Auswahl bekannter Risikofaktoren für das Transplantatüberleben ein. Die Donor-Scores ermöglichen eine einfache Risikostratifizierung bereits vor Organentnahme (40,41).

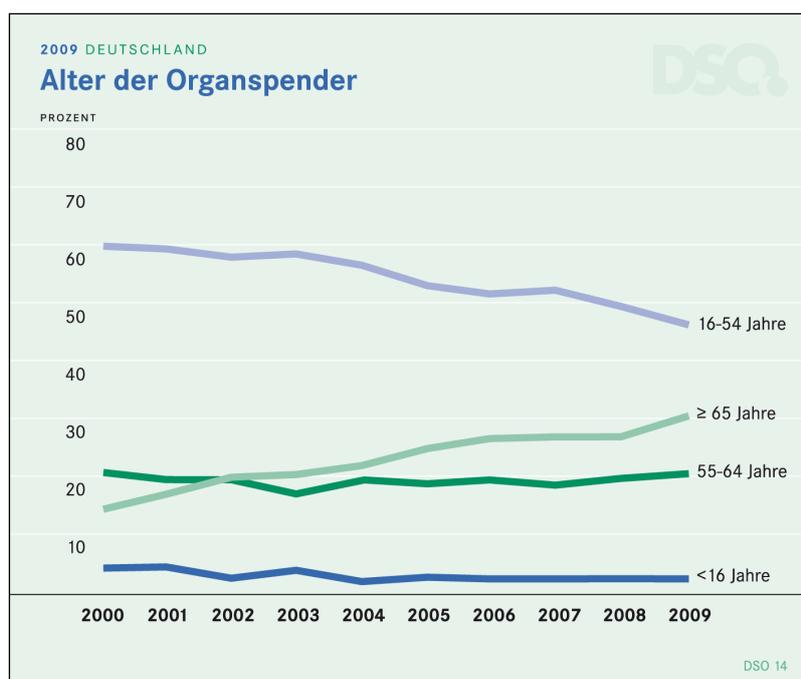
## **1.6. Parameter mit Auswirkungen auf die Organqualität**

Die Definition der ECD-Organe beinhaltet, dass bei Transplantation dieser Organe die Wahrscheinlichkeit für einen Organverlust um 70% erhöht ist. Im folgenden Abschnitt sollen die einzelnen Faktoren näher beleuchtet werden, die Einfluß auf den Transplantationserfolg haben.

### **1.6.1. Spendenalter**

Mit ansteigendem Lebensalter kommt es physiologischerseits zu einer Abnahme der Anzahl der Nephrone, zu einer Hypertrophie der verbliebenen Funktionseinheiten, zu einer progredienten interstitiellen Fibrosierung, einer Tubulusatrophie sowie zu vaskulären Veränderungen. Dieser Prozess verläuft relativ uniform und führt nach dem 30. Lebensjahr zu einer Abnahme der GFR (42,43). Zusätzliche Faktoren können die Nierenfunktion weiter und beschleunigt verschlechtern. Besonders relevant, weil am häufigsten, sind die Zivilisationserkrankungen arterielle Hypertonie, Typ 2-Diabetes mellitus sowie die generalisierte Arteriosklerose (42). Diese treten sämtlich mit zunehmendem Lebensalter gehäuft auf. Dies gilt natürlich auch für Menschen, die irgendwann Organe spenden. In zwei prospektiven Studien mit großen Fallzahlen war der Verlust der glomerulären Filtrationsrate bei über 70jährigen gesunden Patienten

nicht nennenswert. Beim Vorliegen von klassischen renalen Risikofaktoren wie z.B. einer arteriellen Hypertonie kam es aber teilweise zu einem deutlich beschleunigten Nierenfunktionsverlust (44,45). Zudem kommt es im Alter zu einem erhöhten renovaskulären Widerstand (46), der begleitet wird von einer eingeschränkten Vasodilatation im post-glomerulären Gefäßbett (47). Diese Veränderungen sind ursächlich für die erhöhte Empfindlichkeit des Organs gegenüber einer Minderdurchblutung, welche zum Beispiel im Rahmen des Sterbeprozesses und der kalten Ischämiezeit nach Organentnahme auftritt. Daraus resultiert, dass das Spenderalter mit der wichtigste Faktor zur Abschätzung der Organqualität ist. Die untenstehende Abbildung 1 der Deutschen Stiftung Organtransplantation zeigt, dass es in den letzten zehn Jahren zu einer deutlichen Zunahme des Spenderalters kam. Vor allem über 65-jährigen wurden zunehmend häufig Spenderorgane entnommen. In verschiedenen Studien kam es bei älteren Spendern vermehrt zum Auftreten einer verzögerten Transplantatfunktion (28, 48), einer chronischen Allograft-Nephropathie (48, 49) und zum schlechteren Transplantatüberleben (48,50).



**Abbildung 1:** Spenderalter in Deutschland, 2000-2009

(Quelle: [www.dso.de](http://www.dso.de), Abfrage am 14.06.2010)

### **1.6.2. Arterielle Hypertonie**

Eine arterielle Hypertonie ist einer der wichtigsten kardiovaskulären und renalen Risikofaktoren und ist mit 13% in Europa und 28,5% in den USA eine häufige Ursache für eine dialysepflichtige Niereninsuffizienz (51). Die histologisch nachweisbaren Folgeschäden an der Niere werden als hypertensive Nephropathie oder Nephroangiosklerose bezeichnet. Ausgelöst durch eine länger bestehende arterielle Hypertonie kommt es zu einer Schädigung der kleinen und mittleren Gefäße (Arteriosklerose). Die Hypertrophie von Myofibroblasten, sowie die Bildung von Kollagen, führt zur Intimaverdickung. Durch hyaline und eosinophile Ablagerungen wird die Verdickung der Intima noch weiter begünstigt. Besonders geschädigt werden die afferenten glomerulären Arteriolen. Des Weiteren ist die hypertensive Nephropathie gekennzeichnet durch Glomerulosklerose, interstitielle Fibrose und tubuläre Atrophie (52).

Fehlende epidemiologische Zusammenhänge zwischen einer milden Hypertonie und einer Nierenschädigung lassen vermuten, dass additive Faktoren wie Hyperlipidämie, Hyperurikämie, Hyperhomozysteinämie und Insulinresistenz zur Progression einer Niereninsuffizienz beitragen. Des Weiteren scheinen das Alter, Rauchen, erhöhter Salzkonsum, die Einnahme von NSAR und Kokain eine Rolle bei der Entstehung der hypertensiven Nephropathie zu spielen (53).

Initial kommt es im Rahmen der Pathogenese der hypertensiven Nephropathie zu einer intraglomerulären Druckerhöhung, die durch den bestehenden erhöhten systemischen Druck ausgelöst wird (54). Dies führt bereits zu einer glomerulären Schädigung. Die Filtrationsleistung sinkt, konsekutiv kommt es zu einer Hypertrophie und Hyperfiltration (55) der nicht geschädigten Glomeruli. Dieser initial physiologische Adaptionsmechanismus, der die Filtrationsleistung aufrechterhalten kann, verursacht bei längerem Bestehen u.a. Schäden an den Podozyten. Dies führt zur Proteinurie und Ablagerungen von Proteinen im Mesangium und trägt zur Entstehung der Glomerulosklerose bei (56). Zudem führt ein erhöhter intraglomerulärer Druck zu einer vermehrten

Kollagenbiosynthese im Glomerulum und begünstigt damit die Entwicklung einer Glomerulosklerose (57).

Auf ähnliche Weise verläuft die Schädigung am Tubulusapparat. Um die gesteigerte Rückresorptionsrate des Filtrats sicherzustellen, kommt es auch hier zur Hypertrophie, dies resultiert bei längerem Bestehen in einer tubulointerstitiellen Fibrose und Atrophie der Zellen (58,59).

Eine wichtige Rolle bei der Entstehung der hypertensiven Nephropathie kommt dem Renin-Angiotensin-System zu, welches durch die entstehende Ischämie bei der intraglomerulären Druckerhöhung aktiviert wird. Der oben beschriebene Pathomechanismus ist u.a. auch auf die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems zurückzuführen. Angiotensin II besitzt profibrotische und inflammatorische Eigenschaften und kann somit eine glomeruläre und tubuläre Entzündung über die Induktion von proinflammatorischen Zytokinen und Chemokinen auslösen (60). Durch Angiotensin II kommt es zu einer Vergrößerung von nichtselektiven Poren, dadurch wird die glomeruläre Siebfunktion beeinträchtigt, wodurch eine Proteinurie entsteht (61). Gleichzeitig führt die Aktivierung von Angiotensin II zu einer systemischen Vasokonstriktion (62, 63) und erhöht damit den systemischen Blutdruck.

In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass eine länger bestehende arterielle Hypertonie sowohl das Transplantatüberleben (64, 65, 66) als auch das Auftreten einer DGF als unabhängige Variable signifikant beeinflusst (64, 67).

### **1.6.3. Diabetes mellitus**

30-40% der Typ 1- und Typ 2 Diabetiker entwickeln bei ausreichend langem Verlauf des Diabetes eine Nephropathie (68). Laut Quasi-Niere-Jahresbericht 2006/2007 war der Diabetes mellitus die häufigste Ursache für eine dialysepflichtige Niereninsuffizienz seit Beginn der Erfassung der Patientendaten im Jahre 1996. Dabei überwiegt der Diabetes mellitus Typ 1 in der Gruppe der jüngeren Patienten und der Diabetes mellitus Typ 2 in der Gruppe der mittelalten und älteren Patienten. Bei dieser deutschlandweiten statistischen Erhebung konnte anhand der Diagnoseverteilung gezeigt werden,

dass der Diabetes mellitus als Ursache für eine dialysepflichtige Niereninsuffizienz immer mehr an Bedeutung gewinnt (69). Die diabetische Nephropathie ist bei Typ 1-Diabetiker die Hauptursache für eine erhöhte Mortalität und Morbidität (70).

Das morphologische Korrelat der diabetischen Nephropathie ist die noduläre Glomerulosklerose. Diese entsteht durch hämodynamische und metabolische Prozesse (71). Eine genetische Prädisposition begünstigt die Entstehung der diabetischen Nephropathie. Initial kommt es auch hier zu einer glomerulären Hyperfiltration, hierfür werden hämodynamische Faktoren verantwortlich gemacht, die den intraglomerulären Druck erhöhen. Die Ursachen dieser glomerulären hämodynamischen Veränderung sind bislang noch nicht hinreichend geklärt. Eine wichtige Rolle scheint aber auch hierbei Angiotensin II zu spielen (72), indem das Hormon vasomotorische Effekte auf die Vasa efferentia ausübt und dadurch zur Erhöhung des intraglomerulären Drucks beiträgt (73). Durch den anhaltenden glomerulären Druck kommt es zur verstärkten Produktion der mesangialen Matrix, einer Glomerulosklerose und zur Zerstörung der Barrierefunktion der glomerulären Basalmembran. Klinisch tritt eine Mikroalbuminurie auf (74). Durch den erhöhten intraglomerulären Druck kommt es zur Hochregulation des Glucosetransporters GLUT-1, was zu einer vermehrten Glucoserückresorption führt (75). Dies stimuliert wiederum die Bildung von Proteinkinase C und die Bildung von AGE's (advanced glycation end products). Einerseits kommt es dadurch zur Änderung der Struktur und Form der extrazellulären Matrix, welche unter anderem die glomeruläre Basalmembran betrifft. Andererseits führt dies zur Stimulation von Zytokinen wie VEGF (Vascular endothelial growth factor) und TGF- $\beta$  (Transforming growth factor  $\beta$ ), welches ebenfalls die glomeruläre Sklerose begünstigt (76).

Ein Diabetes mellitus in der Anamnese des Spenders zeigt in Studien eine höhere Inzidenz einer DGF (26).

#### **1.6.4. Zerebrovaskuläres Ereignis als Todesursache des Spenders**

Ein zerebrovaskuläres Ereignis als Todesursache spiegelt den Gefäßstatus des Spenders wieder. Bei einem Spender, der z.B. an einem ischämischen Insult verstorben ist, ist davon auszugehen, dass es bereits zu einem vaskulären Endorganschaden gekommen ist und dass Risikofaktoren für die Entstehung einer Arteriosklerose, insbesondere eine arterielle Hypertonie, beim Spender vorlagen. In einer Studie mit allerdings geringer Fallzahl zeigte sich bei Spendern, die nicht an einer traumatischen Todesursache verstorben waren, häufiger eine ausgeprägte Glomerulosklerose in einer prä transplantationem durchgeführten Nierenbiopsie. Die Ausprägung der Glomerulosklerose korrelierte wiederum mit dem Auftreten einer verzögerten Transplantatfunktion und einem Transplantatverlust (77). Zudem korreliert das Ausmaß der Glomerulosklerose mit der Ausprägung der systemischen Atherosklerose (78). Ein zerebrovaskulärer Tod begünstigt das Auftreten einer verzögerten Transplantatfunktion (27, 77), sowie den Transplantatverlust (77, 79), und ist mit einem schlechteren Langzeittransplantatüberleben assoziiert (50).

Ein zerebrovaskulärer Tod wird als eigenständiger Risikofaktor gewertet, da dieser häufig auch mit einem prolongierten Sterbeprozess verbunden ist. Der Eintritt des Hirntod setzt autonome, metabolische und endokrine Ereignisse in Gang, die als „autonomer Sturm“ bezeichnet werden. Diesem schließt sich eine hypotensive Phase an mit reduzierter Blut- und Sauerstoffversorgung des Gewebes (80, 81). Diese Veränderungen induzieren je nach Dauer und Ausprägung eine Gewebeschädigung und können somit verantwortlich für das schlechtere Outcome dieser Spender sein. Dies wurde bislang allerdings nur an Tiermodellen untersucht.

Eine nichttraumatische Todesursache ist somit ein bekannter Spenderrisikofaktor (82) und wurde als solcher in der von UNOS (United Network for Organ Sharing) 2002 aufgestellten Definition der ECD-Organen mit einbezogen.

### **1.6.5. Akutes Nierenversagen des Spenders**

Viele Organspender erleiden im Laufe des Sterbeprozesses ein akutes Nierenversagen (ANV), welches umso stärker ausgeprägt ist, je gravierender Vor- oder Begleiterkrankungen ausgeprägt sind (z. B. prärenales ANV nach Volumenmangelschock bei einem Polytrauma). Das akute Nierenversagen des Spenders ist häufig durch eine Hypotension bedingt, letztere ist ein weiterer bekannter Risikofaktor für das Auftreten einer verzögerten Transplantatfunktion (67). Ein erhöhtes Serumkreatinin kann allerdings auch differentialdiagnostisch auf eine chronisch eingeschränkte Nierenfunktion hinweisen, dies muss in jedem Fall mittels Fremdanamnese (z. B. über den Hausarzt) oder Voruntersuchungen ausgeschlossen werden. Ein Anstieg des Serumkreatinins bedeutet bereits den Verlust der Hälfte der Nierenfunktion (gemessen an der glomerulären Filtrationsrate). Ein vorbestehend erhöhtes Serumkreatinin bei Spender ist ebenfalls ein Risikofaktor für ein schlechteres Transplantatüberleben (65).

### **1.6.6. Das HLA-System**

Eine wichtige Aufgabe des Immunsystems ist es, zwischen „Selbst“ und „Fremd“ zu unterscheiden. Beim Menschen werden die molekularen Erkennungsmerkmale auf den Zelloberflächen als HLA- Moleküle bezeichnet und auf dem Chromosom 6 kodiert (83). Die Funktion der HLA-Moleküle beruhen zum einen auf der Bindung von korrespondierenden Antigenen und der anschließenden Präsentation gegenüber Effektorzellen, zum anderen auf der Aktivierung Antigen-spezifischer T-Zellen (84).

Die HLA-Antigene werden in die Klassen I (HLA-A, HLA-B, HLA-C), II (HLA-DQ, HLA-DR, HLA-DP) und III (Moleküle, deren Aufgaben eng mit denen Aufgaben der Klassen I und II zusammenhängen) eingeteilt. Innerhalb der Hauptklassen existieren viele Subtypen aufgrund der immens häufigen Polymorphismen der HLA-Antigene (85). Heute erfolgt die HLA-Typisierung durch molekularbiologische Tests, dadurch können die so genannten HLA-Mismatche (bzw. korrespondierend die HLA-Matche) bestimmt werden. Die Kompatibilität zwischen Spender und Empfänger kann entscheidend den Erfolg

einer Transplantation beeinflussen (86). Prognostisch besonders ungünstig für das Transplantatüberleben sind HLA-DR-Mismatche (87).

#### **1.6.7. Zytomegalievirusinfektionen**

In 20-60% der Fälle tritt eine symptomatische Zytomegalieinfektion beim Transplantatempfänger auf und erhöht signifikant die Mortalität und Morbidität in diesem Patientenkollektiv (88, 89). Das Zytomegalievirus gehört zur Familie der Herpesviren und wird hier in die Subgruppe der  $\beta$ -Herpesviren eingeordnet. Diese Subgruppe zeichnet sich durch ihr langsames Replikationsverhalten aus. Nach einer Primärinfektion (Erstkontakt mit dem Virus) persistiert CMV in Leukozyten und CD13-positiven Zellen und kann in fast allen Geweben nachgewiesen werden (90).

Als Sekundärinfektion bezeichnet man die Reaktivierung des latenten Virus oder aber die Superinfektion mit einem exogenem Virusstamm (91). Man muss zwischen einer CMV-Infektion (Virusnachweis im Körper) und einer CMV-Erkrankung (Virusreplikation und Krankheitssymptome) differenzieren (92). Seronegative Empfänger, die ein seropositives Organ erhalten, sind besonders gefährdet, an einer CMV-Infektion, häufig dann auch mit Organmanifestation, zu erkranken (89).

Eine CMV-Erkrankung tritt meist in den ersten vier Monaten nach einer Organtransplantation auf und kann in leichten Fällen Fieber, Abgeschlagenheit und eine Leukopenie verursachen. Durch Organmanifestationen wie Hepatitis, eine interstitielle Pneumonie oder ein Befall des Gastrointestinaltrakts können schwere Krankheitsbilder beobachtet werden (93). In vielen Studien wurde gezeigt, dass eine CMV-Infektion ein Risikofaktor für akute Abstoßungsreaktionen ist (94, 95, 96). Zudem scheint das Zytomegalievirus auch das Auftreten eines Diabetes mellitus nach Nierentransplantation zu begünstigen (97) und ist mit anderen schweren opportunistischen Infektionen assoziiert (93).

### **1.6.8. Kalte Ischämiezeit**

Ein bekannter Risikofaktor für das Auftreten einer verzögerten Transplantatfunktion ist die Dauer der kalten Ischämiezeit (28, 29, 98), diese beeinflusst ab einer Dauer von über 30 Stunden signifikant das Langzeittransplantatüberleben (99).

Ausgelöst durch die Ischämie im Rahmen der Organentnahme kommt es zum Abfall von Nährstoffen und Sauerstoff. Gleichzeitig akkumulieren toxische Stoffwechselabbauprodukte. Eine zentrale Rolle spielt der Verlust von Energiemetaboliten insbesondere von ATP. Dadurch bedingt kommt es zur Steigerung des anaeroben Stoffwechsel. Dies führt zur Entstehung einer Laktatazidose, welche die Aktivierung lytischer Enzyme begünstigt. Daraus resultiert die Bildung von freien Sauerstoffradikalen, die die zelluläre Funktion und die Zell-Zell-Interaktion über eine Lipid- und Eiweißperoxidation zu stören vermögen. Der Gewebeverband wird so verändert, dass die Einwanderung von Entzündungszellen ermöglicht wird (100).

