

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

**Nierentransplantation an der  
Universität Würzburg - eine retrospektive  
Datenanalyse von 1984 bis 2004**

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

**Vorgelegt von  
Wolfram Euteneuer  
aus Baunatal  
Würzburg, Mai 2006**

**Referent** : Professor Dr. med. Ekkehart Heidbreder

**Koreferent:** Professor Dr. med. Georg Ertl

**Dekan:** Professor Dr. med. Georg Ertl

**Tag der mündlichen Prüfung:**

**08.12.2006**

**Der Promovend ist Arzt.**

<b>Inhaltsverzeichnis</b>	<b>Seite</b>
<b>1. Einleitung</b>	<b>5-33</b>
1.1. Hintergrund	5-6
1.2. Spender und Empfänger	6-8
1.3. Einflussfaktoren auf das Patienten- und Transplantatüberleben	8-9
1.3.1. Faktoren mit Einfluss auf das Patientenüberleben	9-19
1.3.2. Faktoren mit Einfluss auf das Transplantatüberleben in ersten Jahr nach NTx	19-29
1.3.3. Faktoren mit Einfluss auf das Langzeit- Transplantatüberleben	29-33
<b>2. Fragestellung</b>	<b>34</b>
<b>3. Methodik</b>	<b>35-36</b>
3.1 Patienten	35
3.2 Datensammlung und Verarbeitung	35
3.3 Statistische Auswertung	36
<b>4. Ergebnisse</b>	<b>37-63</b>
4.1 Beschreibung der Grundgesamtheit der Patienten	37-38
4.2 Grunderkrankungen der Empfänger	38-40
4.3 Beschreibung der Spenderpopulation	40-41
4.4 Immunologische und operative Transplantationsparameter	41-42
4.5 Immunsuppressive Therapie	42-43
4.6 Patientenüberleben	44-46
4.7 Transplantatüberleben	46-50
4.8 Rejektionen	50-56
4.9 Beurteilung der Transplantatfunktion anhand des Serum-Kreatinins	57-58
4.10 Infektionen	58-62
4.11 Malignome	62-63

<b>5.</b>	<b>Diskussion</b>	<b>64-76</b>
5.1	Transplantat- und Patientenüberleben	64-67
5.2	Grunderkrankungen	67-68
5.3	Todesursachen	68-69
5.4	Infektionen	69-71
5.5	Malignome	71-73
5.6	Immunsuppression	73-74
5.7	Abstoßung	74-75
5.8	Zusammenfassung	76
<b>6.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>77-87</b>

## Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

ATG	Antithymozytenglobulin
CAN	Chronische Allograft-Nephropathie
CIT	Cold ischaemic time
CMV	Zytomegalievirus
CNI	Calcineurin-Inhibitor
CTSR	Collaborative Transplant Study Registry
DGF	delayed graft function
EBV	Ebstein-Barr-Virus
ERA-EDTA	European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association
ESP	Eurotransplant Senior Program
ETKAS	Eurotransplant Kidney Allocation System
FSGS	fokal sklerosierende Glomerulosklerose
HHV-8	Humanes Herpesvirus 8
HLA	Human leukocyte antigen
LDL	Low density-Lipoprotein
pAVK	periphere arterielle Verschlußkrankheit
PRA`s	Panel reactive antibodies
PTLD	Post transplant lymphoproliferative disease
SLE	Systemischer Lupus erythematodes
USRDS	U.S. Renal Data System
VLDL	Very low Density Lipoproteins
VZV	Varizella-Zoster-Virus

## 1. Einleitung

### 1.1. Hintergrund

Am Klinikum der Julius-Maximilians-Universität Würzburg werden seit Dezember 1984 Nierentransplantationen durchgeführt. Die vorliegende Arbeit erfasst retrospektiv den Zeitraum zwischen 1984 und 2004 und versucht, ein Bild von der Entwicklung des Nierentransplantationsprogramms in Würzburg und den erreichten Erfolgen zu vermitteln. Im Laufe dieser Zeit unterlag die Population der Organspender und der Organempfänger einem stetigen Wandel, während sich die eingesetzten immunsuppressiven Schemata häufig veränderten. Viele neue Medikamente wurden im Laufe der Jahre eingeführt und Therapierichtlinien definiert, die zielgenauer das Immunsystem therapeutisch ausschalteten.

Es ist ein bemerkenswerter Meilenstein der Medizin seit dem 20. Jahrhundert, Menschen mit irreversiblen Ausfall einer Organfunktion allogene (nicht genetisch identische) Spenderorgane zu übertragen und ihre Funktionstüchtigkeit im fremden Organismus möglichst lange zu erhalten. Mit Hilfe von Organtransplantationen ist es somit gelungen, das Leben zu erhalten und die Lebensqualität tausender von Patienten über einen langen Zeitraum hin entscheidend zu verbessern.

Die *Nierentransplantation* gilt unter den Transplantationsformen solider Organe als die erfolgreichste, die häufigste und die am intensivsten erforschte Art einer Organtransplantation. Erst später gelang auch die Transplantation anderer parenchymatöser menschlicher Organe. Sie ist die bevorzugte Art des Nierenersatzes und Therapie der Wahl für zahlreiche Menschen mit terminaler Niereninsuffizienz. Ihre Überlegenheit gegenüber der Nierenersatztherapie mit Dialyseverfahren ist eindeutig bewiesen, indem sie die Lebenserwartung zu erhöhen und die Lebensqualität zu verbessern vermag (1). In mehreren Studien ist eine Reduktion des Mortalitätsrisikos um 68% im Vergleich zu Dialysepatienten nachgewiesen worden (52). Hinzu kommt, dass in Zeiten steigender Gesundheitskosten die Nierentransplantation die kostengünstigere Alternative zur chronischen Dialysetherapie wie Hämo- oder Peritonealdialyse ist (53, 15). Ein weiterer Gesichtspunkt ist der der Patientenzufriedenheit, die

bei transplantierten Patienten im Vergleich zu Dialysepatienten – wie zahlreiche Studien belegen - signifikant höher ist (13, 14).

Dennoch ist es bis heute leider noch nicht gelungen, eine adäquate Zahl an Spenderorganen für die vielen Nierenpatienten mit Transplantationswunsch bereitzustellen. Dieser Organmangel ist einerseits auf eine nur geringe gesellschaftliche Akzeptanz der Organspende und des Hirntodkonzepts zurückzuführen, andererseits hat die politische Unterstützung der Transplantationsmedizin allenfalls nur marginalen Charakter. Die eher unzureichende Aufklärung der Bevölkerung ist ein weiteres Problem. Es muss sogar befürchtet werden, dass in Zukunft aufgrund wirtschaftlicher Zwänge der moderne Standard der Transplantationsmedizin von einem zahlenmäßigen Rückgang dieses Therapieverfahrens bedroht wird. Tatsächlich hat sich die Knappheit an verfügbaren Organen in den letzten Jahren, trotz Steigerung der Rate an Lebendnierenspendern und die Einbeziehung auch älterer Organspender über das Eurotransplant-Senioren-Programm (ESP), trotz Transplantation von Risikoorganen wie diabetischer Nieren oder Organen von Patienten nach Herzstillstand (non-heart-beating-donors) (21), deutlich verschärft. Hier liegt nach wie vor die größte medizinische und gesellschaftliche Herausforderung für die nächsten Jahre.

Wenngleich sich in den letzten Jahrzehnten die Überlebenszeit der Transplantate und der transplantierten Patienten stetig verbessert hat, akute Abstoßungen und früher Transplantatverlust seltener beobachtet werden, bleibt das Problem von Langzeitkomplikationen unverändert bestehen. Vor allem die aggressive immunsuppressive Therapie induziert ihrerseits spezifische Nebenwirkungen und bereitet den Nährboden für Infektionen oder sogar Neoplasien. Diese Zweiterkrankungen zu erfassen und zu behandeln, ist ein weiteres wichtiges Ziel der modernen Transplantationsmedizin.

## **1.2 Spender und Empfänger**

Die Organspende und die Transplantation postmortaler oder lebendgespender Nieren unterliegen den Richtlinien der European Renal

Association - European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA). In Deutschland ist eine finanzielle Vergütung für eine Nierenspende nicht erlaubt, ferner darf kein direkter Kontakt zwischen Spender - bzw. seinen Angehörigen - und dem Empfänger einer postmortalen Niere bestehen.

*Relative Kontraindikationen* für eine Nierenspende bzw. die Übertragung einer Niere sind das Vorliegen von Malignomen, kardiovaskuläre Risikofaktoren, chronische oder rekurrende Infektionen, virale Hepatitiden und pAVK, da diese Erkrankungen das Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko nach Transplantation erheblich steigern.

*Absolute Kontraindikationen* sind Tumormetastasierung, HIV-Infektion, aktive systemische Infektionen, Tuberkulose sowie eine Lebenserwartung von weniger als zwei Jahren, zudem ein positiver lymphotoxischer Cross-match-Test des Spenders für Antikörper gegen Human leukocyte antigens, den HLA-Antigenen des Empfängers (92).

Höheres Alter des Empfängers (> 65 Jahre), auch bei häufiger Komorbidität mit koronarer Herzkrankheit oder Typ 2 Diabetes mellitus, ist per se keine Kontraindikation für eine Nierentransplantation. Studien zeigen, dass ältere, terminal niereninsuffiziente Patienten, trotz geringerer Lebenserwartung und höherem Risikoprofil, von einer Transplantation durchaus mehr profitieren, als wenn sie an der Dialyse verbleiben. (52).

Da aber der Bedarf an transplantablen Nieren zunehmend steigt, die Transplantationsrate aber auf einem stabilen Plateau verharrt, werden die ehemals sehr strikten Spenderkriterien zunehmend gelockert, um die Zahl der verfügbaren Organe zu erhöhen.

Der sogenannte „*extended donor pool*“ umfasst mittlerweile auch Organe von Diabetes- und Hypertoniepatienten; Hepatitis B- oder Hepatitis C- positive Spender werden ebenso wie Spender mit Herz-Kreislauf-Stillstand („non-heartbeating-donors“) in einigen Ländern akzeptiert. Empfänger solcher Organe von Risikospendern sind vor allem ältere Patienten, zum Beispiel im Rahmen des „Old for Old“- Programms, oder Patienten mit langer Wartezeit und mit lebensbegrenzenden Erkrankungen (20, 21).



Alle Spender werden *Eurotransplant* (ET) in Leiden gemeldet, wo über das ETKAS eine Zuteilung des Organs an einen Empfänger nach ABO-Blutgruppe, HLA-A, -B und -DR Antigenstatus, der Höhe von PRA, dem Alter, Geschlecht, der Dringlichkeit, der Wartezeit auf der Transplantationsliste, eventuell vorausgegangenen Transplantationen und der räumlichen Entfernung zwischen Organspende- und Transplantationseinheit sowie der nationalen Organaustauschbilanz erfolgt (54).

### **1.3 Einflussfaktoren auf das Patienten- und Transplantatüberleben**

Im Vergleich zu früheren Jahren ist durch eine individuelle Optimierung der Immunsuppression („tailoring“) der unmittelbare postoperative Verlust der Transplantatfunktion heutzutage seltener geworden, sodass nunmehr die Verlängerung und die Verbesserung des Langzeit-Transplantatüberlebens nach 5, 10 oder 20 Jahren die entscheidende Herausforderung darstellt.