Ein weiterer Prozeß, der durch den Verlust von ATP ausgelöst wird, ist der Ausfall der Na/K-ATPase, welche den vermehrten Einstrom von Natrium, Chlorid und Calcium nach intrazellulär induziert und konsekutiv zum Zellödem führt (101). Ebenfalls durch den Ausfall der Na/K-ATPase induziert wird der Einstrom von Kalzium und die hierdurch ausgelöste Aktivierung der Phospholipase A<sub>2</sub>, die eine Freisetzung von Entzündungsmediatoren ( PAF, Eicosanoide) bewirkt (102). Diese verursachen eine Vasokonstriktion, eine Plättchenaktivierung, eine erhöhte Gefäßpermeabilität und eine Einwanderung von Granulozyten. Über die Bildung von Entzündungsmediatoren und Sauerstoffradikalen sowie über die Induktion von Proteasen und Elastasen sind diese verantwortlich für die resultierende Gewebeschädigung (103).

Bei der Reperfusion verursacht der wieder einströmende molekulare Sauerstoff erneut die Bildung von freien Radikalen, was zu einer weiteren Aktivierung von Leukozyten führt (104).

### **1.6.9. Die Spenderethnologie (Spenderrasse)**

In vielen US-amerikanischen Studien konnte gezeigt werden, dass die Ethnie der Spender einen signifikanten Einfluss auf das Transplantat- und Patientenüberleben hat (105, 106). Das Transplantatüberleben unterscheidet sich je nach Ethnie erheblich (107). Bei Afroamerikanern tritt eine chronische Transplantatnephropathie häufiger auf als bei anderen Spenderethnien. Man unterscheidet auch hier zwischen immunologischen und nicht-immunologischen Faktoren, die ursächlich für das unterschiedliche Outcome sind (107). Bei den nicht-immunologischen Faktoren ist ein erhöhter mittlerer arterieller Blutdruckwert (108) zu nennen, bei den immunologischen Faktoren spielen ungünstige HLA-Konstellationen (109), sowie eine stärkere Immunantwort eine Rolle (107, 110).

## **1.7. Objektive Messung der Organqualität: Donor Scores**

Wegen der zunehmenden Anzahl zu transplantierender ECD-Organen und den oben aufgeführten multiplen Risikofaktoren für eine verzögerte Funktionsaufnahme des Transplantats und des Transplantat- und Patientenüberleben wurde nach Methoden gesucht, die mit einer ausreichenden Sensitivität das Organüberleben vorhersagen. Hierfür wurden an großen Kollektiven die sogenannten Donor-Scores entwickelt.

In der vorliegenden Arbeit beziehen wir uns auf Score-Systeme, die zum einen von der Arbeitsgruppe von Schold et al. (41), zum anderen von Nyberg et al. (40) an US-amerikanischen Populationen entwickelt wurden. Durch die Gewichtung verschiedener vor der Organübertragung bereits abschätzbarer Risikofaktoren für ein Transplantatversagen gelang es mit ausreichend sicherer Vorhersagekraft, das Transplantatüberleben vor der Transplantation abzuschätzen.

### **1.7.1. Der Deceased Donor Score (DDS)**

Der Deceased Donor Score (DDS) wurde von der Arbeitsgruppe um Scott L. Nyberg (40) nach Auswertung von 34324 Nierentransplantationen entwickelt,

die durch das United Network for Organ Sharing (UNOS) Scientific Renal Transplant Registry registriert waren. Empfänger, die jünger als 12 Jahre waren, wurden von der Auswertung ausgeschlossen.

Bei der Analyse der Daten zeigte sich, dass fünf Spendervariablen einen signifikanten Einfluss auf die Kreatininclearance sechs Monate nach einer Transplantation hatten. Diese Variablen waren das Alter des Spenders, eine arterielle Hypertonie in der Anamnese des Spenders, die Kreatininclearance des Spenders (bestimmt nach Cockcroft-Gault), die HLA-Konstellation und die Todesursache des Spenders, wobei hier zwischen einem nicht-cerebrovaskulären und einem cerebrovaskulären Tod unterschieden wurde. Obwohl die Dauer der kalten Ischämiezeit und die Spenderethnie auch einen signifikanten Einfluss hatten, wurden diese beiden Variablen nicht bei der Analyse berücksichtigt. Entscheidender Grund warum die kalte Ischämiezeit nicht die Datenanalyse miteinbezogen werden konnte, war, dass diese nicht vor der Transplantation bekannt ist und deshalb auch nicht zur Scoreerstellung beitragen kann. Die Spenderethnie wiederum hatte nur eine geringe Vorhersagekraft im endgültigen Modell. Aus denselben Gründen wurden auch der CMV-Risikostatus und ein Diabetes mellitus des Spenders nicht berücksichtigt.

Aus diesen Kriterien ging letztlich ein Punktesystem mit 39 maximal zu verteilenden Punkten hervor. Die Punkte wurden je nach Signifikanz in den vorangegangenen Analysen verteilt. Da das Spendenalter der wichtigste Faktor war, wurde hierfür mit maximal 25 Punkten die höchste Punktzahl vergeben. Für eine arterielle Hypertonie in der Anamnese des Spenders wurden bis zu vier Punkte verteilt, je nach Dauer der arteriellen Hypertonie. Die Nierenfunktion des Spenders (beurteilt anhand der Kreatininclearance ging mit maximal vier Punkten in das Scoresystem mitein. Die HLA-Konstellation und die Todesursache wurden jeweils mit vier Punkten berücksichtigt.

Variable	Score
Alter in Jahren	
<30	0
30-39	5
40-49	10
50-59	15
60-69	20
≥70	25
Arterielle Hypertonie in der Anamnese	
Keine	0
Ja, Dauer unbekannt	2
≤ 5 Jahre	2
6-10 Jahre	3
> 10 Jahre	4
Kreatininclearance in ml/min	
≥100	0
75-99	2
50-74	3
< 50	4
Anzahl der HLA-Mismatche	
0	0
1-2	1
3-4	2
5-6	3
Todesursache	
Nicht-zerebrovaskuläres Ereignis	0
Zerebrovaskuläres Ereignis	3
<b>Gesamtpunktzahl</b>	<b>39</b>

**Tabelle 1:** Spendervariablen des DDS-Score mit Punktevergabe

Nach der Anzahl an Punkten erfolgt dann die Einteilung in die Spendergrade:

Spendergrad	Gesamtpunktzahl
A	0-9
B	10-19
C	20-29
D	30-39

**Tabelle 2:** Einteilung der Spendergrade des DDS-Score nach Gesamtpunktzahl

Ab Spendergrad C (20 Punkte) werden die Spenderorgane als „marginale“ Organe bezeichnet. Hervorzuheben ist, dass Spendernieren des Grades C in der Originalstudie von einer Verkürzung der kalten Ischämiezeit von unter 12 Stunden profitierten, im Gegensatz zu Organen, die in den Spendergrad D eingeteilt wurden.

Zwölf Monate nach der Transplantation wurde die Nierenfunktion anhand der Kreatininclearance bestimmt. Hier zeigte sich eine sehr gute Nierenfunktion bei 52% der transplantierten Nieren, die in den Spendergrad A eingeteilt wurden. Im Gegensatz dazu fand man eine sehr gute Nierenfunktion nur bei 8% der Grad D Transplantatnieren. Auch das Transplantatüberleben korrelierte in dieser Studie mit der Einteilung in die Spendergrade.

### **1.7.2. Der Donor-Score von Schold**

Ziel der Studie von Jesse D. Schold und seiner Arbeitsgruppe (41) war es ebenfalls, die Qualität einer zu transplantierenden Niere vor der Transplantation bestimmen zu können, um das Risiko eines späteren Organverlust besser abschätzen zu können. Zu diesem Zweck wurden Daten ausgewertet, die vom SRTR (National Scientific Transplant Registry) stammen. Durch diese Daten gelang es, das im Folgenden beschriebene Beurteilungs-System zu entwickeln. Bei der Datenanalyse wurden Mehrfachorganempfänger, Retransplantationen und Kinderempfänger ausgeschlossen.

Parameter, die wichtig für das Erstellen dieses Risikoindex waren, sind der CMV-Match, die Spenderethnie, das Alter des Spenders, die Todesursache des

Spenders, die HLA-Konstellation, die erwartete kalte Ischämiezeit, eine arterielle Hypertonie sowie ein Diabetes mellitus in der Krankengeschichte des Spenders. In dieser Studie wurde die Kreatininclearance des Organspenders nicht berücksichtigt einerseits, da dieser Wert abhängig vom Zeitpunkt der Bestimmung war und andererseits, da dieser Parameter nicht immer vorlag. Ein Risikoindex konnte, wie in der folgenden Tabelle aufgezeigt, durch Addition aller einflußreichen Spenderrisikofaktoren erstellt werden.

<b>Variable</b>	<b>Gewichtung</b>
Spenderalter in Jahren	
0-6	0,376
7-11	0,303
12-29	0,000
29-39	0,138
40-49	0,268
50-59	0,422
60-69	0,676
70+	0,770
Arterielle Hypertonie in der Anamnese	
Ja	0,138
Nein	0,000
Diabetes mellitus in der Anamnese	
Ja	0,156
Nein	0,000
Spenderethnologie	
Afroamerikaner	0,165
Sonstige	0,000
CMA-Match Spender / Empfänger	
D+ / R-	0,136
Sonstige	0,000

Todesursache	
Nicht-zerebrovaskuläres Ereignis	0,000
Zerebrovaskuläres Ereignis	0,089
Zu erwartende kalte Ischämiezeit	
0-9 h	0,000
10-18 h	0,108
>19 h	0,152
Anzahl der HLA-DR-Mismatches	
0	0,000
1	0,085
2	0,163

**Tabelle 3:** Spendervariablen des Schold-Score mit Gewichtung

Durch eine anschließende Clusteranalyse in Form einer einfachen Summierung der Gewichtungsfaktoren gelang eine Aufteilung in die folgenden Spendergrade:

Spendergrad	Summe der Gewichtungsfaktoren
I	0 - 0,234
II	0,234 - 0,524
III	0,524 - 0,853
IV	0,853 - 1,17
V	> 1,17

**Tabelle 4:** Einteilung der Spendervariablen des Schold-Score nach der Summe der Gewichtungsfaktoren

Anschließend wurde die Mortalität und Morbidität anhand der verzögerten Transplantatfunktion, des Organversagens und den Tod der Organempfänger ermittelt. Bei dem Vergleich mit Lebendspende-Empfängern zeigte sich, dass Transplantatempfänger, die ein Organ mit dem Spendergrad I erhalten hatten,

eine vergleichbare 5-Jahresüberlebensrate wie die Empfänger einer Lebendspende hatten.

Die Inzidenz einer verzögerten Transplantatfunktion war ebenso vom Spendergrad abhängig. So zeigte sich, dass nur 12,6% der Organe des Spendergrads I von einer verzögerten Transplantatfunktion betroffen waren, aber 31,7% des Spendergrads V. Auch anhand der Raten akuter Abstoßungen konnte der Einfluß der Spendergrade verdeutlicht werden. Beim Spendergrad I war in 4,3% der Fälle eine akute Abstoßung zu beobachten, im Gegensatz dazu bei 11,5% mit Spendergrad V. In Bezug auf das Serumkreatinin, gemessen ein Jahr nach der stattgehabten Transplantation, fand sich ebenfalls ein Zusammenhang mit den Spendergraden: Grad I (im Mittel 1,3 mg/dl), Grad II (im Mittel 1,5 mg/dl), Grad III (im Mittel 1,7 mg/dl), Grad IV (im Mittel 2,0 mg/dl), Grad V (im Mittel 2,2 mg/dl). Bei Betrachtung der 5-Jahresüberlebensrate war erwartungsgemäß das Outcome der Spendergrade I (81,7%), II (80,2%) und III (74,6%) besser als das der Organe mit Spendergrade IV (65,2%) und V (62,3%).

Diese Studie konnte somit zeigen, dass es auch große Unterschiede innerhalb der ECD-Organen mit höheren Spendergraden gibt. Hervorzuheben ist, dass eine gewisse Anzahl von non ECD-Organen eine niedrigere Überlebensrate hatte, als einige ECD-Organen. Auch in dieser Arbeit wird betont, dass das Spenderalter der Risikofaktor ist, der die größte Voraussagekraft besitzt. Aber auch die kalte Ischämiezeit stellt einen wichtigen Parameter dar, durch Verlängerung der kalten Ischämiezeit um 12h steigt der Spendergrad um eine Einheit.

Die Aufteilung in die Spendergrade kann also dazu dienen auf einfache Art eine möglichst objektive Entscheidung bei der Auswahl eines Spenderorgans, anhand bereits bekannter Fakten, vor einer Organtransplantation zu treffen.

## **1.8. Der Vergleich Schold-Score versus DDS**

Beim Vergleich der beiden Scoring-Systeme fällt auf, dass weniger Parameter in die Auswertung des DDS-Score eingehen. Im Gegensatz zum Schold-Score

wurden beim DDS-Score der CMV-Status, die Spenderethnie, ein Diabetes mellitus in der Anamnese des Spenders und die kalte Ischämiezeit nicht berücksichtigt. Hingegen fehlt beim Schold-Score der Parameter der Nierenfunktion vor der Organentnahme mit dem Argument, dass die Kreatininclearancebestimmung zu sehr vom Zeitpunkt und den Umständen des Todes und der Organentnahme abhängig ist.

Ein weiterer Unterschied ist, dass der Schold-Score in fünf Spendergrade aufgeteilt wurde, der DDS- Score setzt sich nur aus vier Spendergraden zusammen.

In beiden Studien wird das Alter des Spenders als Hauptrisikofaktor angeführt und deshalb auch besonders gewichtet.

## **2. Fragestellung**

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es aufzuzeigen, ob es möglich ist, die zu erwartende Qualität eines Organs sowie das Outcome nach Transplantation eines Spenderorgans bereits präoperativ abzuschätzen. Hierzu werden Kombinationen von Prognoseparametern herangezogen und Scoring-Systeme benutzt, die ursprünglich in den USA zu diesem Zweck entwickelt wurden. In dieser Arbeit wurden diese Punktsysteme retrospektiv auf das Nierentransplantationsprogramm der Universität Würzburg angewandt. Es soll herausgefunden werden, ob diese Systeme auch in einem mitteleuropäischen Patientenkollektiv angewendet werden können und welche Vorhersagekraft sie dort besitzen.

Des Weiteren wollen wir klären, welches der beiden Score-System für zukünftige Nierentransplantationen an der Universitätsklinik Würzburg eine bessere Risikostratifizierung und damit auch eine potentielle Verbesserung des Transplantationsergebnisses ermöglicht und ob es Unterschiede in der Praktikabilität gibt. Ausgewertet wurde das Organ- und Patientenüberleben unserer Population in Abhängigkeit von dem berechneten Spenderscore.

### 3. Patientenauswahl und Methodik

Die vorliegende retrospektive Analyse umfasst 611 Patienten, die im Zeitraum von 1985 bis 2005 im Nierentransplantationsprogramm Würzburg transplantiert wurden. Alle Patientinnen und Patienten hatten der retrospektiven Auswertung ihrer Daten im Rahmen der Aufklärung für die Wartelistenaufnahme zur Nierentransplantation schriftlich zugestimmt.

Von der Analyse ausgeschlossen wurden alle Lebendnierentransplantationen, sowie Transplantationen ohne ausreichende Dokumentation von Spender- oder Empfängerdaten. Stichtag der Analyse war der 30.04.2006. Sämtliche Daten entstammten der zentrumseigenen Access-Datenbank (Access for Windows, Version 2003, Fa. Microsoft, München) vervollständigt durch Daten aus den Transplantationsakten des Zentrums, aus den Angaben der Deutschen Stiftung Organtransplantation über die jeweiligen Organspender und Angaben von Eurotransplant. Erhoben wurden sämtliche für die Berechnung der Donorscores notwendigen Parameter (siehe Seite 18-21) einer jeden Transplantation und dazu korrespondierend die folgenden Verlaufsdaten der Empfänger über insgesamt 120 Monate:

- Transplantatüberlebensdauer
- Patientenüberlebenszeit
- Inzidenz einer verzögert einsetzenden Transplantatfunktion (DGF)
- Inzidenz einer primären Transplantat-Nonfunktion („primary non function“)
- Auftreten und Art akuter Rejektionen
- Bioptisch gesicherte chronische Allograft-Nephropathie (CAN)
- Transplantatfunktion

Die Beurteilung der Transplantatfunktion erfolgte mit Hilfe der geschätzten glomerulären Filtrationsrate („estimated GFR“) nach der verkürzten MDRD-Formel (111).

Alle erhobenen Daten wurden in einer Excel-Tabelle (Excel für Windows, Version 2003, Fa. Microsoft, München) zusammengeführt und im Folgenden

mit Hilfe des Programms SPSS für Windows in der Version 17.0 (Fa. SPSS, Ehningen, München) ausgewertet.

Die qualitative Ausprägung von Merkmalen wurde für parametrische Daten mit dem T-Test für unverbundene Stichproben verglichen, kategoriale Merkmale mit dem Chi-Quadrat-Test. Die Normalverteilung von Variablen wurde unter Zuhilfenahme des Kolmogorov-Smirnov-Testes überprüft, normalverteilte Variablen wurden dann in Gruppen mit einer One-way-Varianzanalyse (ANOVA für multiple Gruppen) verglichen. Die Analyse des Patienten- und Transplantatüberlebens erfolgte graphisch mit der Kaplan-Meier-Methode. Der Gruppenvergleich erfolgte mit Hilfe des Log-rank-Testes. Eine Irrtumswahrscheinlichkeit (p-Wert) von  $\leq 0,05$  wurde a priori als signifikant definiert.

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Beschreibung der Grundgesamtheit

In dieser Arbeit wurden insgesamt 611 Nierentransplantationen der Universitätsklinik Würzburg retrospektiv ausgewertet und analysiert. Es zeigte sich, dass mit 364 (59,6%) mehr männliche Organe transplantiert wurden.

Der Zeitraum von 1985 bis 2005 wurde in vier Ären aufgeteilt. In der ersten Ära (A) von 1985 bis 1990 wurden 137 (22,4%) Nierentransplantationen durchgeführt. Die zweite Ära (B) von 1991 bis 1995 weist mit 187 (30,6%) den größten Anteil an Transplantationen auf. Von 1996-2000, der dritten Ära (C), wurde mit 122 (20%) am seltensten transplantiert. In der vierten Ära (D) von 2001-2005 wurden 165 (27%) Nierentransplantationen durchgeführt.

Ära	Dauer
A	1985-1990
B	1991-1995
C	1996-2000
D	2001-2005

**Tabelle 5:** Einteilung in Zeiträume von 1985 bis 2005

#### 4.1.1 Spendenalter

Ein wichtiges Kriterium für die Auswertung war das Spenderalter. Der Mittelwert des Spendenalters lag bei  $40,3 \pm 16$  Jahren. Bei Betrachtung des Spenderalters fällt auf, dass dieses konstant von 1985- 2005 ansteigt, außer beim Vergleich der Ära b und c ( $p= 0,09$ ) lässt sich ein signifikanter Anstieg feststellen.

Ära	Spenderalter, Mittelwert + SEM
A	33,7 ± 14 Jahre
B	38,7 ± 15 Jahre
C	41,9 ± 18 Jahre
D	46,6 ± 17 Jahre
Insgesamt	40,3 ± 16 Jahre

**Tabelle 6:** Mittelwerte des Spenderalters in Jahren nach Zeitalter

#### 4.1.2 Diabetes mellitus

Ein weiterer Faktor, der ausgewertet wurde, war ein vor Explantation nachweisbarer Diabetes mellitus in der Anamnese des Spenders. Auffallend ist hier, dass der Anteil der Spender mit Diabetes mellitus kontinuierlich über die Zeit ansteigt, allerdings wurde erst ab Ära C damit begonnen, Nieren eines Diabetikers zu transplantieren. Insgesamt wurden nur 19 Diabetikernieren von 611 Nierentransplantationen verwendet, 16 davon in der Ära D.

#### 4.1.3 Arterielle Hypertonie

Ausgewertet wurde weiterhin, ob in der Krankengeschichte des Spenders eine arterielle Hypertonie bekannt war. Die Anzahl der hypertensiven Spender nimmt ebenfalls in den späteren Zeiträumen C und D zu. Auch hier wurde erst ab der Ära C begonnen, Spender zu akzeptieren, bei denen eine arterielle Hypertonie vorbeschrieben war.

Ära	DM	kein DM	Hypertonie	keine HT
A	0	137	0	137
B	0	187	0	187
C	3	119	8	114
D	16	149	55	110
Gesamt	19	592	63	548

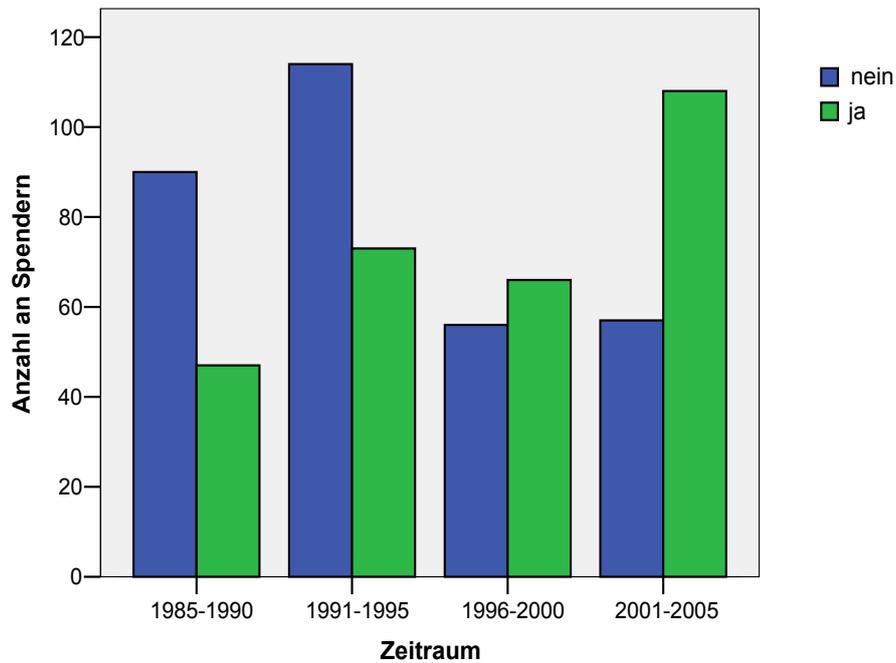
**Tabelle 7:** Vorkommen einer arteriellen Hypertonie oder eines Diabetes mellitus des Spenders in den analysierten Zeiträumen.

#### 4.1.4 HLA- Mismatche

In die Analyse miteinbezogen wurden auch die Mismatche im HLA-System. In den späteren Zeiträumen C und D wurden Patienten mit signifikant weniger HLA-A-Mismatchen transplantiert, als in den Zeiträumen zuvor ( $p < 0,001$ ). Im Gegensatz dazu wurden in den späteren Zeiträumen signifikant mehr HLA-DR-Mismatche akzeptiert als in den früheren Jahren ( $p = 0,06$ ). Bei Betrachtung der HLA-B-Mismatche zeigte sich kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,86$ ).

#### 4.1.5 Zerebrovaskuläres Ereignis als Todesursache

Bei Betrachtung der Todesursachen der Spender lässt sich feststellen, dass bis 1995 die Anzahl der Spender, die nicht an einem zerebrovaskulären Ereignis verstorben waren, deutlich höher war als die derjenigen, die an einem zerebrovaskulären Ereignis verstorben waren. Im Zeitraum C überwiegt leicht der Anteil der Spender, die durch ein zerebrovaskuläres Ereignis zu Tode kamen, in Ära D kommt es dann zu einer Umkehr der Relation gegenüber A und B ( $p < 0,001$ ).



**Abbildung 2:** Anzahl an Spendern, welche an einem zerebrovaskulären Ereignis verstorben sind von 1985 bis 2005

#### 4.1.6 Nierenfunktion der Spender

Bezüglich der Nierenfunktion der Spender vor Explantation zeigt sich eine Verbesserung der geschätzten Clearance nach der MDRD-Formel vom Zeitraum A nach D. Diese stieg signifikant ( $p < 0,001$ ) von  $86,8 \pm 43$  ml/min auf  $107 \pm 43$  ml/min an.

#### 4.1.7 CMV-Risikokonstellation

In den Zeiträumen B und D wurden jeweils deutlich mehr Patienten mit ungünstiger CMV-Konstellation (Spender seropositiv, Empfänger seronegativ) transplantiert als in den anderen beiden Zeiträumen ( $p = 0,04$ ).

Ära	D+/R-	Andere Konstellationen
A	17 = 12,4%	120
B	42 = 22,4%	145
C	20 = 16,3%	102
D	39 = 23,6%	126
Gesamt	118 = 19,3%	493

**Tabelle 8:** CMV-Konstellation nach Zeiträumen

#### 4.1.8 Kalte Ischämiezeit

Bei Betrachtung der kalten Ischämiezeit lässt sich eine kontinuierliche Abnahme der kalten Ischämiezeit von 1985 bis 2005 verzeichnen. Die Abnahme ist im Vergleich jeweils signifikant ( $p = 0,04$ ).

Ära	Dauer
A	24,3 h $\pm$ 4,7 h
B	20,9 h $\pm$ 4,3 h
C	19,6 h $\pm$ 5,8 h
D	14,9 h $\pm$ 4,7 h
Insgesamt	19,8 h $\pm$ 5,9 h

**Tabelle 9:** Dauer der kalten Ischämiezeit in Stunden (h) nach Zeiträumen

## 4.2 Spenderkriterien mit Eingang in den Deceased Donor Score (DDS)

### 4.2.1 Vorkommen der Spendergrade des DDS-Scores in der analysierten Transplantationspopulation

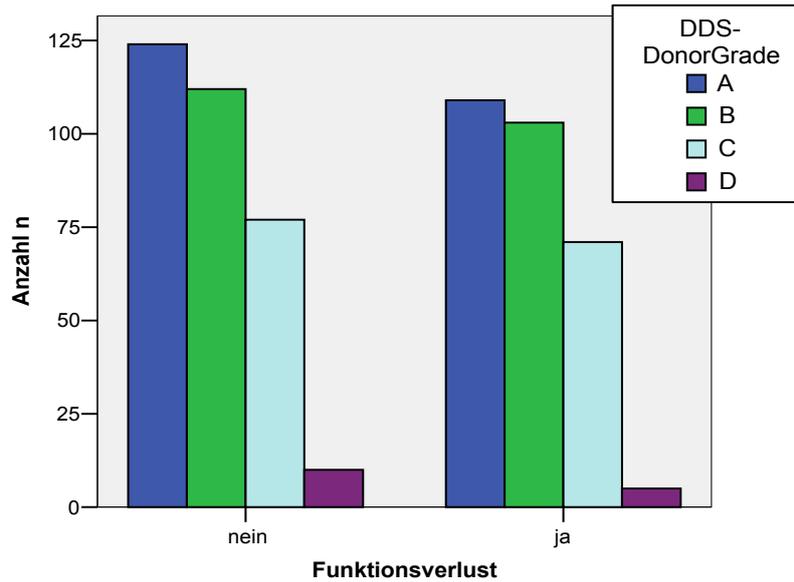
Über die betrachteten Jahre kommt es in den späteren Zeiträumen ab 1996 (C und D) zu einer vermehrten Einteilung in die „schlechteren“ Spendergrade C und D. In dieser Tabelle wird aber auch deutlich, dass insgesamt nur sehr wenige Nieren mit dem Score D (15 von insgesamt 611) in Würzburg transplantiert wurden.

Ära	Score A	Score B	Score C	Score D	Gesamt
A	73	44	20	0	137
B	80	67	40	0	187
C	42	44	34	2	122
D	38	60	54	13	165
Gesamt	233	215	148	15	611

**Tabelle 10:** Vorkommen der jeweiligen Spendergrade in den Zeiträumen;  
DDS-Score

### 4.2.2 Funktionsverlust in Abhängigkeit vom DDS-Spendergrad

Es fällt auf, dass es zu keiner signifikanten Zunahme der Inzidenz an Funktionsverlusten bei schlechterem Donorscore kam ( $p=0,74$ ).



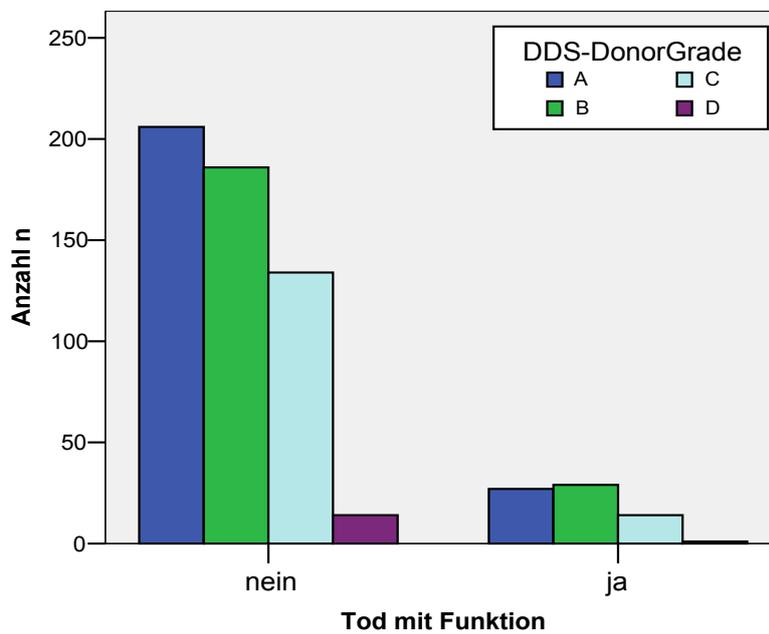
**Abbildung 3:** Anzahl an Funktionsverlusten in Abhängigkeit vom DDS-Score

	Donorgrade					Gesamt
		A	B	C	D	
Funktionsverlust	Ja	109	103	71	5	288
	%	46,8%	47,9%	48,0%	33,3%	47,0%
Funktionsverlust	Nein	124	112	77	10	323
	%	53,3%	52,1%	52,0%	66,7%	53,0%
Gesamt		233	215	148	15	611

**Tabelle 11:** Anzahl an Funktionsverlusten in Abhängigkeit vom DDS-Spendergrad

### 4.2.3 Tod mit Funktion in Abhängigkeit vom DDS-Spendergrad

Auch bezüglich der Anzahl an Todesfällen mit Funktion bis zu fünf Jahren nach Transplantation findet sich kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Spendergraden ( $p= 0,62$ ).



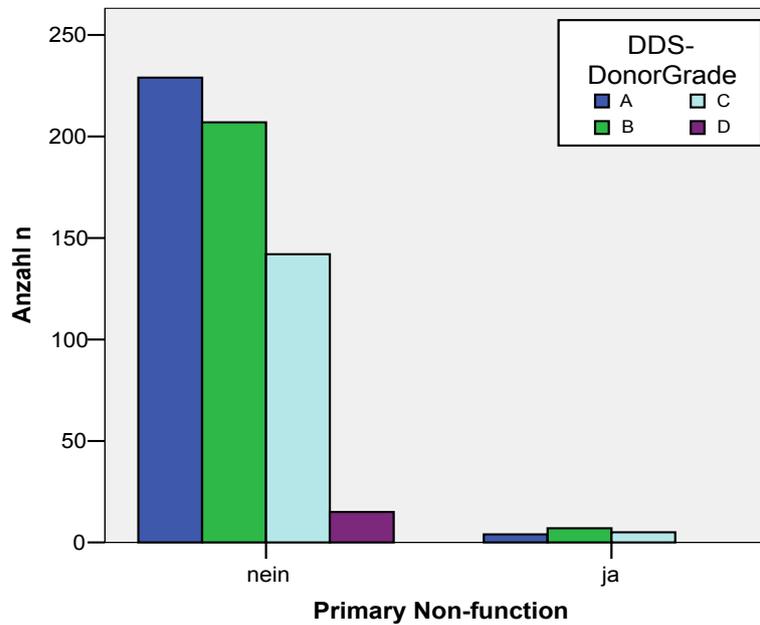
**Abbildung 4:** Anzahl eines Tod mit Funktion in Abhängigkeit vom DDS-Score

	Donorgrade					Gesamt
		A	B	C	D	
Tod mit Funktion	Ja	27	29	14	1	71
	%	11,6%	13,5%	9,5%	6,7%	11,6%
Tod mit Funktion	Nein	206	186	134	14	540
	%	88,4%	86,5%	90,5%	93,3%	88,4%
Gesamt		233	215	148	15	611

**Tabelle 12:** Vorkommen eines Tod mit Funktion in Abhängigkeit vom DDS-Score

#### 4.2.4 Primäre Transplantatfehlfunktion (Primary non-function)

Bei Betrachtung des primären Transplantatversagen zeigt sich, dass zwischen den Spendergraden keine signifikanten Unterschiede aufgetreten sind ( $p=0,6$ ).



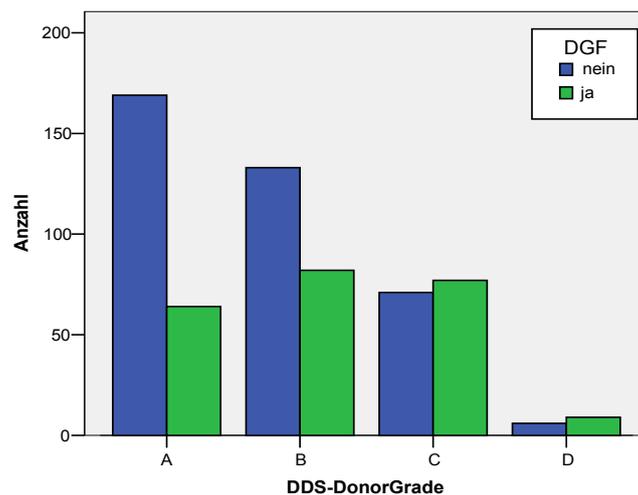
**Abbildung 5:** Auftreten einer primären Transplantatfehlfunktion in Abhängigkeit vom DDS-Score

	Donorgrade					Gesamt
		A	B	C	D	
PNF	Ja	4	7	5	0	16
	%	1,7%	3,3%	3,4%	0	2,6%
Gesamt	Nein	229	207	142	15	593
	%	98,3%	96,7%	96,6%	100%	97,4%
Gesamt		233	214	147	15	609

**Tabelle 13:** Auftreten einer primären Transplantatfehlfunktion in Abhängigkeit vom DDS-Score

## 4.2.5 Verzögertes Einsetzen der Transplantatfunktion (“Delayed graft function“) in Abhängigkeit des DDS-Score

Im Gegensatz zu den zuvor beschriebenen Endpunkten lässt sich ein signifikanter Unterschied zwischen der DGF-Inzidenz und dem Spendergrad finden. Bei ungünstigeren Donorscores kam es signifikant häufiger zu einer verzögerten Transplantatfunktion ( $p < 0,001$ ).



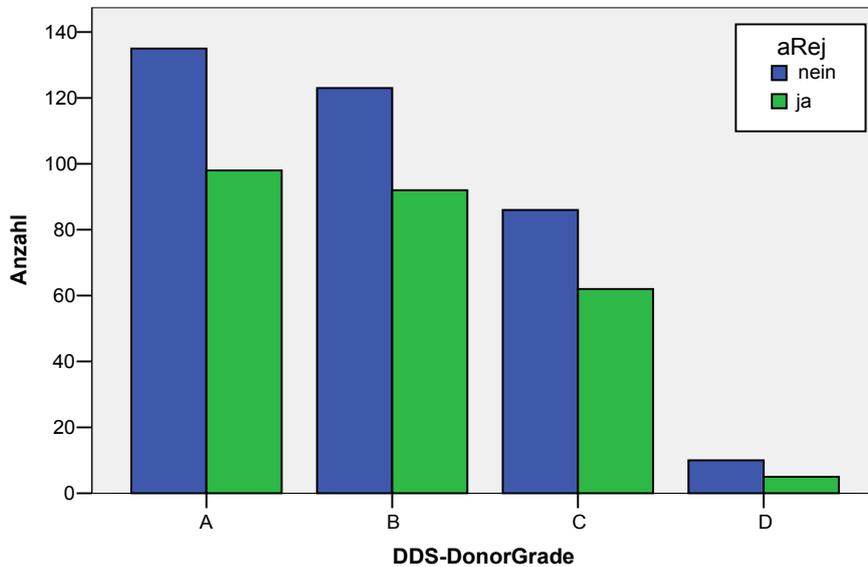
**Abbildung 6:** Häufigkeit einer DGF in Abhängigkeit vom DDS-Score

			DGF		Gesamt
			ja	nein	
Donorgrad	A	Anzahl (%)	64 (27,5%)	169 (72,5%)	233
	B	Anzahl (%)	82 (38,1%)	133 (61,9%)	215
	C	Anzahl (%)	77 (52,0%)	71 (48,0%)	148
	D	Anzahl (%)	9 (60%)	6 (40,0%)	15
Gesamt		Anzahl (%)	232 (38,0%)	379 (62,0%)	611

**Tabelle 14:** Inzidenz einer DGF in Abhängigkeit vom DDS-Score

#### 4.2.6 Akute Abstoßungen in Abhängigkeit vom DDS-Score

Insgesamt kam es zu 257 akuten Abstoßungen. Der prozentuale Anteil lag zwischen 8% (Spendergrad D) und 16% (Spendergrad A). Der DDS korreliert nicht signifikant mit dem Auftreten von akuten Abstoßungen ( $p=0,91$ ).



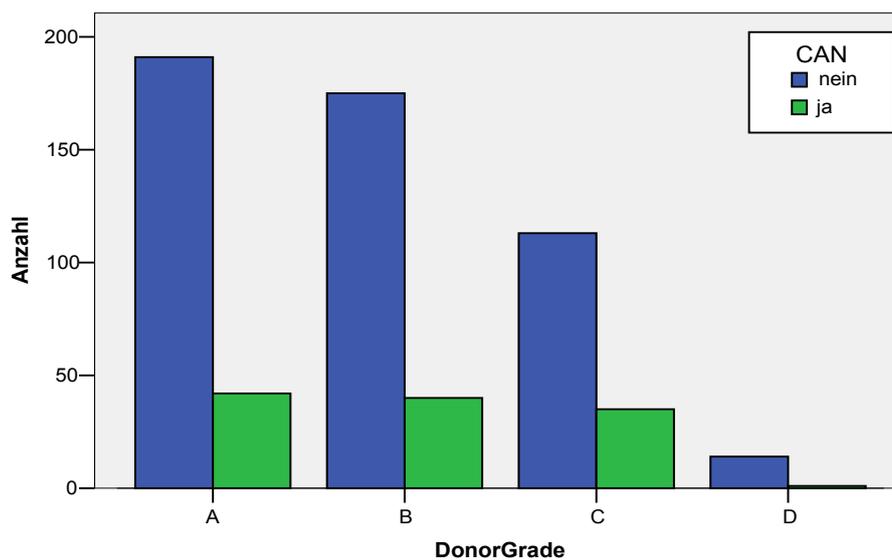
**Abbildung 7:** Auftreten einer akuten Abstoßung in Abhängigkeit vom DDS-Score

			Akute Abstoßung		Gesamt
			ja	nein	
Donorgrad	A	Anzahl (%)	98 (42,1%)	135 (57,9%)	233
	B	Anzahl (%)	92 (42,8%)	123 (57,2%)	215
	C	Anzahl (%)	62 (41,9%)	86 (58,1%)	148
	D	Anzahl (%)	5 (33,3%)	10 (66,7%)	15
Gesamt		Anzahl (%)	257 (42,1%)	354 (57,9%)	611

**Tabelle 15:** Häufigkeit einer akuten Abstoßung in Abhängigkeit vom DDS-Score

#### 4.2.7 Bioptisch gesicherte chronische Transplantatnephropathie (chronische Allograft-Nephropathie, CAN) in Abhängigkeit vom DDS-Score

In 19,3% der Fälle kam es im Langzeitverlauf zum Auftreten einer bioptisch gesicherten CAN. Hier zeigen sich keine signifikanten Unterschiede ( $p=0,3$ ) in Abhängigkeit vom DDS-Score.