Man unterscheidet *Risiko-Faktoren*, die sich vornehmlich auf das Patientenüberleben, auf das Transplantatüberleben oder beides auswirken.

Die Faktoren mit Einfluss auf das *Transplantatüberleben* werden nach dem „zeitlichem Fenster“ ihrer Wirksamkeit noch weiter differenziert. Man unterscheidet nunmehr Faktoren mit Auswirkung auf das *Kurzzeitüberleben* (bis ein Jahr nach Transplantation) sowie auch auf das *Langzeitüberleben* des Transplantates.

Die Risikofaktoren für das *Patientenüberleben* sind mittlerweile gut bekannt. Im Vordergrund stehen dabei kardiovaskuläre Faktoren wie koronare Herzkrankheit und Hypertonie, ferner die Hyperlipidämie und der Diabetes mellitus. Die aggressive Immunsuppression ist verantwortlich für vermehrt auftretende, oft opportunistische Infektionen, die ebenfalls eine Reduktion des Patientenüberlebens bedingen. Malignome werden durch die Immunsuppression induziert oder reaktiviert, oder durch Infektionen mit onkogenen Viren gebahnt. Natürlich bedeutet auch der Verlust eines Nierentransplantats eine Einschränkung des Patientenüberlebens; die

Patienten steigen nach dem Ausfall der transplantierten Niere infolge erneuter Dialysepflichtigkeit in eine höhere Risikoklasse auf (52).

Zu den Einflussfaktoren für die *Kurzzeittransplantatfunktionsrate* (i.e. im ersten Jahr nach Transplantation) zählen präformierte Antikörper, HLA-Mismatches, die Art der Immunsuppression und akute Abstoßungen, sie alle können eine Reduktion des Kurzzeitüberlebens der Transplantate verursachen. Die *Langzeitfunktion* wird vor allem durch frühere akute Abstoßungen, die kalte Ischämiezeit und die so genannte Chronische Allograft-Nephropathie (CAN) bestimmt.

### **1.3.1. Faktoren mit Einfluss auf das Patientenüberleben**

#### **Kardiovaskuläre Ereignisse**

Kardiovaskuläre Ereignisse auf dem Boden einer koronaren Herzkrankheit, einer Linksherzhypertrophie sowie die zerebrale und periphere Arteriosklerose sind die wichtigsten limitierenden Faktoren des Patientenüberlebens bei nierentransplantierten Patienten. Rund 40-55% aller Todesfälle nach Nierentransplantation sind auf kardiovaskuläre Ereignisse zurückzuführen, wie die Analyse der Todesursachen in den supranationalen Datenbanken USRDS (42% der 7040 Todesfälle) und ERA-EDTA (47% der 1969 Todesfälle) sowie der Single-Center Studien aus Glasgow (23-55%) und Leiden (40% der 163 Todesfälle) zeigt (35). Dabei darf nicht übersehen werden, dass auch in der Normalpopulation kardiovaskuläre Erkrankungen die häufigste Todesursache sind und sich das hohe Risiko, an dieser Krankheit zu sterben, natürlich auch in der Mortalitätsstatistik der Nierenempfänger widerspiegelt. Dabei ist das Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung bereits *vor* der Transplantation der stärkste Prädiktor für das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen nach der Transplantation (36). Allerdings gibt es statistisch bedeutende Unterschiede in der Inzidenz an kardiovaskulären Ereignissen zwischen den einzelnen Ländern, wobei diese Inzidenz bei Nierentransplantierten einer Nation proportional zu der Häufigkeit innerhalb der Normalpopulation dieser Nation ist.

Das Risiko eines kardialen Ereignisses bei nierentransplantierten Patienten ist niedriger als bei dialysierten Patienten, aber immer noch um ein Vielfaches höher als in der Normalbevölkerung. Eine ERA-EDTA Registrierungs-Analyse zeigte, dass das generelle Risiko Nierentransplantiertes, an kardiovaskulären Ereignissen zu sterben, in den meisten Ländern um bis zu fünfmal höher ist als in der Normalpopulation (34). Man vermutet als Grund hierfür, dass neben epidemiologischen Risikofaktoren wie in der Normalpopulation weitere, nicht-klassische Faktoren wirksam sind.

Die Hyperlipidämie stellt nach Kasiske et al. mit erhöhten Cholesterin-, Triglycerid- sowie LDL- und VLDL-Werten in Verbindung mit reduzierten HDL-Serumspiegeln (36, 37) ebenso wie der sehr oft vorbestehende oder der steroid-induzierte Diabetes mellitus unabhängige Risikofaktoren der koronaren Herzkrankheit dar. Hinzu kommen nach Kasiske weitere unabhängige Risikofaktoren wie männliches Geschlecht, Alter, Nikotinabusus, arterielle Hypertonie und die Anzahl akuter Abstoßungen eines Organs (38).

Die oft schwer behandelbare arterielle Hypertonie, ferner die Anämie und die permanente Flüssigkeitsüberladung können für das Entstehen einer Linksherzinsuffizienz verantwortlich sein, für die arterielle Hypertonie ist auch ein signifikanter Zusammenhang mit dem kardiovaskulären Risiko transplantiertes Patienten nachweisbar. Die Hyperhomocysteinämie gilt ebenfalls als unabhängiger Risikofaktor bei transplantierten Patienten (33); sie gehört, wie die oft im Rahmen eines sekundären Hyperparathyreoidismus auftretende Hypercalcämie und Hyperphosphatämie, zu den Risikofaktoren für die progrediente Gefäßverkalkung.

Auch die *Immunsuppression* trägt zum erhöhten kardiovaskulären Risiko nach Transplantation bei. Für Cyclosporin A, Steroide und Rapamycin wurden multiple negative Effekte auf das kardiovaskuläre System beschrieben. Demnach verschlimmert sich eine Hypertriglyceridämie unter Therapie mit Cortison und Cyclosporin A, ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Corticoiddosis und der Höhe der Hyperlipidämie konnte nachgewiesen werden (39). Man beobachtete auch eine Abnahme des Serum-Cholesterins und der LDL-Fraktion nach dem Ausschleichen der Steroiddosen (39, 40). Für Patienten

mit Cyclosporin A-Monotherapie fand man im Vergleich zu Patienten unter Azathioprin und Prednison-Therapie einen signifikanten Anstieg des LDL-Cholesterins, der Triglycerid- und Lipoprotein A- Spiegel sowie einen Abfall des HDL-Cholesterins im Serum. Unter Rapamycin sind diese Veränderungen in manchen Studien noch ausgeprägter (103, 104).

Als starker und signifikanter Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse und damit für das Patientenüberleben gilt auch die eingeschränkte Transplantatfunktion (41).

Weitere Faktoren, deren Wertigkeit für das kardiovaskuläre Risiko von Nierentransplantierten noch umstritten ist, sind Urämie, Proteinurie, Erythrozytose, die Menopause und virale Infektionen wie die CMV-Infektion (35).

Insgesamt sind die stärksten unabhängigen Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse Patientenalter und das Vorliegen eines Diabetes mellitus. Die Zunahme dieser Risikofaktoren unter den Nierenempfängern ist auch vornehmlich der Grund, warum kardiovaskuläre Todesursachen die Infektionen in den letzten Jahren als häufigste Todesursache abgelöst haben. Die Nierentransplantation älterer Patienten und die Zunahme des Diabetes in der Bevölkerung lassen für die Zukunft einen weiteren Anstieg der kardiovaskulären Mortalität an der Gesamtzahl der Todesursachen vermuten.

## **Infektionen**

Infektionen sind eine häufige und schwerwiegende Komplikation nach Nierentransplantation, sie gehören auch zu den häufigsten Todesursachen und nehmen auch heute noch den zweiten Rang hinter den kardiovaskulären Todesursachen ein. Zahl, Art und Schwere der Infektionen haben allerdings in den letzten Jahrzehnten einen großen Wandel durchgemacht; durch verbesserte Diagnostik und effektivere Therapieansätze hat aber der klinische Schweregrad abgenommen. Die Inzidenz von Infektionen ist stark zurückgegangen: Von bis zu 70% in den frühen Tagen der Nierentransplantation auf etwa 15-20 % in jüngster Zeit. Noch stärker ist die

Reduktion der Mortalität ausgeprägt, sie ist von etwa 11-40% auf weniger als 5% abgesunken (42).

Dieser Trend lässt sich auf mehrere Ursachen zurückführen. Hervorzuheben sind das umfangreichere Therapiepotential, die auf den Patienten besser zugeschnittene Immunsuppression, verbesserte chirurgische Techniken und die prophylaktische Gabe von antimikrobiellen Substanzen.

In der Frühphase der Transplantation – etwa bis einen Monat danach - treten meist bakterielle Infektionen auf, insbesondere postoperative Wundinfektionen mit einem Erregerspektrum, wie es sich auch im normalen chirurgischen Patientengut findet. In den ersten sechs Monaten, mit einem Höhepunkt im ersten Monat, führen besonders opportunistische Infektionen, meist viraler Genese, zu klinischen Problemen, unter denen besonders die Zytomegalie-Virusinfektion hervorzuheben ist. Im nachfolgenden Zeitraum dominieren wiederum bakterielle Erreger (18): Es finden sich häufig Fäkalkeime wie *E. coli* und Enterokokken, typisch sind weiterhin Erreger wie *Pseudomonas*-, *Klebsiellen*-, *Proteus*-Species und andere. Auch virale Infektionen werden durch die medikamentöse Suppression der T-Helfer-Zell-Population begünstigt– wie z.B. die Zytomegalie-Viren aufgrund ihrer hohen Sero-Prävalenz. Auch JC-Viren, Ebstein-Barr-Viren, Varizella-Viren und andere Herpesviren kommen gehäuft vor.

Das *Zytomegalie-Virus* verfügt über zwei wesentliche Eigenschaften, die es zu einem der Problemkeime schlechthin in der Transplantationsmedizin machen, nämlich Latenz und Zellassoziation. CMV-Infektionen finden sich typischerweise in den ersten vier Monaten nach Transplantation, mit einer Inzidenz von 34-55%. Es besteht eine signifikante Beziehung zwischen der Inzidenz an CMV-Infektionen und dem Schweregrad der Immunsuppression. Auch mit akuten Abstoßungen findet sich insofern ein direkter Zusammenhang, dass CMV-Infektionen einerseits Abstoßungen auslösen können, andererseits aber selbst durch Abstoßungen getriggert werden. Nach akuten Abstoßungen steigt die Inzidenz an CMV- Infektionen auf bis zu 86% an (7).

Man unterscheidet in der Transplantationsmedizin die blande CMV-Infektion von der sogenannten CMV- Erkrankung, wobei als CMV-Infektion eine asymptomatische Infektion mit positivem Virusnachweis gilt, während die CMV-Erkrankung als klinische Diagnose mit Zeichen des Organbefalls einhergeht. Die Infektion durch CMV kann durch die Implantation eines Organs eines seropositiven Spenders in einen seronegativen Empfänger eintreten, das Risiko einer Serokonversion des Empfängers beträgt etwa 50%. Weitere Möglichkeiten der Infektion sind die Reaktivierung des Virus unter Immunsuppression, die Induktionstherapie, die Bahnung durch eine begleitende Infektion mit anderen Erregern oder die Superinfektion eines schon seropositiven Empfängers.