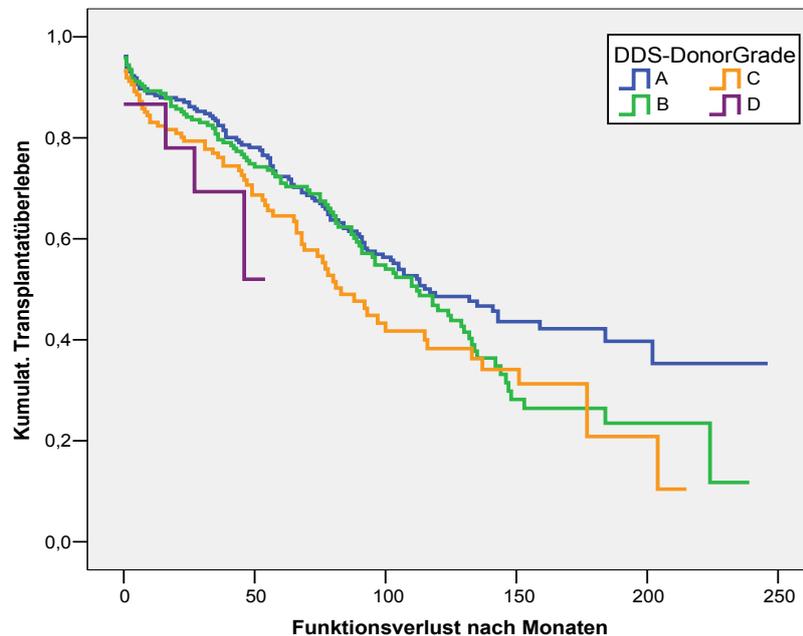
**Abbildung 8:** Anzahl einer CAN in Abhängigkeit vom DDS-Score

		CAN		Gesamt	
		ja	nein		
Donorgrad	A	Anzahl (%)	42 (18,0%)	191 (82,0%)	233
	B	Anzahl (%)	40 (18,6%)	175 (81,4%)	215
	C	Anzahl (%)	35 (23,6%)	113 (76,4%)	148
Gesamt	D	Anzahl (%)	1 (6,7%)	14 (93,3%)	15
		Anzahl (%)	118 (19,3%)	493 (80,7%)	611

**Tabelle 16:** Anzahl einer CAN in Abhängigkeit vom DDS-Score

## 4.2.8 Transplantatüberleben in Abhängigkeit vom DDS

Bei dieser statistischen Analyse zeigt sich ein signifikanter Unterschied nur beim direkten Vergleich zwischen den Donorgraden A und C. Organe, die dem Spendergrad A zugeordnet wurden, hatten hier ein signifikant besseres Transplantatüberleben.



**Abbildung 9:** Transplantatüberleben in Monaten; DDS-Score

Donorgrad	n=	TV (%)	Kein TV (%)
A	233	109 (46,8%)	124 (53,2%)
B	215	103 (47,9%)	112 (52,1%)
C	148	71 (48,0%)	77 (52%)
D	15	5 (33,3%)	10 (66,7%)
Gesamt	611	288 (47,1%)	323 (52,9%)

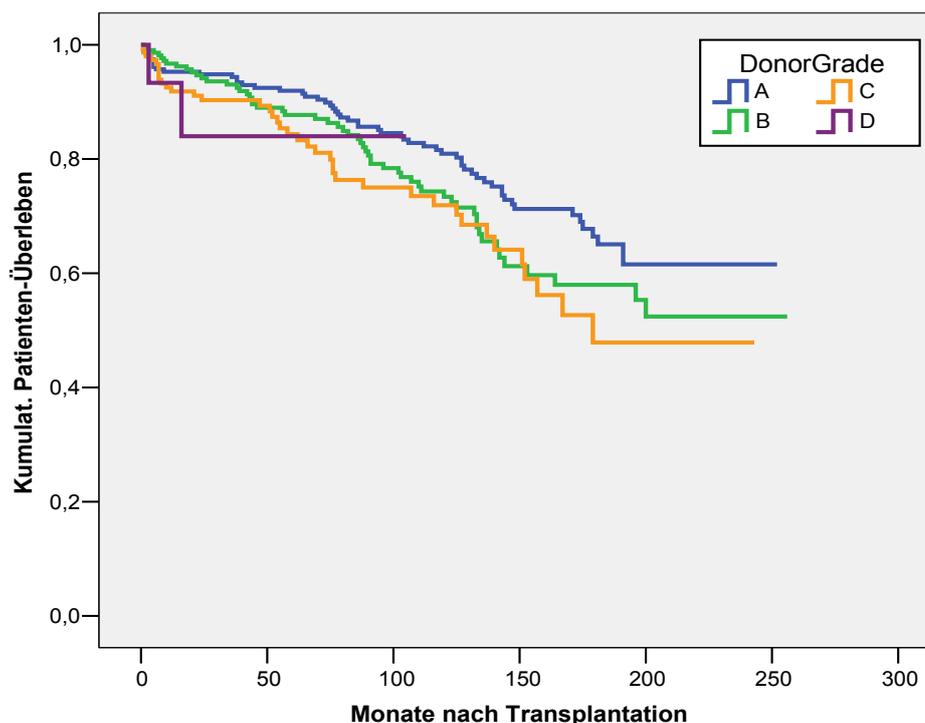
**Tabelle 17:** Anzahl der Transplantatverluste (TV) nach Spendergrad; DDS-Score

Donorgrade	Mittelwerte	95% Konfidenzintervall
A	137,9 ± 7,1	123,9 - 151,8
B	117,1 ± 6,9	103,7 - 130,6
C	102 ± 8,0	86,6 - 117,9
D	39,8 ± 5,4	29,7 - 50,4
Gesamt	124,2 ± 4,5	115,2 - 133,1

**Tabelle 18:** Mittlere Transplantatüberlebenszeit in Monaten in Abhängigkeit vom DDS-Score

#### 4.2.8 Patientenüberleben in Abhängigkeit vom DDS

Auch in Hinsicht auf das Patientenüberleben zeigte sich, dass Organe mit dem Spendergrad C ein signifikant schlechteres Ergebnis hatten ( $p=0,02$ ) als die Patienten, die ein Organ erhalten hatten, welches in den Spendergrad A eingeordnet wurde. Es wurden keine weiteren signifikanten Unterschiede zwischen den Graduierungen gefunden.



**Abbildung 10:** Patientenüberleben in Monaten; DDS-Score

Donorgrade	n=	Tod	Kein Tod
A	233	58 (24,9%)	175 (75,1%)
B	215	56 (26,0%)	159 (74,0%)
C	148	39 (26,4%)	109 (73,6%)
D	15	2 (13,3%)	13 (86,7%)
Gesamt	611	155 (25,4%)	456 (74,6%)

**Tabelle 19:** Anzahl an Todesfällen innerhalb der Spendergrade; DDS-Score

Donorgrade	Mittelwerte	95% Konfidenzintervall
A	197,3 ± 6,0	185,5 - 209,1
B	183,6 ± 7,7	168,6 - 198,7
C	167,7 ± 9,4	149,2 - 186,2
D	89,9 ± 9,9	70,5 - 109,3
Gesamt	188,7 ± 4,4	180,1 - 197,2

**Tabelle 20:** Mittlere Patientenüberlebenszeit in Monaten in Abhängigkeit vom DDS-Score

#### 4.2.9 Verlauf der Transplantatfunktion in Abhängigkeit vom Donorgrad

Schon bei Betrachtung der Mittelwerte der eGFR fällt auf, dass diese innerhalb der Spendergrade von A nach D - unabhängig vom analysierten Zeitpunkt - kontinuierlich abfällt, dieses Verhalten ist signifikant unterschiedlich ( $p < 0,001$ ).

Donorgrade	eGFR Mo3	eGFR Mo6	eGFR Mo12	eGFR Mo36	eGFR Mo60	eGFR Mo 120
A	56,7 ± 17,3	57,0 ± 16,1	55,4 ± 17,5	51,6 ± 20,0	51,1 ± 22,2	52,9 ± 21,2
B	48,4 ± 17,3	47,2 ± 17,1	46,1 ± 16,9	42,2 ± 14,7	40,6 ± 16,5	40,7 ± 17,9
C	38,4 ± 15,9	37,5 ± 15,3	38,3 ± 13,4	35,2 ± 14,6	33,5 ± 13,8	34,2 ± 15,8
D	28,2 ± 18,9	28,9 ± 16,4	27,8 ± 13,6	29,6 ± 13,1	24,0 ± 0	<i>keine Daten</i>
Gesamt	48,8 ± 18,6	48,1 ± 18,1	47,6 ± 17,9	44,3 ± 18,3	43,8 ± 20,0	46,0 ± 20,6

**Tabelle 21:** Verlauf der Transplantatfunktion anhand der eGFR bis zu 120 Monaten; DDS-Score

### 4.3 Spenderkriterien mit Eingang in den Schold-Score

#### 4.3.1 Vorkommen der Spendergrade des Schold-Score in der analysierten Population

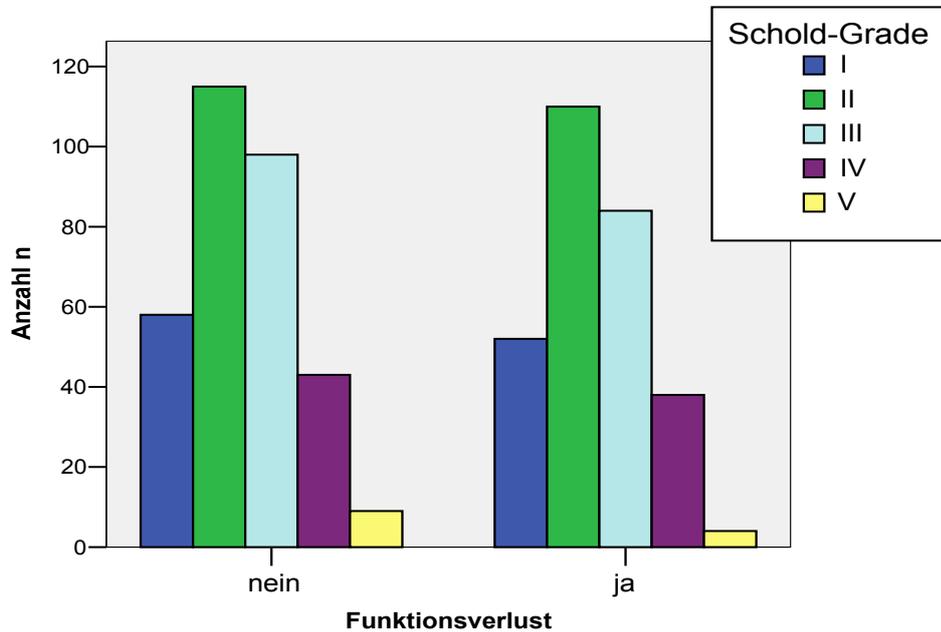
Die folgende Tabelle zeigt sehr anschaulich, dass überwiegend Organe des Spendergrads II transplantiert wurden. Dies hat zur Folge, dass verhältnismäßig sehr wenige Organe in die prognostisch ungünstigeren Spendergrade IV und V eingeordnet wurden. So wurden z.B. 13 Spenderorgane des Grades Schold V transplantiert. Hiermit wurde erst nach 1996 begonnen. Im Gegensatz dazu wurden insgesamt 225 Nieren seit dem Analysebeginn transplantiert, die dem Spendergrad II zugeordnet wurden.

Ära	I	II	III	IV	V	Gesamt
A	36	55	45	1	0	137
B	43	78	44	22	0	187
C	15	45	41	18	3	122
D	16	47	52	40	10	165
Gesamt	110	225	182	81	13	611

**Tabelle 22:** Vorkommen der jeweiligen Spendergrade in den Zeiträumen; Schold-Score

### 4.3.2 Funktionsverlust in Abhängigkeit vom Schuld-Spendergrad

Schon aus der Betrachtung der folgenden Graphik geht hervor, dass sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Funktionsverlustes zwischen den Spendergraduierungen finden ( $p= 0,78$ ).



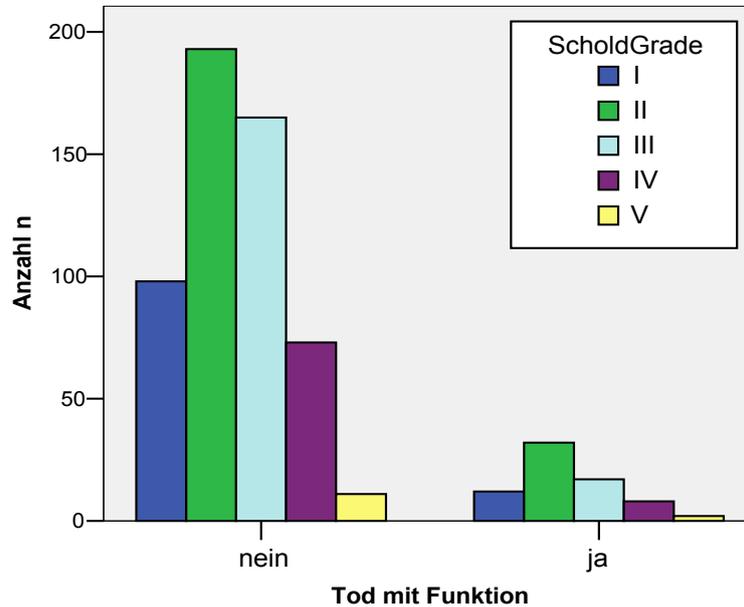
**Abbildung 11:** Anzahl an Funktionsverlusten in Abhängigkeit vom Schuld-Score

		Donorgrade					Gesamt
		I	II	III	IV	V	
FV	Ja	52	110	84	38	4	288
	%	47,3%	48,9%	46,2%	46,9%	30,8%	47%
FV	Nein	58	115	98	43	9	323
	%	52,7%	51,1%	53,8%	53,1%	69,2%	53%
Gesamt		110	225	182	81	13	611

**Tabelle 23:** Anzahl an Funktionsverlusten (FV) in Abhängigkeit vom Schuld-Score

### 4.3.3 Tod mit Funktion in Abhängigkeit vom Schold-Score

Zum Tod mit erhaltener Transplantatfunktion kam es insgesamt in 71 von 611 Fällen. Ein gehäuftes Auftreten in Abhängigkeit vom Schold-Score konnte nicht festgestellt werden ( $p=0,58$ ).



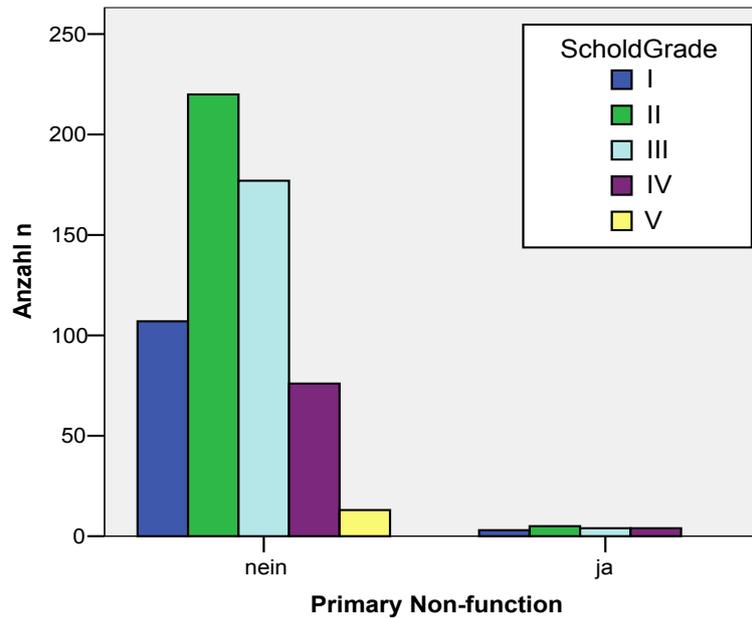
**Abbildung 12:** Anzahl eines Tod mit Funktion in Abhängigkeit vom Schold-Score

	Donorgrade						Gesamt
		I	II	III	IV	V	
Tod mit FU	Ja	12	32	17	73	11	540
	%	10,9%	14,2%	9,3%	90,1%	84,6%	88,4%
	Nein	98	193	165	8	2	71
	%	89,1%	85,8%	90,7%	9,9%	15,4%	11,6%
Gesamt		110	225	182	81	13	611

**Tabelle 24:** Vorkommen eines Tod mit Funktion in Abhängigkeit vom Schold-Score

#### 4.3.4 Primäre Transplantatfehlfunktion (Primary non-function) in Abhängigkeit vom Schold-Score

Hervorzuheben ist, dass es insgesamt nur bei 16 Nierentransplantationen zu einem primären Transplantatversagen kam. Eine signifikante Abhängigkeit vom Schold-Spendergrad ließ sich auch hier nicht feststellen ( $p=0,67$ ).



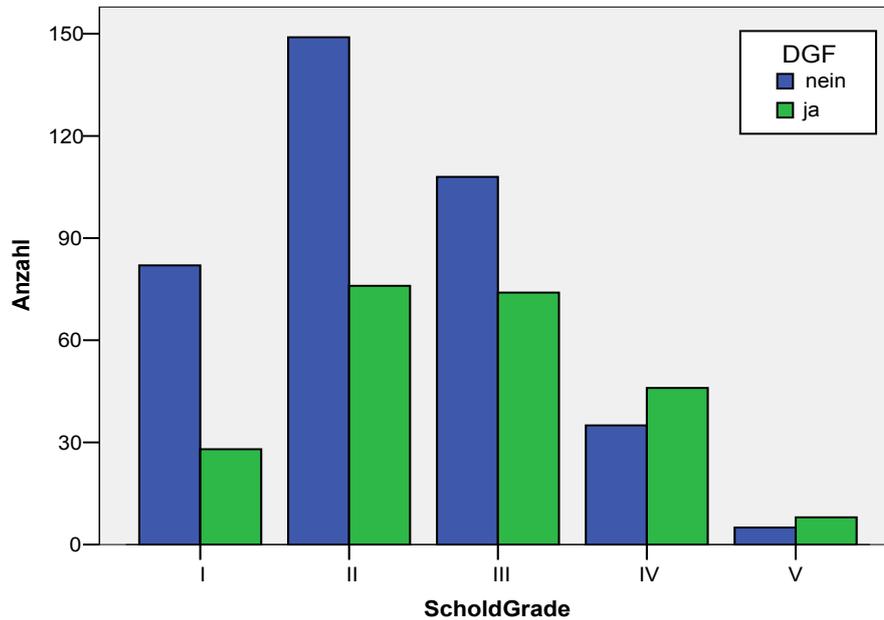
**Abbildung 13:** Vorkommen einer Primary non-function beim Schold-Score

		Donorgrade					Gesamt
		I	II	III	IV	V	
PNF	Ja	3	5	4	4	0	16
	%	2,7%	2,2%	2,2%	5,0%	0	2,6%
PNF	Nein	107	220	177	76	13	593
	%	97,3%	97,8%	97,8%	95,0%	100%	97,4%
Gesamt		110	225	181	80	13	609

**Tabelle 25:** Vorkommen einer Primary non-function beim Schold-Score

### 4.3.5 Verzögertes Einsetzen der Transplantatfunktion (“Delayed graft function“) in Abhängigkeit vom Schold-Score

Wie auch beim DDS-Score zeigt sich hier ein signifikanter Unterschied innerhalb der Spendergrade. Beim Vorliegen eines Spendergrades IV und V traten signifikant mehr verzögerte Transplantatfunktionen auf ( $p < 0,001$ ).