Eine Prophylaxe erscheint sinnvoll: Ihre Wirksamkeit konnte bei CMV-seronegativen Empfängern nach Übertragung seropositiver Organe mit oralem Valaciclovir oder Ganciclovir von Opelz nachgewiesen werden. Opelz et al. untersuchten Daten von mehr als 36.000 in der CTS erfassten Patienten, die zwischen 1985 bis 2002 entweder mit oder ohne CMV-Prophylaxe behandelt worden waren. Die Zahl der Patienten, die aufgrund einer akuten Abstossung innerhalb des ersten Jahres nach Transplantation prophylaktisch behandelt wurden, sank signifikant von 32,4% auf 26,3% ( $p < 0,0001$ ) ab. Auch eine hochsignifikante ( $p < 0,0001$ ) Verbesserung des Transplantatüberlebens von seronegativen Empfängern seropositiver Organe (73,5% auf 79,4%) wurde unter Prophylaxe beobachtet (102).

Auch primär seropositive transplantierte Patienten, die aufgrund einer akuten Abstoßung aggressiv behandelt werden mussten, profitieren von einer Prophylaxe mit niedrig dosiertem Ganciclovir; in einzelnen Studien sank die Zahl von klinisch manifesten CMV-Infektionen von über 65% auf unter 20 % (45) ab.

Das *Ebstein-Barr-Virus (EBV)* ist nach CMV das zweithäufigste Virus bei Nierentransplantierten. Es spielt eine zentrale Rolle in der Entstehung von lymphoproliferativen Erkrankungen nach Organtransplantation (PTLD). Zwar kann das Virus auch eine Mononukleose -ähnliche Symptomatik wie bei einem CMV-Infekt auslösen, jedoch steht die gefürchtete PTLD im Vordergrund (46).

Unter Immunsuppression mit Cyclosporin A oder Tacrolimus findet sich in bis zu 30 % der Transplantatempfänger eine aktive Replikation von EBV. Dieser Prozentsatz steigt unter Anti-Lymphozytentherapie auf Werte bis zu 80% an. Für die Entstehung der PTLD wird vor allem der Verlust der Immunabwehr gegen immortalisierte B-Zellen durch die Immunsuppression verantwortlich gemacht. Viele Transplantationszentren setzen aktuell als Prophylaxe Aciclovir ein, hierunter lässt sich neben der EBV-Inzidenz auch die Frequenz an Herpes simplex- Reaktivierung absenken.

In früheren Zeiten war transfusionsbedingt die Durchseuchung der Nierenempfänger mit Hepatitis B und Hepatitis C sehr hoch, durch die Einführung des Erythropoetins und damit der Abnahme der Häufigkeit von Transfusionen hat die Inzidenz dieser chronischen viralen Infektionen jedoch abgenommen. Für manche Transplantationszentren stellt die Infektion mit Hepatitis C- oder B-Viren eine absolute Kontraindikation gegen eine Transplantation dar, da unter Immunsuppression die virale Replikation stark ansteigt und bis zu 50% der Virusträger nach der Transplantation eine Leberinsuffizienz oder ein hepatozelluläres Carcinom entwickeln (43).

*Pilzinfektionen* sind ein verbreitetes Problem unter immunsuppressiver Therapie. Der weitaus häufigste Erreger ist *Candida albicans*, gefolgt von *Aspergillus fumigatus* und *Cryptococcus neoformans* sowie *Pneumocystis carinii* (7). Als *parasitäre Infektionen* finden sich bei Nierentransplantierten vermehrt Infektionen mit *Toxoplasma gondii* und *Strongyloides*.

Unter Berücksichtigung der *Lokalisation der Infektion* ist die häufigste Infektion nach Organtransplantation der akute Harnwegsinfekt mit einer Inzidenz von mehr als 30% in den ersten drei Monaten nach Transplantation (44), gefolgt von Septikämien und Pneumonien sowie in der perioperativen Phase Wundinfektionen. Nach dem ERA-EDTA Registry-Report 1993-98 steht die Sepsis als Todesursache weit im Vordergrund mit 48% aller Todesfälle durch Infektionen, gefolgt von bakteriellen Pneumonien mit 22% sowie Pilz- und Virusinfektionen mit je etwa 7% (35). Insgesamt kommt es bei Nierentransplantierten etwa vierzigmal häufiger zu einer Sepsis als in der Normalpopulation (44).

## **Malignome**

Malignome gehören mit Infektionen und kardiovaskulären Krankheiten zu den häufigen Todesursachen von Nierenempfängern mit funktionierendem Transplantat. Längere Überlebenszeiten der transplantierten Organe und der Empfänger bedingen eine längere Dauer der Immunsuppression, sodass in Zukunft das Patientenüberleben auch durch Tumoren limitiert sein wird; Neoplasien tragen auf diese Weise bedeutend zur Mortalität und Morbidität dieser Population bei (48). Ihre Früherkennung und Therapie stellen somit eine große Herausforderung dar.

Nach etwa zwanzig Jahren entwickeln 15-20% der Transplantierten ein Malignom. Am häufigsten ist die *de-novo-Entwicklung* eines Tumors bei Nierenempfängern; aber auch die Reaktivierung präexistenter, nicht diagnostizierter Malignome oder die unfreiwillige Übertragung von malignen Zellen vom Spender auf den Empfänger bei der Transplantation spielen eine wichtige Rolle; die Tumorraten werden wohl durch das steigende Alter der Nierenspender an Häufigkeit noch zunehmen.

Auf zellulärer Ebene werden mehrere Ursachen für die häufige Tumorentstehung verantwortlich gemacht. Einerseits ist die direkte zytotoxische Wirkung der Immunsuppressiva auf die Zellen, andererseits das häufigere Auftreten von opportunistischen viralen, fakultativ tumorinduzierenden Erkrankungen wie zum Beispiel EBV oder Hepatitis C, HHV-8 und Papillomaviren (onkogene Viren) als Auslöser zu diskutieren.

Mehrere Studien belegen, dass Immunsuppressiva die normale DNA-Reparatur-Abläufe hemmen und DNA-Schäden hervorrufen können. Azathioprin kann beispielsweise zu DNA-Strangbrüchen führen (50) und wichtige zelluläre Reparatur-Prozesse behindern. Unter Cyclosporin A wurden erhöhte Serumwerte für den proliferativ wirksamen Transforming growth factor beta (TGF- $\beta$ ) gefunden, was eventuell einer Tumorentstehung Vorschub leistet (49). Das größte Risiko der direkten Tumorentstehung durch Immunsuppression besteht bei Patienten unter Therapie mit Antikörpern wie beispielsweise OKT3. Neuere Substanzen wie Rapamycin scheinen dagegen



sogar einen hemmenden Einfluss auf die Tumorentstehung und das Wachstum maligner Zellen zu haben. Diese ungewöhnliche Eigenschaft muss allerdings noch in weiteren Studien belegt werden (51).

Immunsuppressiva schränken vor allem die T-Zell-Funktion, die normalerweise Wachstum und Auftreten von Malignomen effektiv verhindern kann, ein. Es wird postuliert, dass die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Malignoms bei Nierentransplantierten 14 bis 500mal so hoch ist wie in der normalen Bevölkerung (6).

Die Inzidenz an Malignomen nach Nierentransplantation beträgt etwa 4% bis 18%. Bestimmte Tumoren werden dabei weitaus häufiger beobachtet; typisch ist das Auftreten von Plattenepithelcarcinomen der Haut und Lippen mit einem bis zu dreifach höheren Risiko, von Kaposi-Sarkomen mit um neunfach erhöhter Auftretenswahrscheinlichkeit und Lymphomen mit einem dreifach gesteigerten Risiko (6,16). Bemerkenswerterweise ist die Rate von Lungen-, Brust- und Colonicarcinomen *nicht* erhöht (7), die aktuelle Studienlage zeigt aber bislang keine eindeutigen Ergebnisse (16).

In einer 2004 angefertigten Studie von Kasiske et al. (47) finden sich in einer Population von 35.765 imUSRDS erfassten Patienten, die ein postmortales oder Lebendnierentransplantat erhalten hatten, ein zweifach häufigeres Vorkommen von gastrointestinalen Karzinomen, ein fünffach erhöhtes Auftreten von Melanomen, Leukämien und gynäkologischen Tumoren, fünfzehnfach häufiger Nierenzellcarcinome und zwanzigfach häufiger Kaposi-Sarkome, Non-Hodgkin-Lymphome und Basaliome wie auch Plattenepithelkarzinome der Haut. Von diesen Malignomen sind signifikant mehr jüngere Menschen (8) betroffen als in der Normalbevölkerung, und die Tumoren sind in der Regel klinisch aggressiver (9) und mit einer schlechteren Prognose behaftet (8, 9, 16, 49).

Man findet einen deutlichen Zusammenhang zwischen der erweiterten und stärkeren Immunsuppression und dem Auftreten von Malignomen, allen voran den malignen Lymphomen (PTLD). Bei diesen Tumoren ist eine Dosisabhängigkeit der eingesetzten Immunsuppressiva nachgewiesen. Man hat beobachtet, dass es mit der Einführung von polyklonalen Antikörpern in die Therapie um 1960 herum erstmals zu einer erhöhten Inzidenz an Lymphomen

kam, ein zweiter Anstieg erfolgte nach der Einführung des Cyclosporins 1980 und ein dritter etwa 1990 mit der Einführung der Tripeltherapie (7). Weitere Studien zeigen, dass unter Induktionstherapie mit polyklonalen Antikörpern wie ATG und OKT3 schon kurz nach der Transplantation ein zwei- bis dreifach höheres Risiko für die Entstehung eines malignen Lymphoms besteht als vor der Induktionstherapie; die Behandlung akuter Abstoßungen mit ATG oder OKT3 erhöht offenbar das Risiko noch weiter (16).

In einer 2003 von Opelz et al. (16) vorgestellten Studie über 145.000 transplantierten Patienten betrug das Lymphomrisiko mehr als das elffache der normalen Bevölkerung.

Die meisten Lymphome unter Immunsuppression entwickeln sich *außerhalb* des lymphoproliferativen Systems, vornehmlich im Zentralnervensystem, und weisen eine sehr schlechte Prognose auf, da sie aggressiver wachsen und weniger auf die herkömmliche Therapie ansprechen als die in der Normalpopulation auftretenden Lymphome (16). Die Inzidenz an Lymphomen ist im ersten Jahr nach Transplantation am höchsten, dies hängt wahrscheinlich kausal mit der zu dieser Zeit noch sehr aggressiven Immunsuppression zusammen. Ein Zusammenhang mit der opportunistischen Infektion durch Epstein-Barr-Viren erscheint wahrscheinlich (46). Insgesamt machen Lymphome etwa 21 % aller Neoplasien bei Nierentransplantierten (49) - verglichen mit einem Anteil von 5% in der normalen Bevölkerung - aus.