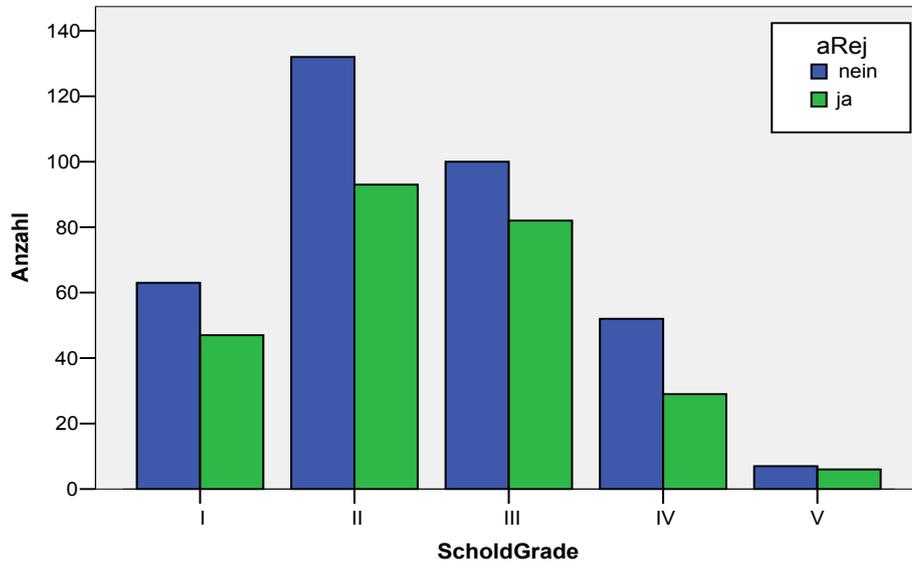
**Abbildung 14:** Auftreten einer DGF in Abhängigkeit vom Schold-Score

			DGF		Gesamt
			ja	nein	
Donorgrad	I	Anzahl (%)	28 (25,5%)	82 (74,5%)	110
	II	Anzahl (%)	76 (33,8%)	149 (62,2%)	225
	III	Anzahl (%)	74 (40,7%)	108 (59,3%)	182
	IV	Anzahl (%)	46 (56,8%)	35 (43,2%)	81
	V	Anzahl (%)	8 (61,5%)	5 (38,5%)	13
Gesamt		Anzahl (%)	232 (38,0%)	379 (62,0%)	611

**Tabelle 26:** Auftreten einer DGF in Abhängigkeit vom Schold-Score

### 4.3.6 Akute Abstoßungen in Abhängigkeit vom Schold-Score

Von 1985 bis 2005 traten 257 (42,1%) akute Abstoßungen auf. Jedoch kann zwischen den Gruppen kein signifikanter Unterschied in Abhängigkeit vom Spendergrad festgestellt werden ( $p=0,7$ ).



**Abbildung 15:** Auftreten einer akuten Abstoßung in Abhängigkeit vom Schold-Score

			Akute Abstoßung		Gesamt
			ja	nein	
Donorgrad	I	Anzahl (%)	47(42,7%)	63 (57,3%)	110
	II	Anzahl (%)	93 (41,3%)	132 (58,7%)	225
	III	Anzahl (%)	82 (45,1%)	100 (54,9%)	182
	IV	Anzahl (%)	29 (35,8%)	52 (64,2%)	81
	V	Anzahl (%)	6 (46,2%)	7 (53,8%)	13
Gesamt		Anzahl (%)	257(42,1%)	354 (57,9%)	611

**Tabelle 27:** Anzahl an akuten Abstoßungen in Abhängigkeit vom Schold-Score

### 4.3.7 Bioptisch gesicherte chronische Transplantatnephropathie (CAN) in Abhängigkeit vom Schold-Score

Bei 19,3% aller Nierentransplantate wurde bioptisch im Verlauf eine CAN nachgewiesen, zwischen den Donorscore-Gruppen ließ sich kein signifikanter Unterschied nachweisen ( $p=0,4$ ).

			CAN		Gesamt
			ja	nein	
Donorgrad	I	Anzahl (%)	17 (15,5%)	93 (84,5%)	110
	II	Anzahl (%)	41 (18,2%)	184 (81,8%)	225
	III	Anzahl (%)	41 (22,5%)	141 (77,5%)	182
	IV	Anzahl (%)	18 (22,2%)	63 (77,8%)	81
	V	Anzahl (%)	1 (7,7%)	12 (92,3%)	13
Gesamt			118 (19,3%)	493 (80,7%)	611

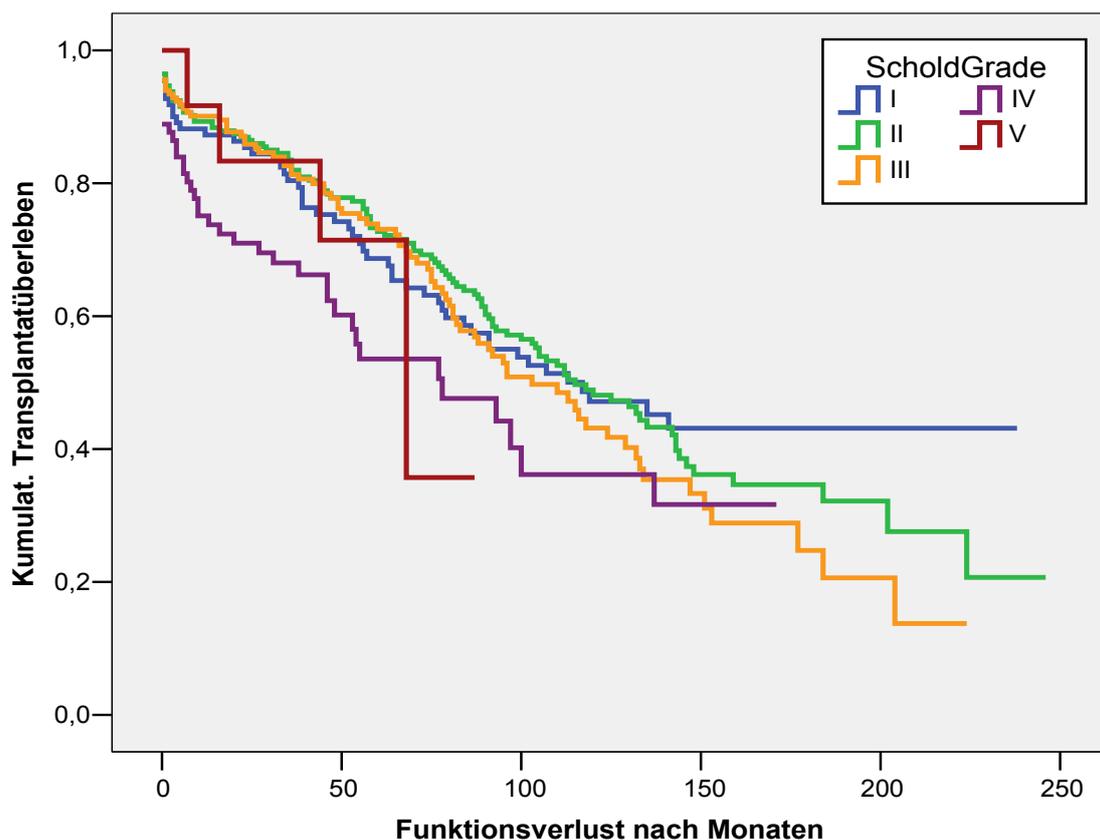
**Tabelle 28:** Auftreten einer CAN in Abhängigkeit vom Schold-Score

### 4.3.8 Transplantatüberleben in Abhängigkeit vom Schold-Score

Bei dieser Analyse zeigt sich, dass der Transplantatverlust signifikant häufiger bei transplantierten Nieren des Spendergrades IV im Vergleich zum Grad II und höher auftrat ( $p= 0,01$ ).

Donorgrade	n=	TV (%)	Kein TV (%)
I	110	52 (47,3%)	58 (52,7%)
II	225	110 (48,9%)	115 (51,1%)
III	182	84 (46,2%)	98 (53,8%)
IV	81	38 (46,9%)	43 (53,1%)
V	13	4 (30,8%)	9 (69,2%)
Gesamt	611	288 (47,1%)	323 (52,9%)

**Tabelle 29:** Anzahl an Transplantatverlusten in Abhängigkeit vom Schold-Score



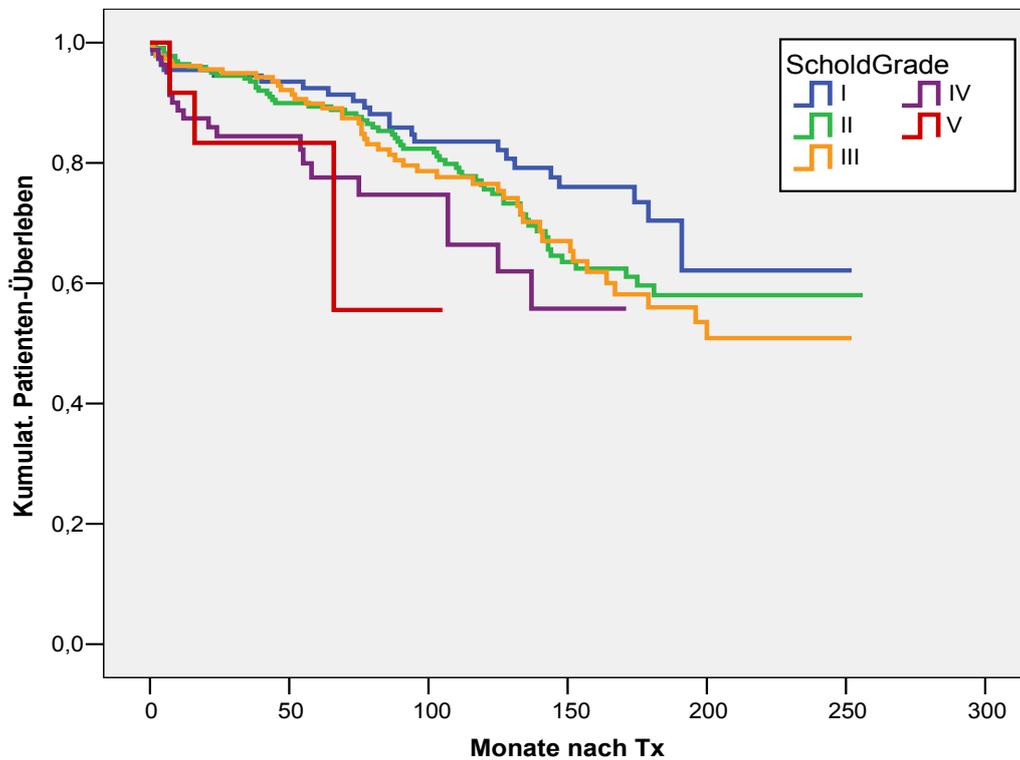
**Abbildung 16:** Transplantatüberleben in Monaten; Schold-Score

Donorgrade	Mittelwerte	95% Konfidenzintervall
I	135,2 ± 9,9	115,7 - 154,6
II	128,8 ± 7,0	115,1 - 142,5
III	112,7 ± 6,9	99,1 - 126,3
IV	85,5 ± 9,2	67,5 - 103,5
V	62,5 ± 9,0	44,9 - 80,1
Gesamt	124,2 ± 4,5	115,2 - 133,1

**Tabelle 30:** Mittlere Transplantatüberlebenszeit in Monaten  
in Abhängigkeit vom Schold-Score

### 4.3.9 Patientenüberleben in Abhängigkeit vom Schold-Score

Auch die Analyse des Patientenüberlebens zeigt signifikant schlechtere Ergebnisse für den Spendergrad IV im Vergleich zu I (  $p= 0,01$ ).



**Abbildung 17:** Patientenüberleben in Monaten; Schold-Score

Donorgrade	Gesamtzahl	Tod (%)	Kein Tod (%)
I	110	25 (22,7%)	85 (77,3%)
II	225	61 (27,1%)	164 (72,9%)
III	182	46 (25,3%)	136 (74,7%)
IV	81	20 (24,7%)	61 (75,3%)
V	13	3 (23,1%)	10 (76,9%)
Gesamt	611	155 (25,4%)	456 (74,6%)

**Tabelle 31:** Anzahl an Todesfällen innerhalb der Spendergrade; Schold-Score

Donorgrade	Mittelwerte	95% Konfidenzintervall
I	201,1 ± 8,7	184,1 - 218,1
II	190,4 ± 6,8	177,1 - 203,7
III	183,0 ± 8,0	167,4 - 198,6
IV	125,7 ± 8,3	109,4 - 142,1
V	78,6 ± 12,4	54,3 - 102,9
Gesamt	188,7 ± 4,4	180,1 - 197,2

**Tabelle 32:** Patientenüberleben in Monaten; Schold-Score

#### 4.3.10 Verlauf der Transplantatfunktion in Abhängigkeit vom Schold-Score

In der folgenden Tabelle ist die Transplantatfunktion, beurteilt anhand der errechneten GFR nach MDRD in ml/min, in Abhängigkeit vom Schold-Score aufgeführt. Es fällt eine deutliche und signifikante Verschlechterung bei zunehmendem Spendergrad auf ( $p < 0,001$ ).

Schold-Score	eGFR Mo3	eGFR Mo6	eGFR Mo12	eGFR Mo36	eGFR Mo60	eGFR Mo 120
I	57,2 ± 15,7	56,3 ± 14,7	56,5 ± 17,2	51,0 ± 18,9	52,7 ± 19,4	55,2 ± 22,1
II	52,3 ± 18,1	52,4 ± 18,0	49,9 ± 17,4	47,9 ± 17,0	46,5 ± 19,6	47,7 ± 20,2
III	46,7 ± 17,3	44,5 ± 16,3	44,1 ± 16,7	38,8 ± 17,5	36,0 ± 18,8	32,0 ± 12,5
IV	35,4 ± 17,2	37,1 ± 17,5	38,8 ± 17,5	38,5 ± 16,6	37,8 ± 16,0	41,2 ± 16,1
V	31,2 ± 15,3	24,2 ± 9,5	25,5 ± 8,1	23,5 ± 8,8	26,7 ± 8,3	<i>keine Daten</i>
Gesamt	48,8 ± 18,8	48,1 ± 18,1	47,6 ± 17,9	44,3 ± 18,3	43,8 ± 20,0	46,0 ± 20,6

**Tabelle 33:** Verlauf der Transplantatfunktion anhand der eGFR bis zu 120 Monaten; Schold-Score

#### **4.4 Vergleich des DDS-Scores mit dem Schold-Score**

Trotz der erheblichen Unterschiede der Scores fanden sich bei der Anwendung am Beispiel der Transplantatpopulationen der Universität Würzburg ähnliche Ergebnisse in Hinblick auf den kurzen und langen Verlauf. Beim Spendergrad IV des Schold- Scores und beim Spendergrad D des DDS-Scores zeigten sich dabei gleichsinnig signifikant schlechtere Ergebnisse insbesondere bei der Analyse der Transplantatfunktion sowie des Transplantat- und Patientenüberlebens.

## 5. Diskussion

### 5.1. Entwicklung der Donor-Scores

Der sich in den letzten Jahren zunehmend entwickelnde Spenderorganmangel machte es notwendig, zunehmend auch Organe zu verwenden, die nicht von optimalen Spendern stammten. Donor-Scoring-Systeme wurden vor allem an US-amerikanischen Patientenkollektiven erhoben, um unterschiedliche Qualitäten von Spenderorganen quantifizieren zu können und um prätransplantationem das erzielbare Transplantationsergebnis mit möglichst ausreichender Sensitivität vorhersagen zu können (40, 41).

Der DDS-Score wurde durch univariate und multivariate Analysen an einem US-amerikanischen Patientenkollektiv erstellt. Fünf Spendervariablen hatten sechs Monate nach der Transplantation einen signifikanten Einfluss auf die Kreatininclearance, bestimmt nach Cockcroft- Gault, sowohl in der univariaten als auch in der multivariaten Analyse. Diese waren das Alter des Spenders, eine arterielle Hypertonie in der Anamnese des Spenders, die Kreatininclearance, die HLA-Konstellation und die Todesursache des Spenders (cerebrovaskulärer Tod oder nicht- cerebrovaskulärer Tod). Die ethnische Herkunft (Schwarzamerikaner im Vergleich zu Kaukasiern) und die Dauer der kalten Ischämie hatten nur eine geringe Vorhersagekraft im endgültigen Model. Basierend auf dem Signifikanzniveau der jeweiligen Variable in der multivariaten Analyse wurde ein Scoresystem mit insgesamt 39 Punkten erstellt. Das Spendenalter zeigte sich dabei als einflußreichste Variable. Zur Beurteilung des Outcome wurde 12 Monate post transplantationem die Nierenfunktion nach Cockcroft-Gault geschätzt. Eine sehr gute Nierenfunktion ( $CrCl > 60 \text{ ml/min}$ ) fand sich bei 53% ( $n=6575$ ) der Empfänger, welche ein Spenderorgan erhalten hatten, welches in Spendergrad A eingeteilt war. Eine schlechte Nierenfunktion konnte nur bei 9% (entsprechend 1116) der Empfänger gemessen, die ein Organ des Spendergrades A erhalten hatten, aber bei 27% ( $n=312$ ) der Patienten, die ein nach Spendergrad D eingeordnetes Organ empfangen hatten. Das Transplantatüberleben nach

sechs Jahren korrelierte mit der Einteilung in die jeweiligen Spendergrade. Bei einer Punktzahl von 20 wurde von einem marginalen Organ gesprochen.

Der Risikoindex des Schold-Score wurde durch Addition aller relevanten Spenderrisikofaktoren mit anschließender Clusteranalyse in Form einer einfachen Summierung der Gewichtungsfaktoren gebildet. Diese relevanten Parameter waren: die CMV-Konstellation, die Spenderethnie, das Spenderalter, die Todesursache des Spenders, die HLA-Konstellation, die zu erwartende kalte Ischämiezeit, eine arterielle Hypertonie sowie ein Diabetes mellitus in der Krankengeschichte des Spenders. Anschließend erfolgte die Einteilung in fünf Spendergrade. Das Patienten- und das Transplantatüberleben korrelierte mit der Einteilung in die Spendergrade. Auch das Auftreten einer verzögerten Transplantatfunktion und einer akuten Abstoßung trat gehäuft in den ungünstigen Spendergraden auf. Die Kreatininwerte gemessen nach einem Jahr stiegen von Spendergrad I nach V an. Das Langzeittransplantatüberleben korrelierte nach fünf Jahren mit der Einteilung in die Spendergrade. Trotz der unterschiedlichen Eingangsparemeter der beiden Score-Systeme ist das Outcome vergleichbar.

## **5.2. Anwendung von Donorscores in weiteren Kollektiven**

In einer britischen Studie mit im Vergleich deutlich geringerer Fallzahl (n=217) wurde der DDS-Score vor allem in Bezug auf die frühe Transplantatfunktion überprüft und mit demUSRDS-Score, welcher von Irish et al. anhand von Daten des United States Renal Data System registry von 1995 bis 1998 (n=19706) entwickelt wurde, um die Inzidenz einer verzögerten Transplantatfunktion abschätzen zu können, verglichen (28). BeimUSRDS-Score fanden sich 16 unabhängige Risikovariabeln sowohl beim Spender (Alter, Geschlecht, kalte Ischämiezeit, eine arterielle Hypertonie in der Krankengeschichte, letzter Kreatininwert, Organspende nach Herzstillstand, Todesursache z.B. als Folge einer hypoxischen Hirnschädigung oder eines zerebrovaskulären Ereignisses), als auch beim Empfänger (Alter, Ethnie, Geschlecht, die zur Transplantation führende Vorerkrankung z.B. Diabetes

mellitus, Mehrfachorgantransplantation, Anzahl der erhaltenen Bluttransfusionen oder Transplantate, preemptive Transplantation, höchster PRA-Wert, HLA-Mismatche), die geeignet waren, die Inzidenz einer verzögerten Transplantatfunktion anzuzeigen. So konnte ein Score-System aufgestellt werden.