Hauttumoren sind in ihren verschiedenen Spielarten mit 50% der Malignome die häufigsten unter Immunsuppression auftretenden Neoplasien, sie werden ebenso wie Cervixkarzinome mit onkogenen Papillomaviren, Kaposi-Sarkome mit dem humanen Herpesvirus 8 und hepatobiliäre Karzinome mit Hepatitis B- und Hepatitis C-Viren in Verbindung gebracht.

Insgesamt wird wegen der Latenz maligner Erkrankungen und der noch nicht ausreichenden Studienzahl das Ausmaß der Zunahme von Malignomen unter den verschiedenen immunsuppressiven Schemata bislang noch nicht korrekt erfasst.

## **Transplantatverlust**

Als Studienendpunkt nach Nierentransplantation ist der Tod *nach* Transplantatverlust immer noch unzureichend untersucht. Eine größere Studie hierzu wurde von Kaplan und Meier-Kriesche (75) vorgelegt. Sie analysierten die Risikofaktoren für den Tod nach Transplantatverlust an einer Population von insgesamt 78.564 primären Nierenempfängern, wobei sie auf Daten des USRDS von 1988 bis 1998 zurückgriffen. Diese Autoren konnten zeigen, dass ein Transplantatverlust mit einer signifikant höheren jährlichen Mortalität im Vergleich zu Patienten mit noch funktionierenden Transplantat verbunden ist. Dabei fanden sie das allgemeine Mortalitätsrisiko nach Transplantatverlust um etwa das Dreifache erhöht, die jährliche Todesrate betrug 9,4% für Patienten mit Transplantatverlust und 2,8% für Patienten mit funktionierendem Transplantat. Auch Jardine et al. konnten nachweisen, dass Patienten, die ihr Transplantat verloren hatten und erneut dialysiert wurden, eine signifikante Reduktion der Lebenserwartung hinnehmen mussten (107).

Als Risikofaktoren für den Tod nach Transplantatverlust sind Infektionen, Zeitdauer der Dialyse vor der Transplantation von mehr als zwei Jahren sowie kardiovaskuläre Ereignisse identifiziert worden. Nach Transplantatverlust war die Mortalität an Infektionen vierfach und an kardiovaskulären Ereignissen siebenfach häufiger, die Malignitätsrate blieb dagegen gleich. Betrug die Dauer der Dialysebehandlung vor der Transplantation mehr als zwei Jahre, stieg das Mortalitätsrisiko nach Ausfall des Transplantats um mehr als das zweifache an. Der Zeitraum des Patientenüberlebens mit funktionierendem Transplantat war allerdings nicht mit einer erhöhten Mortalität assoziiert.

Auch die Art des Transplantatverlustes spielt eine wichtige Rolle. Nach akuten Abstoßungen und Thrombosen im Transplantatbereich oder dem Organverlust durch Infektionen ist die Mortalität im Vergleich zum Transplantatverlust durch CAN signifikant erhöht.

Diese Ergebnisse bestätigen zum einen die schon lange bekannte Tatsache, dass die Nierentransplantation bei terminaler Niereninsuffizienz einen großen Überlebensvorteil gegenüber der Dialyse bietet (1, 52), zum anderen legen sie nahe, dass dieser Überlebensvorteil mit dem Ausfall des Transplantats durch

die Effekte der erneuten Dialyse oder des Nierenversagens weitgehend wieder verloren geht. Möglicherweise hat auch die Transplantatniere selbst protektive Effekte auf den Empfängerorganismus. Diese Vermutung kann auch erklären, warum ein langes Leben mit funktionierendem Transplantat nicht mit einem erhöhten Risiko für den Tod nach Transplantatverlust verbunden ist, aber auch belegen, dass für einen langen Zeitraum der Dialyse vor der Transplantation ein dosisabhängiger Effekt auf die Überlebenszeit besteht.

### **1.3.2. Faktoren mit Einfluss auf das Transplantatüberleben im ersten Jahr nach NTx**

#### **ABO-Blutgruppen**

Seit Gleason und Murray 1967 nachwiesen, dass eine Transplantation bei fehlender Übereinstimmung der Blutgruppen von Spender und Empfänger zu einem Verlust der Transplantate schon im ersten Jahr führte (59), gilt die ABO-Blutgruppen-Kompatibilität als Transplantationstandard in Europa. Spendernieren werden auch deshalb in ABO-identische Empfänger verpflanzt, um eine Akkumulation von seltenen Blutgruppen oder Trägern der Blutgruppe 0 auf der Warteliste möglichst einzuschränken. Der Funktionsverlust durch ABO-Mismatches erklärt sich durch die Bindung von Anti-A- oder Anti-B-Antikörpern an das Endothel der Nierengefäße und Nierentubuluszellen, welche gleichfalls A- oder B-Antigene als Epitope tragen; als Folge treten Komplementaktivierung, Plättchenaggregation, Inflammation und schließlich Okklusion des Gefäßlumens auf (60).

#### **HLA-Typisierung**

Seit Anfang der 60er Jahre ist bekannt, dass eine hohe Kompatibilität von zellulären Oberflächenmerkmalen zwischen Nierenspendern und Empfängern einen positiven Einfluss auf das Transplantatüberleben hat. Multifaktorielle

Analysen aller wichtigen, die frühe Transplantatfunktion beeinflussenden Faktoren haben mittlerweile ergeben, dass *HLA-Inkompatibilität* einer der wichtigsten Risikofaktoren für das Transplantatüberleben ist (24). Um diesen Problem zu begegnen, entwickelte man in den folgenden Jahrzehnten die Technik der HLA-Typisierung.

Die *HLA-Typisierung* erfolgt durch die Analyse antigener Oberflächenmerkmale auf kernhaltigen Zellen der Spender bzw. Empfänger; bei ihnen handelt es sich um zellmembranständige Glykopeptide. Alternativ kann auch die Bestimmung der entsprechenden kodierenden DNA-Sequenzen im Genom durchgeführt werden. Man unterscheidet im wesentlichen die Merkmale HLA-A, -B und -DR, von denen wiederum, aufgrund eines extremen Polymorphismus (23, 24), eine Vielzahl von Untergruppen existieren.

Diese Merkmale sind in der Lage, nach Übertragung in einen nicht HLA-identischen Organismus, T-Zell-vermittelte immunologische Reaktionen im Sinne einer Aktivierung von CD4-positiven T-Helfer-Zellen und CD8-positiven zytotoxischen T-Zellen auszulösen, in deren Folge eine B-Zell-Proliferation mit Produktion von Allo-Antikörpern eintritt. Diese Immunreaktion manifestiert sich klinisch als akute Abstoßung, wobei die Schwere der Immunreaktion mit der Unterschiedlichkeit des HLA-Musters von Spender- und Empfängerzelle zunimmt.

Bei *nicht-verwandten* Individuen ist die Wahrscheinlichkeit einer absoluten Übereinstimmung der drei HLA-Loci äußerst gering, bei Geschwistern besteht entsprechend den Mendelschen Vererbungsregeln eine Chance von 25%, was das bessere Outcome von Lebendspenden teilweise erklärt (20). Allerdings kommen bestimmte HLA-Loci wie A1, B8 und DR3 in der europäischen Population vermehrt vor, so dass auch für nicht-verwandte Spender zufriedenstellende Ergebnisse erreicht werden können (55). Priorität hat dabei die Minimierung von Mismatches für HLA-DR, da diese mit dem höchsten Risiko für einen Transplantatverlust einhergehen, danach folgen im Risikoprofil der HLA-B- und der HLA-A-Locus.

Durch Sammlung der HLA-Daten aller potentiellen Nierenempfänger in supranationalen Datenbanken ist es gelungen, die Zahl befriedigender HLA-

Übereinstimmungen zu steigern und damit die auf Mismatches zurückzuführende Transplantatverluste zu reduzieren (23).

### **PRA (panel reactive antibodies)**

Bei den so genannten Panel Reactive Antibodies (PRA) handelt es sich um Antikörper gegen Oberflächenmerkmale körperfremder Zellen vor allem des HLA-Systems. Sie werden bei bis zu 47% der Nierenempfänger gefunden und entstehen durch Kontakt mit Fremdanthigenen nach Bluttransfusionen, nach früherer Transplantation oder nach einer Schwangerschaft (22).

Das Vorliegen und die Höhe von PRA sind ein unabhängiger Risikofaktor für das Transplantatüberleben im ersten Jahr nach Transplantation (57), wobei man Patienten mit hoher Aktivität (>50% PRA) und hohem Risiko eines Transplantatfunktionsverlustes, Patienten mit mittlerer Aktivität (10% - 50% PRA) und Patienten mit geringer Aktivität (<10% PRA) und demzufolge geringem Risiko eines Funktionsverlustes unterscheidet.

Eine hochtitrige Sensibilisierung kann die gefürchtete hyperakute Abstoßung, humorale Rejektionen, akute zelluläre Abstoßungen, die chronische Allograft-Nephropathie oder eine delayed graft function (DGF) zur Folge haben. Patienten mit hohem PRA-Titer verweilen oft sehr lange auf der Warteliste, weil kein adäquater Spender für sie gefunden werden kann bzw. das Crossmatch häufig positiv ist, jedoch sind mittlerweile erfolgreiche Desensibilisierungen mit Hilfe von Plasmapheresen oder einer IgG-, MMF- und Tacrolimus-Behandlung beschrieben worden; auch die Induktionstherapie scheint einen positiven Einfluss zu haben (58).

Eine wesentliche Reduktion der PRA gelang durch die Einführung der Erythropoetin-Therapie der renalen Anämie, da die Anzahl notwendiger Bluttransfusionen auf ein Minimum reduziert werden konnte (56). Durch diesen klinischen Erfolg sank die Zahl stark sensibilisierter Nierenempfänger mit PRA-Titern über 80% von 28% im Jahr 1988 auf Werte unter 14% im Jahr 1999 ab. Anti-HLA-Antikörper waren früher die Ursache der hyperakuten Abstoßung, die heute aufgrund eines effektiven Screenings auf PRA sowie die routinemäßig durchgeführte Kreuzprobe unmittelbar vor Transplantation nur noch selten

auftritt. Dabei sollte der Anti-HLA-Antikörper-Titer routinemäßig vor Beginn einer Dialysebehandlung, bei Aufnahme von Patienten auf die Warteliste und dann jeweils in dreimonatigen Abständen kontrolliert werden. Die Ergebnisse werden in Prozent des Antikörperbesatzes von Testzellen, die typische Merkmale der Spenderpopulation tragen (in % PRA) angegeben sowie nach der HLA-Spezifität der Antikörper gegen bestimmte MHC1-Moleküle unterschieden (22, 20).

### **Akute Rejektionen**

Man unterscheidet vier klinische Typen der Abstoßung (10): Die hyperakute Rejektion, die antikörpervermittelte und die akute zelluläre Abstoßung sowie die chronische Abstoßung, die nunmehr als chronische Allograft-Nephropathie bezeichnet wird.

Die *hyperakute Form* der Abstoßung wird heute kaum noch gesehen, sie beruht auf einer Antikörper- und Komplement-vermittelten Reaktion und findet sich meist in den ersten vierundzwanzig Stunden nach der Transplantation. In der Regel beruht sie auf dem Vorliegen präformierter Antikörper (Anti-endotheliale Antikörper, Anti-HLA-Antikörper o.a.). Das Organ geht in der Regel verloren.

Auch zu späteren Zeitpunkten findet man eine *humorale Reaktion* als Ursache für eine Transplantatfunktionsverschlechterung, diese tritt meist innerhalb von 30-90 Tagen nach einer Transplantation auf. Es findet sich meist ein schneller Kreatininanstieg nach initial guter Nierenfunktion. Diese Form der Abstoßung wird auf in den ersten Wochen auftretende Anti-HLA-Antikörper des Transplantatempfängers gegen HLA-Merkmale auf den Zellen der Spenderniere bei nicht ausreichender HLA-Übereinstimmung zurückgeführt. Die Therapie besteht in der Gabe von OKT3 oder ATG, Plasmapherese, Immunglobulinen oder dem Umstellen der Immunsuppression auf TAC und MMF (61).

Zur häufigsten und wichtigsten Form, der *akuten zellulären Abstoßung*, kommt es meist in den ersten zwölf Monaten nach Transplantation, mit einem Gipfel zwischen ersten und sechsten Monat (10).

Die akute zelluläre Rejektion hat sich – wie durch eine Vielzahl von Studien belegt - als ein wesentlicher unabhängiger Risikofaktor für die Transplantatfunktion im ersten Jahr nach Transplantation erwiesen (85). Sie war noch vor wenigen Jahren der häufigste Grund für den Verlust einer Transplantatniere, durch neue Immunsuppressiva konnte ihre Inzidenz jedoch stark verringert werden. In der Ära vor Einführung des Cyclosporins A lag die Inzidenz akuter Abstoßungen bei 50%, sank dann mit der Einführung der Tripeltherapie mit Cyclosporin A, Azathioprin und Prednison auf 35-45%, unter dem Schema CsA / MMF / Pred auf etwa 25-35% und schließlich auf 8-15% unter neuen immunsuppressiven Protokollen mit Tacrolimus, Rapamycin und MMF sowie in der Induktionstherapie mit mono- oder polyklonalen Antikörpern deutlich ab (11, 52, 67). Aufgrund dieses Erfolgs liegt das Transplantatüberleben nach dem ersten Jahr heute in vielen Transplantationszentren bei über 90%, allerdings konnte über diesen Zeitraum hinaus keine Verbesserung des Langzeitüberlebens erzielt werden (52, 67). Die akute Abstoßung ist, wie neuere Studien erkennen lassen, ein wesentlicher Risikofaktor für das spätere Auftreten einer CAN (66).

Immunpathogenetisch sind eine Aktivierung und klonale Proliferation von CD-4 und CD-8-T-Lymphocyten nachweisbar (62); sie werden die durch Interaktion des T-Zell-Rezeptors dieser Zellen mit MHC-1- (meist HLA-) -Molekülen im Transplantat, durch Interaktion von CD-28 tragenden B-Zellen und Antigen-präsentierenden Zellen mit CD-80 oder CD-86-Rezeptoren und durch die Interleukine 2, 4, 7 und andere ausgelöst. Diese T-Zellen infiltrieren das Transplantat und induzieren, zusammen mit anderen Zelltypen wie spezielle Lymphocytenpopulationen, Makrophagen und NK-Zellen, eine akute interstitielle, manchmal auch eher tubulär oder vaskulär geprägte Entzündung. *Klinisch* äußert sich diese Abstoßungsreaktion in einer Zunahme Serumkreatinins und anderer Retentionsparametern sowie einem Anstieg des Blutdrucks; die Diurese ist meist nicht eingeschränkt. Die Diagnose sollte immer zusätzlich durch eine Nierenpunktion histologisch gesichert werden. Der Schweregrad der akuten zellulären Abstoßung ist abhängig von der HLA-Kompatibilität von Spender und Empfänger, den immunsuppressiven



Schemata, dem Ansprechen auf die Immunsuppression und der medikamentösen Compliance des Patienten. Die akute zelluläre Abstoßung wird, je nach Ansprechen auf eine Steroid-Stoß-Therapie, in eine steroidsensible und eine steroidresistente Form unterteilt.

Therapeutisch steht meist ein Steroidstoß mit nachfolgendem Ausschleichen des Cortisons im Vordergrund, auch eine Umstellung der immunsuppressiven Therapie auf andere Immunsuppressiva, beispielsweise von Cyclosporin A auf Tacrolimus und MMF (63), zeitigt gute Erfolge; bei steroidresistenten, rekurrenten oder besonders schweren Verläufen kommen polyklonale Antikörper wie ATG, ALG oder monoklonale Antikörper wie OKT 3 zum Einsatz (64, 65).

Zusätzlich ist heute eine prophylaktische Induktionstherapie mit polyklonalen oder monoklonalen Antikörpern zur Senkung von Frequenz und Ausmaß der akuten Abstoßung bei Nierenempfängern mit erhöhten Risiko an vielen Zentren etabliert (26, 27, siehe auch unten: Induktionstherapie).

## **Immunsuppression**

Der entscheidende Durchbruch in der Transplantationsmedizin gelang mit der Einführung der Immunsuppressiva in den Sechziger Jahren. Schon bei den ersten Nierentransplantationen in den Fünfziger Jahren wurden Kortikosteroide als Immunsuppressivum eingesetzt. Bald danach aber folgte die Etablierung einer Vielzahl anderer Substanzen. Meilensteine sind die Einführung des Azathioprins (1960), die Entwicklung von Cyclosporin A (1984), Tacrolimus (1996) und Mycophenolat Mofetil (1997). Heute existieren viele verschiedene Kombinationen immunsuppressiver Substanzen, die wiederum in variierenden Zeiträumen mit unterschiedlicher Dauer eingesetzt werden.

Eine Kombination verschiedener Wirkstoffe hat den Vorteil, dass niedrigere Dosierungen der einzelnen Substanzen mit konsekutiv verminderter Toxizität eingesetzt werden können. Dennoch bleiben schwere Nebenwirkungen wie Nephrotoxizität, Hypertonie, metabolische Störungen wie Hyperlipidämie und Diabetes sowie das höhere Risiko von Infektionen und Malignomen bestehen (68). Die immunsuppressive Therapie folgt in den ersten sechs Monaten nach

Transplantation den Prinzipien der Evidence Based Medicine, das heißt, dass für alle eingesetzten Substanzen eine umfassende klinische Studienlage hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit existiert. In dieser Phase (Präadaptationsphase) ist das Risiko einer akuten Abstoßung am größten, so dass auch höhere Dosen an Immunsuppressiva in diesem Zeitraum erforderlich sind. Für die Postadaptationsphase ist die aktuelle Studienlage weniger umfangreich, da insbesondere kontrollierte Studien häufig fehlen; in dieser Phase steht die behutsame Reduktion der Immunsuppressiva auf eine langzeitige Erhaltungstherapie bei klinisch stabilen Patienten im Vordergrund, wobei akute Rejektionen unbedingt vermieden werden müssen (67, 68).

Die Immunsuppressiva werden nach ihrer pharmakologischen Wirksamkeit in verschiedene Klassen eingeteilt: in Calcineurininhibitoren mit den Substanzen Cyclosporin A und Tacrolimus, in Antiproliferativa mit Azathioprin und Mycophenolat Mofetil, in die Gruppe der polyklonalen und monoklonalen Antikörper wie zum Beispiel ATG, ALG, OKT3, Basiliximab und Daclizumab sowie in die Glukokortikoide.

Moderne immunsuppressive Schemata beinhalten meist einen Calcineurininhibitor, ein Antiproliferativum und Glukokortikoide. Vor 1984 wurde hauptsächlich eine duale Therapie mit Azathioprin und Prednisolon durchgeführt, danach erfolgte eine Tripeltherapie mit Cyclosporin, Azathioprin und Prednisolon. 1996 wurde zusätzlich Tacrolimus neu in die Therapie eingeführt und in vielen Zentren Cyclosporin A durch Tacrolimus ersetzt. Seit 1997 ist außerdem Azathioprin durch Mycophenolat Mofetil als drittes Agens weitgehend abgelöst worden. In diesen zwei Jahrzehnten ist es gelungen, die Halbwertszeit von postmortalen Nierentransplantaten von acht auf etwa zwölf Jahre bis 1998 zu steigern (12), indem man einerseits Cyclosporin A in niedrigerer Dosis oder CsA-Chargen mit besserer Bioverfügbarkeit (Neoral) verwendete, andererseits von Cyclosporin A auf Tacrolimus bei akuten Abstoßungskrisen umsetzte sowie Azathioprin durch Mycophenolat ersetzte.

*Cyclosporin A (CsA)* ist der am häufigsten eingesetzte CNI. Obwohl mit gelegentlich schweren Nebenwirkungen wie einer ausgeprägten Nephrotoxizität behaftet, ist CsA nach wie vor ein wichtiges Element der

Immunsuppression. Die Einführung des Cyclosporins A bedeutete eine stille Revolution der Nierentransplantation. Mit dieser Substanz, die aus einem Pilz isoliert wurde, gelang es erstmals, die Inzidenz von akuten Abstoßungen dramatisch zu senken und die 1-Jahres-Überlebensrate wie auch die mittlere Transplantat-Überlebenszeit erheblich zu steigern (11, 67). Das Enzym Calcineurin ist ein wichtiger intrazellulärer Baustein in der Signalkaskade der T-Zell-Aktivierung; seine Hemmung durch CsA führt über einen intrazellulären Cyclosporin-Immunoophilin-Komplex zu einer Reduktion der Synthese wichtiger Interleukine, vor allem des für die T-Zell-Proliferation wichtigen Interleukins 2 (70).

In der Bilanz bleibt allerdings die Frage offen, ob die hervorragende Kurzzeit-Überlebensrate von Transplantaten unter Cyclosporin A nicht mit einer schlechten Langzeitfunktion infolge der Nephrotoxizität „zu teuer“ erkaufte wird (11). Weitere schwerwiegende Nebenwirkungen des CsA sind die Zunahme des arteriellen Blutdrucks, eine Hypercholesterinämie, ein Diabetes mellitus sowie das Auftreten von Gingiva-Hyperplasie und Hirsutismus. Bemühungen, Cyclosporin A durch Tacrolimus zu ersetzen, erscheinen vielversprechend, und in einigen Transplantationszentren ist Tacrolimus bereits der Calcineurininhibitor der Wahl.

*Tacrolimus* ist ein Wirkstoff mit ähnlichem molekularem Aufbau und analoger Wirkungsweise wie des Cyclosporins A. Es bildet einen Komplex mit einem anderen, FK506 genannten Immunoophilin und hemmt somit das Calcineurin. Es ist effektiver in der Verhinderung von akuten Abstoßungen, außerdem scheint die Transplantatfunktion unter Tacrolimus mittelfristig besser zu sein (71). Auch das Nebenwirkungsprofil wird in mancher Hinsicht als günstiger beurteilt, wenn auch Neurotoxizität und Diabetes häufiger beschrieben worden sind (68).