Die frühe Transplantatfunktion wurde anhand folgender Kriterien beurteilt:

- der verzögert einsetzenden Transplantatfunktion (Notwendigkeit der Dialyse während der ersten postoperativen Woche)
- der Dauer der verzögerten Transplantatfunktion (die Zeitspanne zwischen der Transplantation und der letzten notwendigen Dialysebehandlung)
- der langsamen Transplantatfunktion („slow graft function“, Patienten ohne DGF mit einem Kreatininspiegel über 3mg/dl am fünften postoperativen Tag)
- sofortige Transplantatfunktion (Patienten ohne DGF oder langsam einsetzende Transplantatfunktion)
- dem Verhältnis der Kreatinin-Reduktion am zweiten postoperativen Tag im Vergleich zu dem Serumkreatinin prä transplantationem.

In der univariaten Analyse war der DDS-Score geeignet, eine Assoziation zwischen der frühen Transplantatfunktion und dem jeweiligen Spendergrad anzuzeigen, aber nicht bei multivariaten Analysen (112). Ursprünglich wurde dieser Score erstellt, um das mittelfristige bzw. das langfristige Outcome zu beurteilen. DerUSRDS-Score hingegen, welcher entwickelt wurde, um Aussagen über die frühe Transplantatfunktion zu gewinnen, korrelierte in dieser Studie mit der Dauer der verzögerten Transplantatfunktion, sowie der langsamen Transplantatfunktion und dem Verhältnis der Kreatininreduktion am zweiten postoperativen Tag.

Der DDS-Score wurde in einer südamerikanischen retrospektiven Studie mit kleiner Fallzahl (n= 107) mit einem histopathologischen Score verglichen, dem Remuzzi-Score (113). Die letztgenannte Einteilung soll die Organqualität von

über 60-jährigen Spendern beurteilen. Der Score beinhaltet vier Parameter, insgesamt werden zwölf Punkte vergeben: 0-3 Punkte für die Ausprägung der Glomerulosklerose; 0-3 Punkte für den Grad der Tubulusatrophie; sowie jeweils 0-3 Punkte für die Ausprägung der interstitiellen Fibrose und der Arterio-/Arteriolosklerose. Bei einer Punktzahl von 0-3 war das Spenderorgan geeignet, um eine Einzelnierttransplantation durchzuführen. Bei einem Ergebnis von 4,5 bis 6 Punkten gehen die Autoren davon aus, dass bei einer Doppelnierentransplantation genauso viele funktionsfähige Nierenkörperchen vorhanden sind wie bei einer „idealen Spenderniere“. Spenderorgane mit einer Punktzahl von über 7 sind aufgrund einer nicht ausreichenden Anzahl von funktionsfähigen Nephronen nicht für eine Nierentransplantation, auch nicht für eine Doppelnierentransplantation geeignet. Der DDS-Score korrelierte in dieser Studie über einen Zeitraum von 1-2 Jahren signifikant mit den gemessenen Serumkreatininwerten und dem Transplantatüberleben. Im histopathologischen Score-System fand sich dagegen keine positive Korrelation. Bezüglich der Inzidenz einer verzögerten Transplantatfunktion oder dem Auftreten einer akuten Abstoßung hatte weder der Remuzzi- noch der DDS-Score ausreichend Vorhersagekraft (114).

In einer zweiten später veröffentlichten Studie von Scott Nyberg war der DDS-Score hinsichtlich der Prädiktion der frühen und der späten Transplantatfunktion, der ECD-Definition und der Messung von Widerstandsindices als Korrelat für die Organperfusion überlegen (115). In dieser Studie wurden die Daten von 48.952 Patienten ausgewertet, welche im Zeitraum von Januar 1997 bis Dezember 2002 eine Niere transplantiert bekommen hatten. 425 Patienten wurden untersucht, nachdem das Spenderorgan maschinell hypotherm pulsatil perfundiert wurde und in diesem Rahmen die Widerstandsindices gemessen wurden. Zur Beurteilung des Outcome wurden folgende Parameter ermittelt:

- Serumkreatinin nach sechs Monaten, einem Jahr und vier Jahren
- Transplantatüberleben
- Notwendigkeit einer postoperativen Dialysebehandlung

- Ein Abfall des Kreatinins von  $\geq 25\%$  in der ersten Woche nach Transplantation.

In dieser Studie wurde die UNOS-Definition für ECD-Organe angewendet. Die Widerstandsindices wurden kurz vor Transplantation bestimmt. Nieren mit einem Widerstandsindex von  $\geq 0,55$  wurden nicht zur Transplantation freigegeben. 16,6% der Organe wurden als ECD-Organe eingestuft und 27,3% wurden als marginale Organe nach der DDS-Klassifikation bezeichnet. Der DDS-Score korrelierte mit den Widerstandsindices. Auch zwischen dem Widerstandsindex und ECD-Definition konnte ein signifikanter Zusammenhang dokumentiert werden. Bei den Patienten, die ein maschinell perfundiertes Organ erhalten hatten, benötigten nur drei Patienten eine Dialysebehandlung in der ersten Woche post transplantationem. Bei den anderen knapp 43.000 Patienten war die Notwendigkeit der Dialyse vom Spendergrad abhängig. Ein Abfall des Kreatininspiegels von 25% innerhalb der ersten Woche nach Transplantation konnte bei 65% der nach Spendergrad A eingeteilten, bei 54% der nach Spendergrad B eingeteilten, bei 49% der nach Spendergrad C eingeordneten und bei 46% Patienten, welche ein Organ mit Spendergrad D erhalten hatten, beobachtet werden. Auch bei der ECD-Klassifikation zeigte sich dieser signifikante Zusammenhang. Zur Beurteilung der späten Transplantatfunktion wurde der Kreatininspiegel nach 6 Monaten, nach einem Jahr und nach vier Jahren gemessen. Hier korrelierte der DDS-Score am besten mit den bestimmten Kreatininspiegeln.

### **5.3. Anwendung des Scores am Würzburger Kollektiv und Vorhersage der klinischen Ergebnisse**

Die Annahme einer zu transplantierenden postmortalen Spenderniere für einen spezifischen Patienten erfolgt am Würzburger Nierentransplantationszentrum durch die interdisziplinäre Entscheidung eines nephrologischen zusammen mit einem urologischen Oberarzt. Beiden liegt im Moment des Organangebots der Spenderreport von Eurotransplant vor, auf dessen Grundlage die Entscheidung

für oder gegen eine Transplantation dieses Organs erfolgt. Hierin sind in aller Regel sämtliche Daten enthalten, die auch in die beiden in dieser Arbeit getesteten Scores eingehen. Die Entscheidung am Würzburger Zentrum erfolgt allerdings bis heute nicht unter Verwendung solcher Scoring-System, sondern aufgrund der Erfahrungen und der subjektiven Einschätzung der Situation durch den Internisten und den Operateur. Die Entscheidung erfolgt in aller Regel im Konsens, bei Bedarf werden weitere Personen (Abteilungsleiter, Chefärzte etc.) zusätzlich eingeschaltet. Wichtig ist, dass das Angebot durch Eurotransplant in dem analysierten Zeitraum seit 1997 ausschließlich Patienten-bezogen erfolgt, das heißt, dass eine Entscheidung nur für oder gegen eine Transplantation bei einem gegebenen Patienten erfolgen kann. Vor 1997 konnte auch von der von Eurotransplant vorgegebenen Reihung abgewichen und ein anderer Empfänger auf der lokalen Warteliste berücksichtigt werden. Dies bedeutet, dass in den früheren hier ausgewerteten Zeiträumen in begründeten Ausnahmen eine Anpassung der Spendervariablen an den Empfänger stattfinden konnte (zum Beispiele konnten Organe idealer Spender vorrangig an jüngere Patienten mit entsprechend weniger Begleiterkrankungen vergeben werden, so dass insgesamt bessere Ergebnisse erzielt werden konnten). Seit dem Inkrafttreten des ETKAS (Eurotransplant Kidney Allocation Systems) - Verteilungsalgorithmus 1997 und dem Transplantationsgesetz 1999 wurde diese lokal abgeänderte Allokation nicht mehr durchgeführt. Die heute durchgeführte beschleunigte Allokation von schlecht vermittelbaren Organen mit eingeschränkter Qualität (Zentrumsangebote, „extended allocation“) fand in dem hier untersuchten Zeitraum noch nicht statt und ist nicht Gegenstand dieser Arbeit.

Ziel dieser Arbeit ist es, darzulegen, ob die vorliegenden, an US-amerikanischen Kollektiven erstellten Score-Systeme, eine Risikostratifizierung in Hinsicht auf verschiedene Parameter des Langzeitresultats bereits vor Organentnahme auch an einem mitteleuropäischen Patientenkollektiv ermöglichen und damit eine Standardisierung der Organakzeptanz erlauben. Der bekannt starke Einfluss von Empfängervariablen (Alter, Vorerkrankungen, Dialysedauer, etc.) wurde dabei bewusst außer Acht gelassen (28). Ebenso

wurde nicht berücksichtigt, dass bestimmte Allokationsentscheidungen sicherlich nach dem oben beschriebenen subjektiven Spender-Empfänger-Matching getroffen wurden. Dies konnte allerdings meist den ausgewerteten Unterlagen (weil nicht dokumentiert) nicht entnommen werden.

Die Anwendung der beiden Scores am hiesigen Kollektiv erfolgte wie in den Originalpublikationen, allerdings mit den beiden folgenden Modifikationen. Erstens die Ethnie des Spenders spielt in den mitteleuropäischen Spenderkollektiven keine so wichtige Rolle wie in den USA, Spender mit höherem Risiko wie zum Beispiel Spender mit afrikanischer Abstammung sind wesentlich seltener. In aller Regel fehlen Angaben zur Abstammung des Spenders in den Eurotransplant-Unterlagen gänzlich, so dass sie in der hier vorliegenden Auswertung keine Berücksichtigung fanden. Zweitens erfolgte die Analyse der Transplantatfunktion unter Verwendung der eGFR nach der MDRD-Formel, die wesentlich genauer die Nierenfunktion abbildet, als die von den amerikanischen Autoren verwendete Cockcroft-Gault-Formel (116).

Für den Patienten primär relevante Outcome-Parameter sind vor allem das Langzeitüberleben mit und ohne Organfunktion sowie das Transplantatüberleben und die Transplantatfunktion.

Das Patientenüberleben insgesamt war auch im untersuchten Kollektiv signifikant von der Qualität des Spenderorgans abhängig. Organe, die bei Spendern mit dem DDS-Score C bzw. dem Schold-Score IV und V entnommen worden waren, führten zu einem signifikant schlechteren Überleben als Organe mit einer besseren Einstufung. Der DDS-Score D zeigte am ehesten aufgrund einer deutlich kürzeren Beobachtungszeit (Transplantation fast ausschließlich nach der Jahrtausendwende) und niedriger Fallzahl (n=15) keinen signifikanten Unterschied. Diese schlechteren Ergebnisse konnten auch nicht durch ein stringentes Patientenmanagement mit konsekutiv deutlich kürzeren Ischämiezeiten im letztuntersuchten Zeitraum geändert werden. Gleich viele Patienten in allen Donorscore-Gruppen starben im weiteren Verlauf mit erhaltener Organfunktion.

Ebenso findet sich eine signifikante Abhängigkeit des Transplantatüberlebens von der Eingruppierung der Spenderorgane. Organe mit dem DDS-

Spendergrad C (mittleres Transplantatüberleben: 102 Monate) funktionieren deutlich kürzer und schlechter als Organe mit dem Score A (mittleres Transplantatüberleben 138 Monate), gleiches gilt für Spenderorgane mit den Schold-Scores IV ( mittleres Transplantatüberleben 85 Monate und II ( mittleres Transplantatüberleben 129 Monate). Bei der Auswertung der Transplantatfunktion fanden sich deutlich signifikante Unterschiede bereits unmittelbar nach Transplantation, unabhängig vom verwendeten Score-System wiesen Patienten mit ungünstigen Spendervariablen eine signifikant schlechtere eGFR bereits drei Monate nach Transplantation auf. Diese Unterschiede persistierten im Verlauf der folgenden zehn Jahre in der Nachbeobachtungszeit. Der Einfluss einer schlechteren Transplantatfunktion sowohl auf das Patienten- (117,118) als auch das Transplantatüberleben (119), aber auch auf die hier nicht analysierten Begleiterkrankungen, vor allem auf kardiovaskuläre Erkrankungen (120), ist seit langem bekannt und erklärt die zuvor diskutierten Ergebnisse.

Bereits in den ersten Tagen nach der Transplantation lässt sich der Einfluss einer geringeren Qualität des Spenderorgans demonstrieren. Zwar finden sich keine Unterschiede bei der Primärfunktion, aber sehr wohl bei der Inzidenz einer verzögert einsetzenden Transplantatfunktion. Eine DGF trat bei 28 % der Patienten mit DDS-Grad A und 38% bei Grad B, aber 52% mit Grad C auf. Bei der Berechnung des Schold-Scores war der Unterschied noch deutlicher: 25% der Patienten mit Schold-Grad I und 34% bei Schold- Grad II, aber 57% bzw. 62% mit Grad 4 und 5 wiesen eine DGF auf. Der Einfluss einer DGF auf die konsekutiv erreichbare Transplantatfunktion sowie auf das Transplantatüberleben ist bekannt (31-33).

Auch ist in mehreren Untersuchungen ein Zusammenhang zwischen DGF und konsekutiven Rejektionen nachgewiesen worden (121). Dies bestätigt sich in dem hier untersuchten Kollektiv zumindest indirekt nicht, es finden sich keine signifikanten Unterschiede in der Inzidenz akuter Rejektionen zwischen den verschiedenen Spendergraden.

Im Weiteren wurden zusätzliche Langzeitparameter ausgewertet, die in den ursprünglichen Veröffentlichungen keine Berücksichtigung fanden. Die

Auswertung der Inzidenzen einer primär nicht einsetzenden Transplantatfunktion (Primary non-function) sowie einer bioptisch gesicherten chronischen Transplantatnephropathie ergab allerdings keine Unterschiede zwischen den Patienten, die ein Organ mit besseren oder schlechteren Donorscores erhalten hatten.

Auch in unserer Spenderpopulation gibt es also signifikante Unterschiede in der Qualität der Spenderorgane. Beide Donor-Scoring-Systeme erlauben wie in den originären Publikationen eine Ergebnisvorhersage. Aufgrund der geringen Fallzahlen und der bislang kurzen Nachbeobachtungsdauer konnten für die besonders ungünstigen Donorscores (Grad D nach DDS und V nach Schold) in unserem Patientenkollektiv (noch) keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zu den anderen Gruppen festgestellt werden.

#### **5.4. Praktikabilität der Anwendung von Donor-Scoring-Systemen**

Beide Score-Systeme zeigten ähnliche Ergebnisse in unseren Analysen, obwohl die verwendeten Eingangsparameter unterschiedlich sind. In dieser Arbeit sollte unter anderem herausgefunden werden, welches der beiden Score-Systeme sich besser für die Anwendung an einem mitteleuropäischen Patientenkollektiv eignet. Hierzu sollen nochmals die einzelnen Variablen näher beleuchtet werden, die beim Donorscoring angewendet wurden.

In vielen US-amerikanischen Studien konnte gezeigt werden, dass die Ethnie des Spenders einen signifikanten Einfluss auf das Transplantat- und Patientenüberleben hat (105,106). Trotz eines signifikanten Einfluss in vorangegangenen univariaten und multivariaten Analysen besaß diese Spendervariable beim DDS-Score keine Vorhersagekraft in Bezug auf die erreichte Transplantatfunktion und wurde zwecks einer Vereinfachung des Score-Systems nicht als Variable aufgenommen. In der hier untersuchten Spenderpopulation ist dieser Risikofaktor nicht relevant, da dieses Merkmal durch Eurotransplant nicht im Rahmen des Organangebots reportiert und auch nicht dokumentiert wird. Die Anwendung dieser Variable ist somit nicht möglich.

Die Spendervariablen CMV-Konstellation, Diabetes mellitus des Spenders sowie die kalte Ischämiezeit finden nur beim Schold-Score Anwendung, in die Definition des DDS-Scores fanden sie keine Aufnahme, weil ebenfalls kein Einfluss auf die Transplantatfunktion aufgezeigt werden konnte. Zudem ist die kalte Ischämiezeit zum Zeitpunkt des Organangebots nicht prospektiv bestimmbar, sondern allenfalls abschätzbar, auch diese Tatsache führte zur Nichtberücksichtigung im DDS-Score.

Beim Schold-Score wurde dagegen die Kreatininclearance des Spenders nicht beim Scoring berücksichtigt. Zum Einen wurde aufgeführt, dass der Serumkreatinin-Wert und damit die berechnete Clearance zu sehr von Zeitpunkt und Umständen des Todes abhängen, zum Zweiten, dass nicht in allen Fällen eine ausreichende Dokumentation erfolgte, um die Kreatininclearance abschätzen zu können.

Zusammenfassend scheint das DDS-Score-System bei ähnlichen Ergebnissen bei der Anwendung auf das Würzburger Kollektiv aufgrund der geringen Anzahl der Eingangsparameter einfacher und praktikabler. Dies gilt unter anderem auch, weil alle erforderlichen Parameter zum Zeitpunkt des Organangebots bekannt sind und damit zur Entscheidungsfindung herangezogen werden können. Durch Ausschluss der kalten Ischämiezeit als Parameter wird dies beim DDS-Score realisiert.

## **5.5. Mögliche Auswirkungen der Anwendung von Donor-Scoring- Systemen**

Zukünftig wird die Transplantation von Organen mit erweiterten Spenderkriterien („expanded criteria donors“, ECD-Organen) aufgrund des massiven Spenderorganmangels vor allem in der Bundesrepublik zunehmend mehr an Bedeutung gewinnen. Entsprechend müssen Abläufe derart optimiert werden, so dass ein bestmöglichstes Ergebnis auch nach Transplantation dieser Organe erreicht werden kann. Im Folgenden soll diskutiert werden, wie mit Hilfe des Donorscorings ein optimales Outcome in dieser Situation möglich ist. Eine Risikostratifizierung vor Organentnahme ermöglicht es, das Protokoll

spenderspezifisch zu modifizieren (in Hinsicht auf Organkonservierung, Flüssigkeits- und Volumentherapie, Vermeidung nephrotoxischer Substanzen (28)), sowie eine medikamentöse Vorbehandlung des Spenders zu erwägen.

### **5.5.1. Spenderkonditionierung**

Im Rahmen des Hirntods kommt es zu Veränderungen, die die Immunogenität des Transplantats erhöhen. Experimentelle Arbeiten am Tiermodell legen die mögliche Wirksamkeit einer immunmodulatorischen Vorbehandlung des Spenders nahe (122). Zum Beispiel konnte in einer deutschen Studie gezeigt werden, dass durch Vorbehandlung des Spenders mit Dopamin die Inzidenz der verzögerten Transplantatfunktion gesenkt werden konnte. Insbesondere Organe, die einer langen kalten Ischämiezeit ausgesetzt waren, profitieren von dieser Therapie noch im Spender (123, 124). Inwieweit eine Vorbehandlung des Spenders mit immunmodulatorischen Substanzen, zum Beispiel Steroiden, oder anderen inotropen Substanzen, z. B. Noradrenalin oder neuere Substanzen wie Levosimendan, das Transplantationsergebniss bei Spendern, die zuvor im Donorscoring schlechtere Werte aufwiesen, verbessert, muss in weiteren klinischen Studien geklärt werden.

### **5.5.2. Transportoptimierung**

Nyberg *et al.* konnten in einer Folgestudie zeigen, dass die Einteilung in Spendergrade sinnvoll ist um herauszufinden, welche Spenderorgane von einer maschinellen Perfusion während der Transportzeit zum Empfängerzentrum profitieren (115). Dies wurde auch von Schold *et al.* bei Aufstellung des Schold-Score untersucht. Hier profitierten auch Organe, die in günstige Spendergrade eingeteilt wurden von einer maschinellen Perfusion (41). Der positive Effekt einer maschinellen Perfusion des Organs auf die Ausprägung eines Ischämie-Reperfusionsschaden bei ECD-Organen ließ sich auch in einer polnischen Studie aufzeigen (125).