Unter den Antiproliferativa ist *Mycophenolat Mofetil (MMF)* heute Substanz der Wahl. Es hat Azathioprin fast vollständig verdrängt, das vorher fast vierzig Jahre lang das Standard-Antiproliferativum war. MMF zeigt eine sehr gute Wirkung in der Verminderung akuter Rejektionen und ist in der Lage, die Kurzzeit- und auch die Langzeit-Transplantatfunktion zu verbessern. In Studien von MMF gegen Placebo oder Azathioprin, jeweils noch in Kombination mit

Prednisolon und Cyclosporin, zeigte sich eine um mehr als 50% geringere Inzidenz akuter Abstoßungen (72, 73). Sein Wirkmechanismus besteht in einer Inhibition des Zellzyklus während der Mitose, welche allerdings nicht spezifisch Lymphozyten betrifft, sondern alle proliferierenden Gewebe des Körpers. Häufigste Nebenwirkung ist deswegen eine Knochenmarkssuppression, auch gastrointestinale Beschwerden und eine verzögerte Wundheilung sind häufig.

*Glukokortikoide* sind nach wie vor Eckpfeiler der immunsuppressiven Therapie. Versuche, Steroide völlig aus dem immunsuppressiven Konzept herauszunehmen, waren nicht immer erfolgversprechend. In der Folge beobachtete man eine erhöhte Inzidenz an akuten Abstoßungen sowie einen Kurz- und Langzeitfunktionsverlust der Transplantate (69). Hyperlipidämie, Hypertension, Glukoseintoleranz, Katarakt, Myopathie und Osteoporose können die schwerwiegenden Nebenwirkungen der Steroidtherapie sein. Die Wirksamkeit der Glukokortikoide erklärt sich aus den multiplen Interaktionen mit dem menschlichen Immunsystem. Hemmung der B- und T-Zell-Proliferation im lymphatischen System, Abnahme der Produktion von Cytokinen, Stabilisierung von Zellmembranen mit konsekutiv geringerer Empfindlichkeit der Ionenkanal-vermittelten Transduktionsprozesse, Umverteilung der Immunzellen innerhalb der Kompartimente und die Hemmung von Transkriptionsfaktoren machen Steroide zu einem zentralen Baustein der immunsuppressiven Therapie.

Die neueste in die Immunsuppression aufgenommene Substanz ist *Sirolimus* (Rapamycin). Es hemmt ein Enzym innerhalb der Signal-Transduktionskaskade der T-Zell-Proliferation und verhindert die Zell-Zyklus-Progression dieser Zellen. Sirolimus ist in der Lage, die Rate akuter Abstoßungen im Vergleich zu Azathioprin oder Placebo signifikant zu senken (74). Einige Studien versprechen zudem günstigere anti-neoplastische und anti-atheromatöse Effekte dieses Wirkstoffes. Mit diesen Eigenschaften steht Sirolimus möglicherweise im deutlichen Gegensatz zu allen anderen bekannten Immunsuppressiva, von denen ein kardiovaskuläres und neoplastisches Risikoprofil bekannt ist. Sirolimus wird in der Zukunft wohl eine größere Rolle in der Transplantationsmedizin spielen.

## Induktionstherapie

Die Induktionstherapie wurde in den späten 60er Jahren in die Therapie eingeführt. Man verabreichte seinerzeit Nierentransplantierten erstmals Antikörper gegen lymphozytäre Globuline (ALG), die aus Pferdeserum durch vorherige Immunisierung gegen humane Splenozyten gewonnen worden waren, und beobachtete in der Folge eine Verbesserung des frühen Transplantatüberlebens. Indiziert ist die *Induktionstherapie mit modernen Substanzen* bei Transplantation nach vorangegangenem Transplantatverlust, bei Delayed graft function (DGF) sowie beim Vorliegen hoher PRA-Titer. Hauptziel der Induktionstherapie ist es, die Schwere und Zahl von akuten Rejektionen in den ersten 3 - 6 Monaten zu vermindern. Mehrere randomisierte, kontrollierte Studien haben hier eine signifikante Reduktion im Vergleich zu Placebo ergeben (25, 26). ATG, ALG sowie OKT 3 können auch als Anti-Rejektionstherapie nach Versagen von Steroiden eingesetzt werden (Steroid-Resistenz). Ein Langzeiteffekt auf das Transplantatüberleben über das erste Jahr nach der Transplantation hinaus wurde allerdings bislang nicht nachgewiesen. Auch bei DGF und dem Vorliegen hoher PRA-Titer hat sich ein Nutzen durch die Induktionstherapie herausgestellt (27, 28).

Diese Vorteile müssen gegen die gravierenden Nebenwirkungen wie die erhöhte Anzahl opportunistischer viraler Infektionen, vor allem durch CMV, und gegen die Tumorhäufung, insbesondere dem vermehrten Auftreten der gefürchteten PTLD, abgewogen werden (20).

Für die Induktionstherapie steht mittlerweile mit den polyklonalen Antikörpern ATG und ALG sowie dem monoklonalen Antikörper OKT 3 eine breite Palette von Substanzen zur Verfügung. *Polyklonale Antikörper* binden Epitope von aktivierten T-Lymphozyten, worauf diese sequestriert werden oder apoptotisch zugrunde gehen, *monoklonale Antikörper* wie OKT3 greifen hoch spezifisch am CD3-T-Zell-Rezeptor an. Ziel ist es, die T-Helfer-Zell-vermittelte Immunreaktion gegen Fremdgewebe zu unterdrücken. Neuere Substanzen wie Basiliximab oder Daclizumab haben als Angriffspunkt die Alpha-Kette des Interleukin-2-Rezeptors (CD25), eines T-Zellproteins. Ihre Wirksamkeit, akute zelluläre

Rejektionen signifikant zu verringern, ist gegenüber Placebo mittlerweile bewiesen (29, 30).

### **Kalte Ischämiezeit**

Die kalte Ischämiezeit (CIT) ist ein spezifisches Problem der postmortalen Nierentransplantation; im Gegensatz dazu kommt es bei Lebendspendern zu keiner relevanten CIT. Die CIT ist abhängig von der Entfernung sowie der benutzbaren Infrastruktur (Transport, aber auch zum Beispiel die OP-Kapazität) bis zur Implantation. Dabei wird heute – zumindestens im Bereich von Eurotransplant, zu dem alle deutschen Transplantationszentren gehören - für ein besseres HLA-Match eine längere CIT in Kauf genommen, da ein Mismatch als das größere Risiko für die spätere Nierenfunktion angesehen wird. Neuere Studien zeigen allerdings, dass eine längere CIT nicht signifikant mit einem besseren HLA-Matching assoziiert ist und dass eventuell ein weniger exakter HLA-Abgleich und die dadurch eingesparte CIT ein besseres Langzeitergebnis ermöglicht. Die durchschnittliche CIT bei Nierentransplantation liegt in US-amerikanischen Studien bei  $20 \pm 7$  Stunden (76). Eine prolongierte CIT ist ein eigenständiger Risikofaktor für DGF und akute Abstoßung (77), auch für die Langzeitfunktion des Transplantats und das Auftreten einer CAN wurde die CIT als Risikofaktor beschrieben (76).

Pathophysiologisch liegt initial eine akute hypoxische Schädigung der Nierentubuli (akute Tubulusnekrose) vor. Ob die beobachtete höhere Rate an CAN eine direkte Folge der CIT ist oder ein durch die irreversible akute ischämische Schädigung des Parenchyms getriggert Prozess ist, ist noch unbekannt.

### **1.3.3. Faktoren mit Einfluss auf das Langzeit-Transplantatüberleben**

#### **Chronische Allograft- Nephropathie (CAN)**

Die CAN ist die häufigste Ursache des Verlusts der Transplantatfunktion nach Ablauf des ersten Jahres (83, 84, 85). Sie zu verstehen und zu behandeln, stellt die kommende Herausforderung für die nächsten Jahre dar, nachdem der

Erhalt der Kurzzeit-Transplantatfunktion durch die sehr effiziente immunsuppressive Unterdrückung akuter Abstoßungen mittlerweile gut möglich ist. Nahezu alle Transplantatverluste im späteren Transplantationsverlauf gehen auf die CAN zurück. Die Inzidenz liegt in Studien zwischen 30% und 80% je nach Länge und Güte der Nachbeobachtung (80, 81).

Ätiologisch liegt der CAN keine einheitliche Ursache zu Grunde, vielmehr addieren sich eine Vielzahl von immunologischen und nicht-immunologischen Faktoren (80). Deswegen verzichtet man heute auch auf den Terminus der „chronischen Abstoßung“.

Immunpathogenetisch bedeutsam scheint die Kombination der Aktivität von CD-8-T-Zellen, HLA-Alloantikörpern sowie C4d-Komplementablagerungen in den Glomeruli zu sein. *Immunogene Risikofaktoren* für das Auftreten einer CAN sind neben HLA-Mismatches und dem Vorliegen von Alloantikörpern insbesondere Anzahl und Stärke von akuten Rejektionen (80, 82); *nicht-immunogene Risikofaktoren* sind das Vorliegen einer DGF (88, 91), das Alter des Spenders (86), die CIT (76) und die Therapie mit Calcineurininhibitoren (11, 66). Transplantate, die eine akute Abstoßung durchgemacht haben, haben eine weitaus kürzere Halbwertszeit als solche ohne diese Komplikation. Lindholm et al. beschreiben beispielsweise, dass Transplantate nach akuten Abstoßungskrisen eine Halbwertszeit von 6,6 Jahren gegenüber 12,5 Jahren ohne Abstoßung haben (82). Die Entwicklung einer CAN kann durch Progressionsfaktoren initialisiert beziehungsweise beschleunigt werden. Hierzu gehören die primäre Transplantatfunktion nach der Reperfusion des Transplantats, sowie die Art und Stärke einer schon vor der Transplantation im Spender akkumulierten Nierenschädigung, ferner die Todesursache und das Alter des Spenders, die kalte Ischämiezeit, kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Hyperlipidämie, Hypertension und Nikotinabusus sowie eine progrediente Proteinurie (80).

Histologisch ist die CAN durch eine zunehmende obliterative Fibrosierung der Gefäßintima des Transplantats gekennzeichnet, dazu kommt meist eine Glomerulopathie mit Verdickung oder Duplizierung der Basalmembran, eine tubuläre Atrophie und eine interstitielle Fibrose (78). Diese Veränderungen

stellen allerdings das uniforme Endstadium der Nierenschädigung mit unterschiedlicher Ätiologie dar.

*Klinisch* äußert sich eine CAN durch einen langsamen Anstieg des Kreatinins („Creeping creatinine“) mit synchronem Abfall der Kreatinin-Clearance, erschwerend kommen eine renale Hypertonie und eine Proteinurie im Laufe der folgenden Monate und Jahre hinzu.

Bis heute ist keine effektive Therapie der CAN bekannt, insbesondere eine wirkungsvolle Prävention mit Immunsuppressiva gelingt nicht. Allerdings wurde in retrospektiven Analysen ein positiver präventiver Effekt von MMF auf die CAN beschrieben (79). Für ein frühes Ausschleichen von CNI zugunsten des nicht-nephrotoxischen Sirolimus spricht in neuen Studien (87) eine signifikante Reduktion der Inzidenz und Schwere von CAN im ersten Jahr nach Transplantation.