### **5.5.3. Verkürzung der kalten Ischämiezeit**

Der Einfluss der kalten Ischämiezeit wurde bereits in vielen Studien untersucht (28, 29, 98, 99). Beim DDS-Score profitierten die Spenderorgane, die dem Spendergrad C zugeordnet worden waren, von einer kalten Ischämiezeit von unter 12 Stunden. Im prognostisch ungünstigsten Spendergrad D war dies allerdings nicht der Fall. Beim Eurotransplant-Senioren-Programm werden vorrangig lokale Organe innerhalb einer Region alloziiert, um eine möglichst kurze kalte Ischämiezeit einzuhalten (36). Auf die übliche Optimierung der HLA-Übereinstimmung wird dabei zu Gunsten einer kurzen kalten Ischämiezeit verzichtet. Denkbar wäre, dieses Prinzip auch auf Organe eines schlechteren Spendergrades auszuweiten.

### **5.5.4. Modifikation der immunsuppressiven Therapie**

Grundsätzlich wird bei der Transplantation von Nieren nicht optimaler Spender versucht, toxische Einflüsse auf die Organfunktion bereits perioperativ zu minimieren. Besonderes Augenmerk wird hierbei auf die Therapie mit Calcineurin-Inhibitoren (CNI) gelegt, die durch ihre vasokonstriktischen Eigenschaften auf die renale Mikrozirkulation, vor allem auf das Vas afferens (126), möglicherweise die Effekte von bereits im Spenderorgan vorhandenen Vorschädigungen noch potenzieren. Diskutiert wird die Anwendung von CNI-freien bzw. CNI-dosisreduzierten Protokollen in Abhängigkeit von Donorvariablen, meist unter initialer Anwendung einer Induktionstherapie mit einem IL2-Rezeptorantagonisten oder einem polyklonalen Lymphozyten-Antikörper (127, 128, 129).

Die ELITE-SYMPHONY-Studie (127) als größte prospektiv-randomisierte kontrollierte Studie führte vor einigen Jahren zur Definition der bis heute gültigen Standardtherapie im Bereich der Nierentransplantation. Auch Organe mit erweiterten Spenderkriterien wurden in dieser Publikation berücksichtigt. Es zeigte sich, dass nach Induktionstherapie mit Daclizumab der Studienarm mit einer niedrig-dosierten Tacrolimustherapie das beste Outcome bezüglich des Transplantatüberlebens, der Nierenfunktion (geschätzt nach Cockcroft-Gault), und die geringste Rate an bioptisch-gesicherten akuten Abstoßungen aufwies.

Verglichen wurde diese Gruppe mit einer Therapie mit niedrig-dosiertem Ciclosporin A (CsA), höher-dosiertem CsA sowie mit einer CNI-freien Erhaltungstherapie mit Sirolimus, jeweils in Kombination mit Mycophenolat-Mofetil (MMF) und Prednisolon.

Mehrere Studien befassten sich mit der Anwendung gänzlich CNI-freier Protokolle bei Empfängern von ECD-Organen. In einer prospektiven Studie wurde ein CNI-freies Therapieschema mit einer auf CsA basierenden Immunsuppression verglichen. Die Induktionstherapie erfolgte bei beiden Studienarmen mit Anti-Thymozyten-Globulin (ATG). In der Gruppe ohne CNI zeigte sich eine leicht gebesserte Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 46,4 ml/min versus 41 ml/min) bei einer gleichen Rate an akuten Abstoßungen. Allerdings kam es im CNI-freien Arm zu einer deutlich häufigeren DGF (45,4% versus 30,6%) sowie zu vermehrten Behandlungsabbrüchen (48,5% versus 16,7%) hauptsächlich aufgrund einer verlängerten DGF (128).

In der BENEFIT-EXT-Studie (129) erhielten 543 Patienten, die ein Organ nach erweiterten Spenderkriterien erhalten hatten, entweder den Costimulationsblocker Belatacept in normaler oder reduzierter Dosis oder alternativ CsA. Untersucht wurden das Patienten- und Transplantatüberleben sowie eine Verschlechterung der Transplantatfunktion (gemessene glomeruläre Filtrationsrate (mGFR)  $<60\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$  nach 12 Monaten oder ein mGFR-Abfall von  $\geq 10\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$  von Monat 3 bis Monat 12). Patienten- und Transplantatüberleben unterschieden sich nicht signifikant zwischen beiden Therapiearmen, die durchschnittliche mGFR war unter Therapie mit Belatacept um 4-7 mL/min höher als in der CsA-Vergleichsgruppe. Kardiovaskuläre und metabolische Surrogatparameter (Blutdruck, Dyslipoproteinämie, Diabetes-Inzidenz) wurden günstig durch die Therapie mit Belatacept beeinflusst. Lymphoproliferative Erkrankungen wurden dagegen häufiger unter Belatacept beobachtet.

In einer weiteren Studie erfolgte bei Empfängern älterer Spenderorgane nach einer Induktionstherapie mit MMF, Steroiden und Anti-Thymozyten-Globulin (ATG) eine CNI-freie Immunsuppression mit MMF und Methylprednisolon. Dieser Studienarm wurde mit einer auf CsA-basierenden Immunsuppression

verglichen (130). In der CNI-freien Gruppe konnte ein besseres Patientenüberleben dokumentiert werden. Allerdings musste bei 44% der Patienten die initial CNI-freie Therapie im Verlauf um einen Calcineurininhibitor ergänzt werden oder es erfolgte eine Umstellung auf eine CNI-Monotherapie. Ursächlich für die Änderung des Therapieregimes waren rezidivierende CMV-Infektionen, fehlende klinische Erfahrung mit MMF bei fraglichen Abstoßungsreaktionen und eine Medikamentenunverträglichkeit.

In einer kleineren, aber ebenfalls kontrollierten Studie (n=278) wurde randomisiert eine Induktionstherapie mit ATG mit einer auf Basiliximab basierenden Induktion verglichen. Alle Patienten erhielten eine Erhaltungstherapie mit CsA, MMF und Prednisolon (131).

Dies wurde sowohl bei Empfängern, die ein so genanntes „ideales Spenderorgan“ erhalten hatten, als auch an Empfängern von Organen mit erweiterten Donorkriterien, wie zum Beispiel einer arteriellen Hypertonie, untersucht. Primärer Endpunkt war ein Therapieversagen, definiert durch biopsisch-gesicherte akute Rejektion, Organverlust oder Tod bis zu 12 Monate nach Transplantation. Im Gegensatz zu Patienten, die ein Organ mit Standardkriterien erhalten hatten (weniger Rejektionen, weniger Todesfälle), profitierten Empfänger eines ECD-Organs nicht von einer ATG-Induktion (132).

Die gleichen Induktionstherapien wurden in einer weiteren Studie ausschließlich bei Empfängern von ECD-Organen (n=54) verglichen. ATG wurde für 10 Tage appliziert, Basiliximab zweimalig an Tag 0 und 4. Die Erhaltungstherapie erfolgte hier bei allen Patienten mit CsA ab Tag 7 sowie mit MMF und Prednisolon unmittelbar postoperativ (sequentielle Quadrupel-Therapie). Der Beobachtungszeitraum betrug ein Jahr. Der primäre Endpunkt war das Auftreten einer biopsisch-gesicherten akuten Abstoßung definiert. Ferner wurden Transplantat- und Patientenüberleben, die Transplantatfunktion (anhand der Kreatininclearance geschätzt nach Cockcroft-Gault), Inzidenz und Dauer einer DGF sowie Inzidenz und Ausprägung einer chronischen Allograft-Nephropathie anhand von Protokollbiopsien nach 3 und 12 Monaten untersucht. Eine erhöhte Inzidenz an akuten Abstoßungen sowie vermehrt gastro-intestinale Nebenwirkungen konnten im Basiliximab-Arm beobachtet werden, Leukopenien

und CMV-Infektionen waren vermehrt in der ATG-Gruppe zu verzeichnen. Die Nierenfunktion war in beiden Armen vergleichbar. Zusammenfassend zeigte sich in beiden Studienarmen ein ausgeglichenes Nutzen-Risikoverhältnis bei Empfängern von ECD-Organen (133).

Angesichts der Vielfalt der heute angewendeten Immunsuppressiva und vor allem der möglichen Kombinationen untereinander ist eine auf den einzelnen Patienten sowie auf die besonderen Umstände der jeweiligen Transplantation vor, während und nach der Organentnahme, eine maßgeschneiderte immunsuppressive Therapie möglich und auch nötig. Spender-spezifische Variablen, zum Beispiel in Form des hier beschriebenen Donorscorings, werden hierfür ein Kriterium darstellen.

## 6. Zusammenfassung

Aufgrund der erreichbaren höheren Lebenserwartung und der im Vergleich deutlich verbesserten Lebensqualität hat sich die Nierentransplantation als derzeit bestes Nierenersatzverfahren etabliert. Allerdings kann aufgrund des massiven Spenderorganmangels eine Transplantation häufig nur nach langer Wartezeit realisiert werden. Ein möglicher Ausweg besteht in der Transplantation von Organen, die erweiterte Spenderkriterien aufweisen.

Um das Outcome nach Transplantation eines solchen Organs mit hoher Genauigkeit und möglichst standardisiert vorhersagen zu können, wurden an großen US-amerikanischen Patientenkollektiven auf dem Boden multivariater Analysen post hoc sogenannte Donor-Scores erstellt. In der vorliegenden Arbeit wurde nun am Beispiel des Nierentransplantationsprogramm Würzburg überprüft, ob derartige Score-Systeme auch an einem mitteleuropäischen Patientenkollektiv ausreichend Vorhersagekraft aufweisen. Hierzu wurden das Score-System von Schold *et al.* (41) sowie das DDS-Score-System von Nyberg *et al.* (40) retrospektiv auf das Spenderkollektiv für Würzburger Organempfänger angewendet und die Spender entsprechend eingruppiert. Es erfolgte dann die Auswertung relevanter Parameter zur Beurteilung des Transplantationserfolgs.

Sowohl das Transplantat- und Patientenüberleben als auch das verzögerte Einsetzen der Transplantatfunktion korrelierte dabei mit der Einteilung in die prognostisch ungünstigeren Spendergrade C (DDS-Score) und IV (Schold). Keine signifikanten Korrelationen fanden sich bezüglich der Inzidenz an einer primär fehlenden Transplantatfunktion („primary non function“), Tod mit Funktion sowie der Inzidenz an akuten Abstoßungen und chronischer Transplantatdysfunktion in diesem Kollektiv.

Trotz unterschiedlicher erfasster Spenderrisikofaktoren erlauben beide Score-Systeme eine Risikostratifizierung vor Organentnahme. Da nur sehr wenig Organe in die prognostisch besonders ungünstigen Spendergrade eingeteilt wurden ( DDS° D: n= 15 und Schold °V: n = 13), konnte hier keine signifikante

Korrelation beobachtet werden. Aufgrund der geringeren Zahl der Eingangsparameter zeigte sich der DDS-Score an unserem Patientenkollektiv praktikabler.

Neben der Prädiktion des zu erwartenden Transplantationsergebnisses ermöglicht die Anwendung von Donor-Score-Systemen, das Transplantationsprotokoll spenderspezifisch anzupassen, den Transport zu optimieren sowie die immunsuppressive Therapie des Empfängers in Zukunft anzupassen.

## 7. Literaturverzeichnis

- (1) Druml W. The beginning of organ transplantation: Emerich Ullmann (1861-1937). Wien Klin Wochenschr. 114 (2002): 128-137.
- (2) <https://www.roche.de/pharma/indikation/transplantation/organ-transplantation/geschichte.htm>; abgerufen am 28.07.2014.
- (3) Owen R. Karl Landsteiner and the first human marker locus. Genetics. 155 (2000): 995-998.
- (4) Murray JE, Merrill JP, Harrison JH. Renal Homotransplantation in identical twins. J Am Soc Nephrol 12 (2001): 201-204.
- (5) [http://www.transplant.at/organtransplantation/geschichte\\_organtransplantation.shtml](http://www.transplant.at/organtransplantation/geschichte_organtransplantation.shtml); abgerufen am 28.07.2014.
- (6) [http://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/medicine/laureates/1980/dausset-bio.html](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1980/dausset-bio.html).; abgerufen am 28.07.2014.
- (7) Hariharan S, Johnson CP, Bresnahan BA, et al. Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996. N Engl J Med. 342 (2000): 605-612.
- (8) [http://www.bundesverband-niere.de/fileadmin/user\\_upload/QuaSi-Niere-Bericht\\_2005-2006.pdf](http://www.bundesverband-niere.de/fileadmin/user_upload/QuaSi-Niere-Bericht_2005-2006.pdf) ; abgerufen am 28.07.2014.
- (9) Fangmann J, Hauss J. Bedeutung und Chancen der Lebendnierentransplantation; [http://www.slaek.de/media/dokumente/04presse/aerzteblatt/archiv/2002/05/0502\\_199.pdf](http://www.slaek.de/media/dokumente/04presse/aerzteblatt/archiv/2002/05/0502_199.pdf); abgerufen am 28.07.2014.
- (10) de Jager DJ, Grootendorst DC, Jager KJ, et al. Cardiovascular and noncardiovascular mortality among patients starting dialysis. JAMA 302 (2009): 1782-1789
- (11) [https://www.eurotransplant.org/cms/mediaobject.php?file=ar\\_2006.pdf](https://www.eurotransplant.org/cms/mediaobject.php?file=ar_2006.pdf); abgerufen am 28.07.2014
- (12) <http://www.eurotransplant.org/>; abgerufen am 03.06.2010

- (13) [https://www.eurotransplant.org/cms/mediaobject.php?file=year\\_20063.pdf](https://www.eurotransplant.org/cms/mediaobject.php?file=year_20063.pdf); abgerufen am 03.06.2010.
- (14) <http://www.organdonation.nhs.uk/statistics/>; abgerufen am 03.06.2010.
- (15) <http://www.swisstransplant.org/l1/organspende-organ-transplantation-zuteilung-koordination-warteliste-statistiken.php>; abgerufen am 14.07.2014.
- (16) [http://www.asn-online.org/facts\\_and\\_statistics/pdf/Fact%20Sheet-Transplantation%20Sheet%202006.pdf](http://www.asn-online.org/facts_and_statistics/pdf/Fact%20Sheet-Transplantation%20Sheet%202006.pdf); abgerufen am 03.06.2010.
- (17) Meier-Kriesche HU, Kaplan B. Waiting time on dialysis as the strongest modifiable risk factor for renal transplant outcomes: a paired donor kidney analysis. *Transplantation* 74 (2002): 1377-1381.
- (18) Breyer F, van den Daele W, Engelhard M, et al. Organmangel. Ist der Tod auf der Warteliste unvermeidbar? <http://www.ea-aw.de/organmangel-auszug.pdf>; abgerufen am 03.06.2010.
- (19) Riedel U. Organmangel - gesetzgeberischer Handlungsbedarf bei der postmortalen Organspende; [www.rechtsanwaeltin-riedel.de](http://www.rechtsanwaeltin-riedel.de); abgerufen am 14.7.2014.
- (20) 10 Jahre Transplantationsgesetz: Wege gemeinsam gehen [www.kongress.dso.de](http://www.kongress.dso.de); abgerufen am 05.06.2010.
- (21) Vilmar K, Brandt TH, Hanrath P, et al. Organentnahme nach Herzstillstand („Non heart-beating donor“); <http://www.bundesaerztekammer.de/downloads/Herzstillstand.pdf>; abgerufen am 28.07.2014.
- (22) Witzke O, Pietruck F, Paul A, et al. Cross-over kidney transplantation in Germany. *Dtsch med Wochenschr* 130 (2005): 2699-2702.
- (23) Schold JD, Meier-Kriesche HU. Which Renal Transplant Candidates Should Accept Marginal Kidneys in Exchange for a Shorter Waiting Time on Dialysis? *Clin J Am Soc Nephrol* 1 (2006): 532-538.
- (24) Keitel E, Michelin T, dos Santos AF, et al. Renal transplants using expanded cadaver donor criteria. *Ann Transplantat.* 9 (2004): 23-24.

- (25) Lai Q, Pretagostini R, Poli L, et al. Delayed graft function decreases early and intermediate graft outcomes after expanded criteria donor kidney transplants. *Transplant Proc.* 41 (2009): 1145-1148.
- (26) Pretagostini R, Lai Q, Poli L, et al. Predictive characteristics of delayed graft function after expanded and standard criteria donor kidney transplantations. *Transplant Proc.* 41(2009): 1149-1151.
- (27) Bronzatto EJ, da Silva Quadros KR, Santos RL, et al. Delayed graft function in renal transplant recipients: risk factors and impact on 1-year graft function: a single center analysis. *Transplant Proc.* 41 (2009): 849-851.
- (28) Irish WD, McCollum DA, Tesi RJ, et al. Nomogram for Predicting the Likelihood of Delayed Graft Function in Adult Cadaveric Renal Transplant Recipients. *J Am Soc Nephrol* 14 (2003): 2967-2974.
- (29) Quiroga I, Philip McShane P, Koo DD, et al. Major effects of delayed graft function and cold ischaemia time on renal allograft survival. *Nephrol Dial Transplant* 21 (2006): 1689-1696.
- (30) Lechevallier E, Dussol B, Luccioni A, et al. Posttransplantation acute tubular necrosis: risk factors and implications for graft survival. *Am J Kidney Dis.* 32 (1998): 984-991.
- (31) Boom H, Mallat MJ, de Fijter JW, et al. Delayed graft function influences renal function, but not survival. *Kidney Int.* 58 (2000): 859-866.
- (32) Hetzel GR, Klein B, Brause M, et al. Risk factors for delayed graft function after renal transplantation and their significance for long-term clinical outcome. *Transpl Int.* 15 (2002): 10-16.
- (33) Shoskes DA, Shahed AR, Kim S, et al. Delayed graft function. Influence on outcome and strategies for prevention. *Urol Clin North Am.* (2001) 28: 721-732.

- (34) Stratta RJ, Rohr MS, Sundberg AK, et al. Increased Kidney Transplantation Utilizing Expanded Criteria Deceased Organ Donors with Results Comparable to Standard Criteria Donor. *Transplant Ann Surg.* 239 (2004): 688-697.
- (35) Merion RM, Ashby VB, Wolfe RA, et al. Deceased-Donor Characteristics and the Survival Benefit of Kidney Transplantation. *JAMA* 294 (2005): 2726-2733.
- (36) Fritsche L, Hörstrup J, Budde K, et al. Old-for-Old Kidney Allocation Allows Successful Expansion of the Donor and Recipient Pool. *Am J Transplant* 3 (2003): 1434-1439.
- (37) Giessing M, Budde K, Fritsche L, et al. "Old-for-old" cadaveric renal transplantation: surgical findings, perioperative complications and outcome. *Eur Urol.* 44 (2003): 701-708.
- (38) Roodnat JI, Mulder PG, Van Riemsdijk IC, et al. Ischemia times and donor serum creatinine in relation to renal graft failure. *Transplantation* 75 (2003): 799-804.
- (39) Mikhalski D, Wissing KM, Ghisdal L, et al. Cold ischemia is a major determinant of acute rejection and renal graft survival in the modern era of immunosuppression. *Transplantation* 15 (2008): 3-9.
- (40) Nyberg SL, Matas AJ, Kremers WK, et al. Improved Scoring System to Assess Adult donors For Cadaver Renal Transplantation. *Am J Transplant* 3 (2003): 715-721.
- (41) Schold JD, Kaplan B, Rajendrea S, et al. The Broad Spectrum of Quality in deceased Donor Kidneys. *Am J Transplant* 5 (2005): 757-765.
- (42) Martin JE, Sheaff MT. Renal ageing. *J Pathol.* 211 (2007): 198-205.
- (43) Epstein M. Aging and the kidney. *J Am Soc Nephrol.* 7 (1996): 1106-1122.

- (44) Hemmelgarn BR, Zhang J, Manns BJ, et al. Progression of kidney dysfunction in the community-dwelling elderly. *Kidney Int* 69 (2006): 2155-2161.
- (45) Yamagata K, Ishida K, Sairenchi T, et al. Risk factors for chronic kidney disease in a community-based population: a 10-year follow-up study. *Kidney Int* 71 (2007): 159-166.
- (46) Fliser D, Franek E, Joest M, et al. Changes of renal function in the elderly - influence of hypertension and cardiac function. *Kidney Int* 51 (1997): 1196-1204.
- (47) Hoang K, Tan JC, Derby G, et al. Determinants of glomerular hypofiltration in aging humans. *Kidney Int* 64 (2003): 1417-1424.
- (48) Oppenheimer F, Aljama P, Asensio Peinado C, et al. The impact of donor age on the results of renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 19 (2004):11-15.
- (49) Paul LC. Chronic allograft nephropathy: An update. *Kidney Int*. 56 (1999): 783-793.
- (50) Matas AJ, Gillingham K, Payne WD, et al. Should I accept this kidney? *Clin Transplant*.14 (2000): 90-95.
- (51) Valderrábano F, Gómez-Campderá F, Jones EH. Hypertension as cause of end-stage renal disease: lessons from international registries. *Kidney Int Suppl*. 68 (1998): 60-66.
- (52) Meyrier A, Simon P. Nephroangiosclerosis and hypertension: things are not as simple as you might think. *Nephrol Dial Transplant* 11 (1996): 2116-2120.
- (53) Tylicki L, Rutkowski B, Hörl WH. Multifactorial determination of hypertensive nephroangiosclerosis. *Kidney Blood Press Res*. 25 (2002): 341-353.
- (54) Brenner BM. Nephron adaptation to renal injury or ablation. *Am J Physiol* 249 (1985): 324-337.

- (55) Brenner BM. Anpassungsmechanismen an eine Nierenschädigung. Aus: *Harrisons Principles of Internal Medicine*, 16th Edition (2005): 1755-1760.
- (56) Remuzzi G, Bertani T. Pathophysiology of progressive nephropathies. *N Engl J Med*. 339 (1998): 1448-1456.
- (57) Yasuda T, Kondo S, Homma T, et al. Regulation of extracellular matrix by mechanical stress in rat glomerular mesangial cells. *J Clin Invest*. 98 (1996): 1991-2000.
- (58) Gunter Wolf. Molecular mechanisms of renal hypertrophy: Role of p27Kip1. *Kidney Int*. 56 (1999): 1262-1265.
- (59) Fine L. The biology of renal hypertrophy. *Kidney Int* 29(1986): 619-634.
- (60) Wolf G, Butzmann U, Wenzel UO. The renin-angiotensin system and progression of renal disease: from hemodynamics to cell biology. *Nephron Physiology* 93 (2002): 3-13.
- (61) Yoshioka T, Mitarai T, Kon V, et al. Role of angiotensin II in an overt functional proteinuria. *Kidney Int* 30 (1986): 538-545.
- (62) Brenner BM, Troy JL, Daugharty TM. The dynamic of glomerular ultrafiltration in the rat. *J Clin Invest* 50 (1971): 1776-1780.
- (63) Ichikawa I, Harris RC. Angiotensin actions in the kidney: renewed insight into the old hormone. *Kidney Int* 40(1991): 583-596.
- (64) Di Paolo S, Stallone G, Schena A, et al. Hypertension is an independent predictor of delayed graft function and worse renal function only in kidneys with chronic pathological lesions. *Transplantation*. 73 (2002): 623-627.
- (65) Carter JT, Lee CM, Weinstein RJ, et al. Evaluation of the older cadaveric kidney donor: the impact of donor hypertension and creatinine clearance on graft performance and survival. *Transplantation*. 70 (2000): 765-771.

- (66) Ojo AO, Leichtman AB, Punch JD, et al. Impact of pre-existing donor hypertension and diabetes mellitus on cadaveric renal transplant outcomes. *Am J Kidney Dis.* 36 (2000): 153-159.
- (67) Parzanese I, Maccarone D, Caniglia L, et al. Risk factors that can influence kidney transplant outcome. *Transplant Proc.* 38 (2006): 1022-1023.
- (68) Gross JL, de Azevedo MJ, Silveiro SP, et al. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention and treatment. *Diabetes Care*;28 (2005): 164-176.
- (69) Quasi-Niere-Jahresbericht 2006/2007; [www.bundesverband-niere.de](http://www.bundesverband-niere.de); abgerufen am 03.07.2010.
- (70) Parving HH, Hommel E, Mathiesen E, et al. Prevalence of microalbuminuria, arterial hypertension, retinopathy, and neuropathy in patients with insulin dependent diabetes. *Br Med J (Clin Res Ed)* 296 (1988): 156-160.
- (71) Forbes JM, Fukami K, Cooper ME. Diabetic nephropathy: where hemodynamics meets metabolism. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 115 (2007): 69-84.
- (72) Cooper ME. Pathogenesis, prevention and treatment of diabetic nephropathy *Lancet.* 352 (1998): 213-219.
- (73) Kuhlmann U, Walb D, Luft FC. *Aus: Nephrologie: Pathophysiologie-Klinik-Nierenersatzverfahren* (2003): 137-141.
- (74) Cooper ME. Interaction of metabolic and haemodynamic factors in mediating experimental diabetic nephropathy. *Diabetologia.* 44 (2001): 1957-1972.
- (75) Linden KC, DeHaan CL, Zhang Y, et al. Renal expression and localization of the facilitative glucose transporters GLUT1 and GLUT12 in animal models of hypertension and diabetic nephropathy. *Am J Physiol Renal Physiol* 290 (2006): 205-213.
- (76) Schatz H. *Aus: Diabetologie kompakt* (2001): 264-266.

- (77) Gaber LW, Moore LW, Alloway RR, et al. Glomerulosclerosis as a determinant of posttransplant function of older donor renal allografts. *Transplantation*. 60 (1995): 334-339.
- (78) Kasiske BL. Relationship between vascular disease and age-associated changes in the human kidney. *Kidney Intern* 31 (1987): 1153-1159.
- (79) Cecka JM. Outcome statistics of renal transplants with an emphasis on long-term survival. *Clin Transplant*. 8 (1994): 324-327.
- (80) Pratschke J, Tullius SG, Neuhaus P. Brain death associated ischemia/reperfusion injury. *Ann Transplant*. 9 (2004): 78-80.
- (81) Pratschke J, Wilhelm MJ, Laskowski I, et al. Influence of donor brain death on chronic rejection of renal transplants in rats. *J Am Soc Nephrol*. 12 (2001): 2474-2481.
- (82) Alexander JW, Zola JC. Expanding the donor pool: use of marginal donors for solid organ transplantation. *Clin Transplant*. 10 (1996): 1-19.
- (83) Choo SY. The HLA system: genetics, immunology, clinical testing, and clinical implications. *Yonsei Med J*. 48 (2007): 11-23.
- (84) Doherty PC, Zinkernagel RM. A biological role for the major histocompatibility antigens. *Lancet*. 305 (1975): 1406-1409.
- (85) Keller C, Geberth S. *Aus: Praxis der Nephrologie*. Springer- Verlag 2007: 283.
- (86) Opelz G. Correlation of HLA matching with kidney graft survival in patients with or without cyclosporine treatment. *Transplantation* 40 (1985): 240-243.
- (87) Zhou YC, Cecka JM. Effect of HLA matching on renal transplant survival. *Clin Transpl*. (1993): 499-510.
- (88) Sia IG, Patel R. New Strategies for Prevention and Therapy of Cytomegalovirus Infection and Disease in Solid-Organ Transplant Recipients *Clin Microbiol Rev*. 13 (2000): 83-121.

- (89) Brennan DC. Cytomegalovirus in Renal Transplantation. *J Am Soc Nephrol* 12 (2001): 848-855.
- (90) Larsson S, Söderberg-Nauclér C, Möller E. Productive cytomegalovirus (CMV) infection exclusively in CD13-positive peripheral blood mononuclear cells from CMV-infected individuals: implications for prevention of CMV transmission. *Transplantation* 65 (1998): 411-415.
- (91) Stamminger T. Zytomegalievirus-Infektionen nach Transplantation. [http://data.aerzteblatt.org/pdf/94/4/a168\\_3.pdf](http://data.aerzteblatt.org/pdf/94/4/a168_3.pdf); abgerufen am 28.07.2014.
- (92) Rubin RH. The pathogenesis and clinical management of cytomegalovirus infection in the organ transplant recipient: the end of the 'silo hypothesis'. *Curr Opin Infect Dis.* 20 (2007): 399-407.
- (93) Silkensen JR. Long-term complications in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 11 (2000): 582-588.
- (94) Sagedal S, Nordal KP, Hartmann A, et al. The impact of cytomegalovirus infection and disease on rejection episodes in renal allograft recipients. *Am J Transplant* 2 (2002): 850-856.
- (95) Pouteil-Noble C, Ecochard R, Landrison G, et al. Cytomegalovirus infection- an etiological factor for rejection? A prospective study in 242 renal transplant patients. *Transplantation* 55 (1993): 851-857.
- (96) Toupance O, Bouedjoro-Camus MC, Carquin J, et al. Cytomegalovirus-related disease and risk for acute rejection renal transplant recipients: a cohort study with case control analyses. *Transplant Int* 13 (2000): 413-419.
- (97) Hyelmesaeth J, Sagedal S, Hartmann A, et al. Asymptomatic cytomegalovirus infection is associated with increased risk for new-onset diabetes mellitus and impaired insulin release after renal transplantation. *Diabetologia* 47 (2004): 1550-1556.

- (98) Ojo AO, Wolfe RA, Held PJ. et al. Delayed graft function: Risk factors and implications for renal allograft survival. *Transplantation* 63 (1997): 968- 974.
- (99) Salahudeen AK, Haider N, May W. Cold ischemia and the reduced long-term survival of cadaveric renal allografts. *Kidney Int.* 65 (2004): 713-718.
- (100) Perico N, Cattaneo D, Sayegh MH, et al. Delayed graft function in kidney transplantation. *Lancet.* 365 (2004): 1814-1827.
- (101) Weinberg JM. The cell biology of ischemic renal injury. *Kidney Int.* 39 (1991): 476-500.
- (102) Okusa MD. The Inflammatory Cascade in Acute Ischemic Renal Failure *Nephron* 90 (2002): 133-138.
- (103) Schmarderer C, Lutz J, Stangl M. Ischämie/ Reperfusionsschaden nach Nierentransplantation; [http://p12782.typo3server.info/uploads/media/02\\_Schmarderer.pdf](http://p12782.typo3server.info/uploads/media/02_Schmarderer.pdf); abgerufen am 29.07.2014.
- (104) Menger MD, Steiner D, Messmer K. Microvascular ischemia-reperfusion injury in striated muscle: significance of "no reflow". *Am J Physiol.* 263 (1992): 1892-1900.
- (105) Zhou YC, Cecka JM, Terasaki PI. Effect of race on kidney transplants. *Clin Transpl.* (1990): 447-459.
- (106) Chakkera H, O`Hare A, Johansen K, et al. Influence of race on Kidney transplant outcomes within and outside the department of veterans affaires. *J Am Soc Nephrol.* 16 (2005): 269-277.
- (107) Gordon EJ, Ladner DP, Caicedo JC, et al. Disparities in Kidney Transplant Outcomes: A Review. *Semin Nephrol.* 30 (2010): 81-89.
- (108) Cosio FG, Dillon JJ, Falkenhain ME, et al. Racial differences in renal allograft survival: The role of systemic hypertension. *Kidney Int* 47 (1995): 1136-1141.

- (109) Butkus DE, Meydrech EF, Raju SS. Racial differences in the survival of cadaveric renal allografts. Overriding effects of HLA matching and socioeconomic factors. *N Engl J Med* 327 (1992): 840-845.
- (110) Kerman R, Kimball P, Van Buren C, et al. Possible contribution of pretransplant immune responder status to renal allograft survival differences of black versus white recipients. *Transplantation* 51 (1991): 338-342.
- (111) Levey AS, Coresh J, Greene T, et al. Expressing the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate with standardized serum creatinine values. *Clin Chem*. 53 (2007): 766-772.
- (112) Moore J, Tan K, Paul Cockwell P, et al. Predicting early renal allograft function using clinical variables. *Nephrol Dial Transplant*. 22 (2007): 2669-2677.
- (113) Remuzzi G, Grinyò J, Ruggenenti P, et al. Early experience with dual kidney transplantation in adults using expanded donor criteria. *J Am Soc Nephrol* 10 (1999): 2591-2598.
- (114) Re L, Cicora F, Petroni J, et al. Comparison between clinical and histopathological scoring in cadaveric kidney transplantation and its correlation with posttransplant evolution. *Transplant Proc*. 38 (2006): 903-904.
- (115) Nyberg SL, Baskin-Bey ES, Kremers W, et al. Improving the prediction of donor kidney quality: deceased donor score and resistive indices. *Transplantation* 80 (2005): 925-929.
- (116) Kuan Y, Hossain M, Surman J, et al. GFR prediction using the MDRD and Cockcroft and Gault equations in patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant*. 20 (2005): 2394-2401.
- (117) Fernández-Fresnedo G, Rodrigo E, Escallada R, et al. Effect of early graft function on patient survival in renal transplantation. *Transplant Proc*. 35 (2003): 1653-1654.

- (118) Woo YM, Jardine AG, Clark AF, et al. Early graft function and patient survival following cadaveric renal transplantation. *Kidney Int.* 55 (1999): 692-699.
- (119) Hariharan S, McBride MA, Cherikh WS, et al. Post-transplant renal function in the first year predicts long-term kidney transplant survival. *Kidney Int.* 62 (2002): 311-318.
- (120) Meier-Kriesche HU, Baliga R, Kaplan B. Decreased renal function is a strong risk factor for cardiovascular death after renal transplantation. *Transplantation.* 75 (2003): 1291-1295.
- (121) Boom H, Mallat MJ, de Fijter JW, et al. Delayed graft function influences renal function, but not survival. *Kidney Int.* 58 (2000): 859-866.
- (122) Pratschke J, Kofla G, Wilhelm MJ, et al. Improvements in early behavior of rat kidney allografts after treatment of the brain-dead donor. *Ann Surg.* 234 (2001): 732-740.
- (123) Schnuelle P, Gottmann U, Hoeger S, et al. Effects of donor pretreatment with dopamine on graft function after kidney transplantation: a randomized controlled trial. *JAMA* 302 (2009): 1067-1075.
- (124) Gottmann U, Notheisen A, Brinkkoetter PT, et al. Influence of donor pretreatment with dopamine on allogeneic kidney transplantation after prolonged cold storage in rats. *Transplantation* 79 (2005): 1344-1350.
- (125) Kosieradzki M, Rowiński W. Ischemia/reperfusion injury in kidney transplantation: mechanisms and prevention. *Transplant Proc.* 40 (2008): 3279-3288.
- (126) Naesens M, Kuypers DR, Sarwal M. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity. *Clin J Am Soc Nephrol.* 4 (2009): 481-508.
- (127) Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, et al. Reduced Exposure to Calcineurin Inhibitors in Renal Transplantation. *N Engl J Med* 357 (2007): 2562-2575.

- (128) Durrbach A, Rostaing L, Tricot L, et al. Prospective comparison of the use of sirolimus and cyclosporine in recipients of a kidney from an expanded criteria donor. *Transplantation*. 85 (2008): 486-490.
- (129) Durrbach A, Pestana JM, Pearson T, et al. A phase III study of belatacept versus cyclosporine in kidney transplants from extended criteria donors (BENEFIT-EXT study). *Am J Transplant*. 10 (2010): 547-557.
- (130) Arbogast H, Huckelheim H, Schneeberger H, et al. A calcineurin antagonist-free induction/maintenance strategy for immunosuppression in elderly recipients of renal allografts from elderly cadaver donors: long-term results from a prospective single centre trial. *Clin Transplant* 19 (2005): 309-315.
- (131) Brennan DC, Daller JA, Lake KD, et al. Rabbit antithymocyte globulin versus basiliximab in renal transplantation. *N Engl J Med* 355 (2006): 1967-1977.
- (132) Hardinger KL, Brennan DC, Schnitzler MA. Rabbit antithymocyte globulin is more beneficial in standard kidney than in extended donor recipients. *Transplantation* 87 (2009): 1372-1376.
- (133) Pallet N, Anglicheau D, Martinez F, et al. Comparison of sequential protocol using basiliximab versus antithymocyte globulin with high-dose mycophenolate mofetil in recipients of a kidney graft from an expanded-criteria donor. *Transplantation* 81 (2006): 949-952.

## 8. Abkürzungsverzeichnis

AGE`s	Advanced glycation end products
ANV	Akutes Nierenversagen
ATG	Anti-Thymozyten-Globulin
ATP	Adenosintriphosphat
CAN	Chronische Allograft-Nephropathie
CMV	Zytomegalievirus
CNI	Calcineurin-Inhibitoren
CrCl	Creatinine Clearance
CsA	Ciclosporin A
DGF	Delayed graft function
DDS	Deceased Donor Score
ECD	Expanded Criteria Donor
ESP	Eurotransplant Senior Programm
ETKAS	Eurotransplant Kidney Allocation Systems
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HLA	Humane Leukozyten-Antigene
IL-2	Interleukin-2
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MMF	Mycophenolat-Mofetil
NSAR	Nichtsteroidales Antirheumatikum
PAF	Plättchenaktivierender Faktor
PNF	Primary non-function
PRA	Panel Reactive Antibody
SRTR	Scientific Renal Transplant Registry (der USA)
TGF- $\beta$	Transforming growth factor $\beta$
UNOS	United Network for Organ Sharing
USRDS	United States Renal Data System
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor

## 9. Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: Spenderalter in Deutschland, 2000-2009 (Quelle: [www.dso.de](http://www.dso.de), Abfrage am 14.06.2010)
- Abbildung 2: Anzahl an Spendern, welche an einem zerebrovaskulären Ereignis verstorben sind von 1985 bis 2005
- Abbildung 3: Anzahl an Funktionsverlusten in Abhängigkeit vom DDS-Score
- Abbildung 4: Anzahl eines Tod mit Funktion in Abhängigkeit vom DDS-Score
- Abbildung 5: Auftreten einer primären Transplantatfehlfunktion in Abhängigkeit vom DDS-Score
- Abbildung 6: Häufigkeit einer DGF in Abhängigkeit vom DDS-Score
- Abbildung 7: Auftreten einer akuten Abstoßung in Abhängigkeit vom DDS-Score
- Abbildung 8: Anzahl einer CAN in Abhängigkeit vom DDS-Score
- Abbildung 9: Transplantatüberleben in Monaten; DDS-Score
- Abbildung 10: Patientenüberleben in Monaten; DDS-Score
- Abbildung 11: Anzahl an Funktionsverlusten in Abhängigkeit vom Schold-Score
- Abbildung 12: Anzahl eines Tod mit Funktion in Abhängigkeit vom Schold-Score
- Abbildung 13: Vorkommen einer Primary non-function beim Schold-Score
- Abbildung 14: Auftreten einer DGF in Abhängigkeit vom Schold-Score
- Abbildung 15: Auftreten einer akuten Abstoßung in Abhängigkeit vom Schold-Score
- Abbildung 16: Transplantatüberleben in Monaten; Schold-Score
- Abbildung 17: Patientenüberleben in Monaten; Schold-Score

## **Danksagung**

Diese Arbeit wäre ohne die Unterstützung und Hilfe anderer nicht möglich gewesen.

Mein größter Dank gilt Herrn Priv. Doz. Dr. med. Kai Lopau für die Auswahl des sehr interessanten Themas sowie die tatkräftige, hilfreiche und kompetente Unterstützung während jeder Phase dieser Arbeit.

Ein großer und von Herzen kommender Dank gebührt meinen Eltern, die mir meine schulische und universitäre Ausbildung ermöglicht haben. Auch für den ständigen Zuspruch und die Kinderbetreuung während der Fertigstellung dieser Arbeit möchte ich ihnen danken.

Bei meinem Ehemann Michael möchte ich für die andauernde Motivation, seinen fachlichen Rat und die Kinderbetreuung bedanken.