### **Verzögertes Einsetzen der Transplantatfunktion („Delayed Graft Function“)**

„Delayed graft function“ (abgekürzt DGF) ist eine Form des akuten Nierenversagens, welche nach Transplantation in 2% bis 50% der Fälle auftreten kann (88, 89, 91). Die in den größeren internationalen Studien gebräuchliche Definition besagt, dass eine DGF vorliegt, wenn der Nierenempfänger in den ersten sieben Tagen nach der Transplantation eine Dialyse benötigt (90). Klinisch äußert sich die DGF durch eine Anurie bis Oligurie unterschiedlicher Ausprägung, manche Studien zählen auch das histologische Korrelat einer akuten Tubulusnekrose zur DGF.

In der Pathophysiologie der DGF spielen sowohl die Eigenschaften der Spender wie auch die Transplantation selber eine Rolle. Das Alter des Spenders, die Herkunft des Organs, die CIT und das Vorliegen von PRA wurden als unabhängige Risikofaktoren identifiziert (88, 91). Ein Zusammenspiel von Ischämie-bedingten Läsionen durch Mediatoren wie NO, Laktat und verschiedenen freien Radikale sowie Reperfusionen-bedingten Schädigungen durch Superoxid-Anionen und entzündungsaktivierende Cytokine und Interferone führt zur Ausprägung der DGF (88).



Das Auftreten einer DGF ist mit einem signifikant schlechteren Überleben des betroffenen Transplantats im ersten Jahr nach Transplantation verbunden (91), wobei sich bei Auftreten einer zusätzlichen akuten Abstoßung das Transplantat-Überleben noch einmal deutlich reduziert. Ob sich die in mehreren Studien beobachtete höhere Koinzidenz an akuten Abstoßungen in der DGF-Niere funktionell niederschlägt oder ein anderer Grund vorliegt, ist noch unklar. Die Rolle der DGF in der Entstehung der CAN ist ebenfalls noch umstritten. Da allerdings die CAN auch einfach als progressiver Verlust an Nephronmasse aufgefasst werden kann und da in DGF-Nieren nach dem ersten Jahr eine verminderte Zahl an Nephronen gezählt wird, kann ein Zusammenhang wohl angenommen werden. Es wird postuliert, dass die ischämische Schädigung der Nephrone, deren Ausdruck die DGF ist, über freigelegte Zellproteine und lokale Chemokinproduktion durch Immunzellen zu einer persistierenden fibroblastischen Reaktion im Nierenparenchym führt, deren Endpunkt die CAN ist (88, 91).

Trotz Verbesserung der perioperativen Abläufe, frühzeitiger Diagnosestellung und konsequenter Therapie hat die Inzidenz der DGF nicht abgenommen, wozu auch die Aufweichung der Einschlusskriterien für Nierenspende beiträgt. An Therapieoptionen bleiben die Minimierung von bedeutenden Risikofaktoren wie der CIT oder einer HLA-Sensibilisierung und die Umstellung der Immunsuppression auf ein CNI-freies Regime. Außerdem scheint der Einsatz von Antioxidantien sowie anti-inflammatorischen Substanzen möglich.

### **Rekurrierende Nierenerkrankungen**

Das Wiederauftreten der ursprünglichen Nierenerkrankung im Transplantat ist nach der CAN und dem Tod des Empfängers mit funktionierendem Transplantat die häufigste Ursache für den Verlust des Organs im Langzeitverlauf.

Die Wahrscheinlichkeit der Rekurrenz einer Nierenerkrankung ist keine Kontraindikation gegen eine Nierentransplantation, wenn man von wenigen Ausnahmen mit hoher Rekurrenzzate und schlechter Prognose absieht, da die Lebensqualität und -Erwartung selbst beim Wiederauftreten noch besser ist als an der Dialyse (92). Unter den rekurrierenden Erkrankungen unterscheidet man

primäre und sekundäre Glomerulonephritiden sowie angeborene metabolische Erkrankungen. Eine häufige Form der primären Glomerulonephritis ist die fokal-segmentale Glomerulosklerose (FSGS), welche bis zu 12,5% der Transplantatempfänger betrifft. Die Rezidivrate wird hier mit 20-50% nach Ersttransplantation angegeben, nach Zweittransplantationen steigt sie bis auf 80% an. In der Mehrzahl der Fälle soll die FSGS schon innerhalb der ersten drei Monate nach Transplantation wieder auftreten. Mehr als 35% der von einer rezidivierenden FSGS betroffenen Transplantate gehen hierdurch verloren (93). Die häufigste primäre Glomerulonephritis ist die IgA-Nephropathie mit einer histologischen Rezidivrate von etwa 50%.

Zu den häufigeren Vertretern der sekundären Glomerulonephritis gehört der systemische Lupus erythematoses (SLE) mit etwa 30% Wiederauftreten nach Transplantation, wobei die Rezidiv im Transplantat mit einem ausgesprochen schlechten Transplantatüberleben korreliert ist. Die Oxalose oder auch primäre Hyperoxalurie ist als typischer Vertreter der metabolischen Nierenerkrankung zu nennen. Da dieser Erkrankung ein genetischer Defekt hepatischer Enzyme zugrunde liegt, beträgt die Wahrscheinlichkeit des raschen Wiederauftretens nahezu 100%; sie ist mit einer sehr schlechten Prognose für die Transplantatfunktion, wenn nicht gleichzeitig eine Lebertransplantation vorgenommen wird, verknüpft.

Leider basiert das heutige Wissen über rezidivierende Nierenerkrankungen weitgehend auf einzelnen Fallbeschreibungen und nicht-randomisierten bzw. nicht-kontrollierten Fallserien. Ob der Verlust von Transplantaten durch rezidivierende Primärerkrankungen vermeidbar ist, bleibt eine offene Frage (94).

## **2. Fragestellung**

In der vorliegenden Arbeit sollen anhand der Patientendaten der in Würzburg Nieren- und simultan Nieren-Pankreas-transplantierten Patienten folgende Parameter genauer beschrieben werden:

- a) Beschreibung der transplantierten Patientenpopulation: Alter, Geschlecht, Transplantationszeitraum (Einteilung in Kohorten), Grunderkrankung und Art der Transplantation (Lebendnierentransplantation / postmortale Transplantation).
- b) Beschreibung der Spenderpopulation: Alter, Geschlecht, Todesursache des Spenders
- c) Immunologische und operative Transplantationsparameter: Mismatches im HLA-System zwischen Spender und Empfänger, Anzahl und Höhe von PRA's, Dauer der kalten Ischämiezeiten
- d) Immunsuppression: Beschreibung der angewendeten immunsuppressiven Therapie, Induktionstherapie
- e) Patientenüberleben nach Transplantation und Todesursachen
- f) Transplantatüberleben in Abhängigkeit von Immunsuppression und Zeitraum der Transplantation
- g) Inzidenz akuter steroid-sensibler und nicht-steroidsensibler Rejektionen; Inzidenz an chronischer Allograft-Nephropathie (CAN); Zusammenhang zwischen Rejektionen und CAN; Zusammenhang zwischen Rejektionen und Transplantatfunktionsverlust
- h) Beurteilung der Transplantatfunktion mittels Serumkreatininverlauf
- i) Infektiologische Parameter: Zugehörigkeit der Empfänger zu einer CMV-Risikogruppe, Inzidenz an CMV-Infektionen / Virämien und CMV-Erkrankungen; Zusammenhang zwischen CMV-Infektionen und akuten Rejektionen sowie einer chronischen Allograft-Nephropathie; Häufigkeit nosokomialer Infektionen und Art der nosokomialen Infektion.
- j) Inzidenz an Malignomen, Anzahl und Verteilung histologisch gesicherter Malignome

### **3. Methodik**

#### **3.1 Patienten**

Vom 04.12.1984 bis zum 1.3.2004 (Stichtag der Erhebung) wurden an der Uniklinik Würzburg 614 Patienten Nieren- oder simultan Nieren-Pankreas-transplantiert, wobei 561 Patienten in einer Datenbank erfasst und vollständig nachverfolgt werden konnten, bei 53 Patienten war dies nicht möglich (keine Nachsorgedaten erhebbar, i.e. Lost to follow up). Erfasst wurden auch Begleiterkrankungen nach Funktionsverlust des Transplantats, dazu die Zeit bis zum Transplantatfunktionsverlust, das eventuelle Datum des Todes sowie die Todesursache.

#### **3.2 Datensammlung und -verarbeitung**

Die (für die Jahre bis 2002 retrospektive, seit 2003 prospektive) Erfassung der relevanten Patientendaten erfolgte mittels einer eigens geschriebenen Access<sup>®</sup>-Datenbank (Fa. Microsoft, München, Deutschland), in welche Informationen aus den Patientenakten der Universität Würzburg und deren angeschlossenen Transplantationsnachsorge-Zentren flossen. Alle Patienten waren über die Tatsache der Datensammlung und –Verarbeitung bereits vor der Transplantation aufgeklärt und gaben hierzu bereits bei Aufnahme auf die Transplantationswarteliste ihr schriftliches Einverständnis.

Die nachbetreuenden Nephrologinnen und Nephrologen, in Einzelfällen auch Hausärzte aller Patienten, wurden mindestens jährlich kontaktiert und gebeten, aktuelle Untersuchungsbefunde des Empfängers zuzusenden. Eruiert wurden regelmäßig Kreatinin, Harnstoff, Proteinurie, systolische und diastolische Blutdruckwerte und unerwünschte Ereignisse (insbesondere kardiovaskuläre Ereignisse, Infektionen, neu aufgetretene Malignome, Funktionsverlust und Tod), hinzu kamen Art und Dosis von Immunsuppressiva sowie der Einsatz von Antihypertensiva, insbesondere von ACE-Inhibitoren und / oder Angiotensin-1-Rezeptorantagonisten sowie Statinen.

### **3.3 Statistische Auswertung**

Für die statistische Auswertung wurde die Software SPSS für Windows, Version 12.0G, verwendet (SPSS GmbH, München, Deutschland).

Für die deskriptive Statistik von nominalen oder kategorischen Variablen wurden Häufigkeitsverteilungen und Kreuztabellen benutzt. Je nach Normalverteilung der Einzelwerte von kontinuierlichen Variablen wurden Mittelwerte mit Hilfe des T-Tests für unabhängige Stichproben, des Mann-Whitney-U-Tests sowie des Kruskal-Wallis-Testes verglichen. Die Verläufe des Serumkreatinins über die Zeit wurden mit Hilfe des ANOVA-Testes jährlich nach Transplantation verglichen. Häufigkeitsunterschiede kategorischer Variablen wurden mit Hilfe des Chi-Quadrat-Testes verglichen. Zur Frage des Einflusses verschiedener Parameter auf Patienten- und Transplantatüberleben wurden Kaplan-Meier-Kurven erstellt und mit Hilfe des log rank-Testes verglichen.

Als statistisch signifikant wurden Ergebnisse, für die die zufällige Eintrittswahrscheinlichkeit  $< 5\%$  (entsprechend  $p < 0,05$ ) war, bezeichnet.

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Beschreibung der Grundgesamtheit der Patienten

Von den 561 auswertbaren Empfängern waren 343 Männer (entsprechend 61%) und 218 Frauen (39%). Das mittlere Alter bei Nierentransplantation betrug  $45,3 \pm 12,0$  Jahre (jeweils Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung). Der jüngste Empfänger war 16 Jahre, der älteste 69 Jahre alt. Männer und Frauen unterscheiden sich nicht statistisch im Alter bei Transplantation (Männer:  $45,5 \pm 12,1$  Jahre, Frauen  $44,9 \pm 12,0$  Jahre;  $p = 0,93$ ). Die Empfänger einer simultanen Nieren-Pankreas-Transplantation waren mit  $40,1 \pm 16,5$  Jahren signifikant ( $p = 0,03$ ) jünger als die Empfänger postmortaler Nierentransplantate.

487 Patienten (88,6%) wurden zum ersten Mal transplantiert, 60 Patienten (10,7%) erhielten im Zeitraum der Erfassung zwei Transplantate, 4 Patienten (0,7%) wurden zum dritten Mal transplantiert.

521 Patienten - entsprechend 92,9% - erhielten eine postmortale Organspende, 40 Patienten (7,1%) erhielten eine Lebendnierenspende von einem blutsverwandten oder nicht-blutsverwandten Spender. Die Empfänger einer Lebendnierenspende waren signifikant älter als die Empfänger eines postmortal entnommenen Organs ( $51,2 \pm 9,3$  Jahre,  $p=0,010$ ).

Um bestimmte zeitliche Abhängigkeiten erkennen zu können, wurde die gesamte Population der Nierentransplantierten in vier Untergruppen eingeteilt, die die Zeiträume von 1984-1989 (Ära 1), 1990-1994 (Ära 2), 1995-2000 (Ära 3) und 2001-2004 (Ära 4) umfassten.

In Ära 1 wurden 87 Patienten (15,5 %), in Ära 2 156 (27,8%) Patienten, in Ära 3 165 Patienten (29,4 %) und in Ära 4 153 Patienten (27,3%) transplantiert. Die folgende Abbildung 1 verdeutlicht noch einmal diese Verteilung.

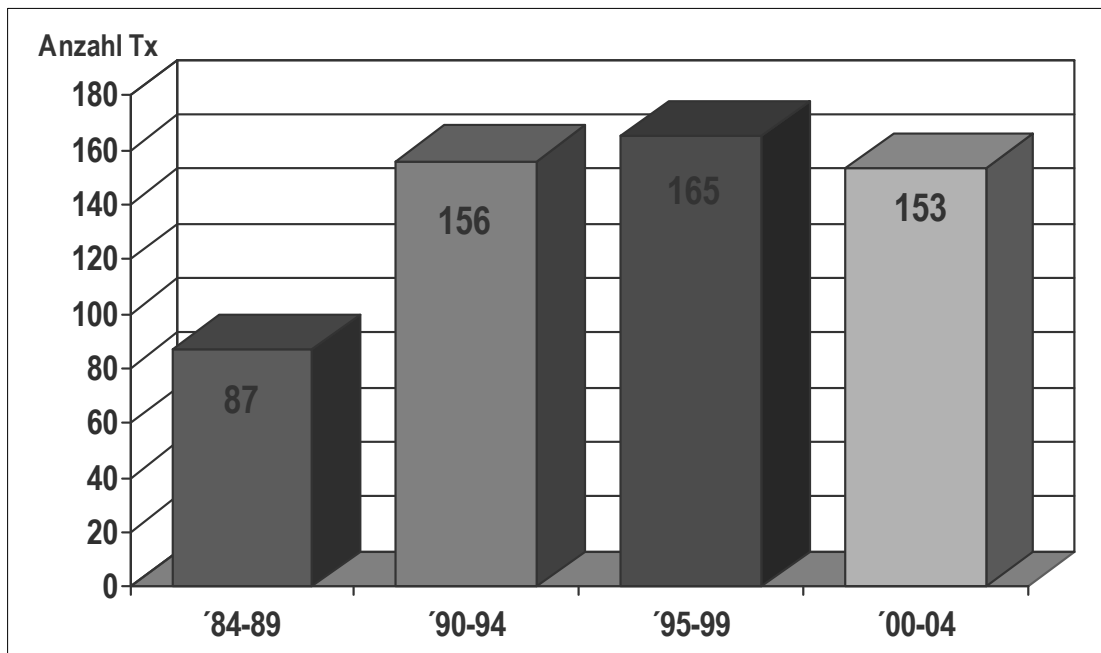


Abbildung 1: Verteilung der transplantierten Patienten in den vier unterschiedlichen Transplantationszeiträumen

## 4.2 Grunderkrankungen der Empfänger

Für die Auswertung der Häufigkeit und Art der Grunderkrankungen der Transplantierten wurden 10 Untergruppen definiert:

- Gruppe 1: Glomerulonephritiden
- Gruppe 2: Hypertensive Nephropathie, „benigne“ Nephrosklerose
- Gruppe 3: Diabetische Nephropathie bei Diabetes mellitus Typ 1
- Gruppe 4: Diabetische Nephropathie bei Diabetes mellitus Typ 2
- Gruppe 5: Interstitielle Nephritiden
- Gruppe 6: Analgetika-Nephropathie
- Gruppe 7: Erkrankungen der ableitenden Harnwege (Vesiko-ureteraler Reflux, obstruktive Nephropathie, Nephrolithiasis, Tumoren u.a.m.)
- Gruppe 8: Autosomal-dominante polyzystische Nierendegeneration (ADPKD)
- Gruppe 9: Andere definierte Erkrankungen
- Gruppe 10: Unbekannte Grunderkrankung

Es zeigten sich die Glomerulonephritiden mit 50,4% (283 Fälle) als häufigste Grunderkrankung, die urologischen Ursachen mit 12,7% (70 Fälle) und die autosomal-dominante polyzystische Nierendegeneration mit 11,2% (63 Fälle) waren weitere häufige Ursachen der Niereninsuffizienz. Bei 8,2% der Patienten blieb die Grunderkrankung unbekannt (46 Fälle), DM Typ 1 und die hypertensive Nephropathie machten je 4,3% (je 24 Fälle) aus. Es folgen mit je 2,3% der DM Typ2 (13 Fälle), die Analgetika-Nephropathie (13 Fälle) und andere Erkrankungen (14 Fälle), selten war die interstitielle Nephritis mit 2% (11 Fälle). Die folgende Abbildung 2 verdeutlicht diese Verteilung noch einmal graphisch:

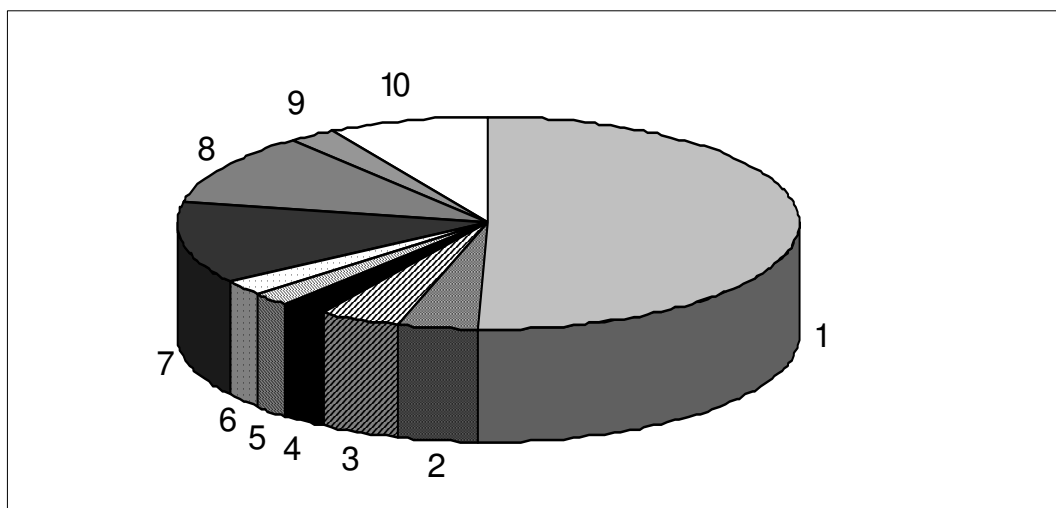


Abbildung 2: Häufigkeitsverteilung der zur Niereninsuffizienz führenden Grunderkrankungen (Legende siehe Text)

Die Verteilung der Grunderkrankungen über die Zeit zeigt eine abnehmende Zahl von Glomerulonephritiden und diametral einen steilen Anstieg von Diabetes mellitus unter den transplantierten Patienten. Die Häufigkeit von Diabetes mellitus steigt von 0% in Ära1 über 3,8% und 4,8% in Ära2 und 3 auf mehr als 15% in Ära4. Die Zahl der Glomerulonephritiden sinkt im gleichen Zeitraum um etwa 18%, von 63,2% in Ära1 auf 45,8% in Ära4. Am stärksten fällt die Gruppe der Nierenempfänger mit unbekannter Grunderkrankung ab, in Ära1, 2 und 3 waren jeweils etwa 10% der Grunderkrankungen unbekannt, in Ära4 nur noch 4%. Urologische Grunderkrankungen, sonstige Erkrankungen



und die ADPKD bleiben dagegen über die Zeiträume relativ konstant bei 12%, 10% und etwa 11%. Die Abbildung 2a verdeutlicht diese Entwicklung.

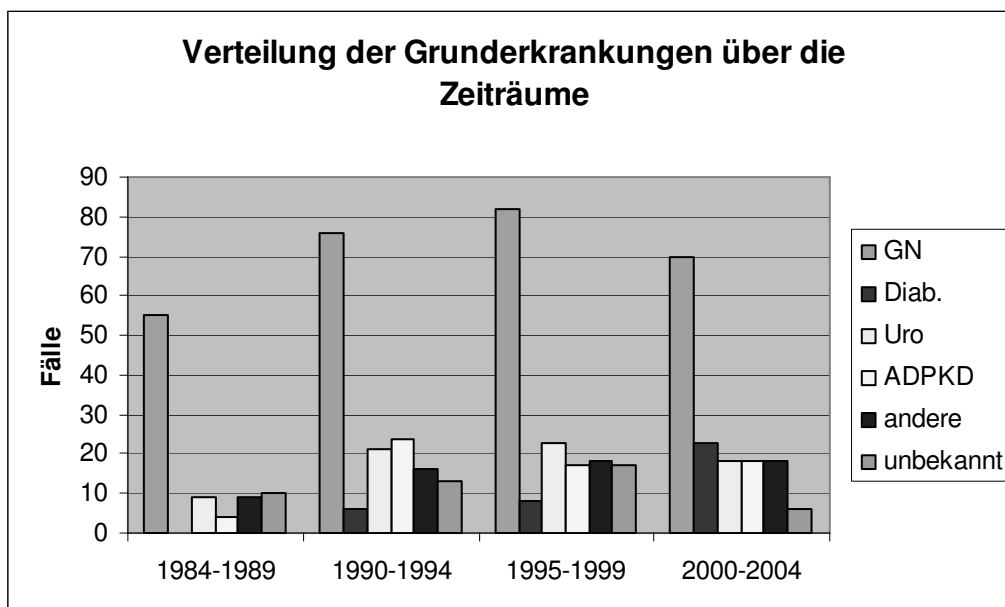


Abbildung 2a: Die Entwicklung der Grunderkrankungen über die Zeiträume

### 4.3 Beschreibung der Spenderpopulation

Von 564 Nierenspenden stammten 524 Organe aus einer postmortalen Organspende, 40 Organe von Lebendnierenspendern. Die Lebendspender waren mit einem Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung von  $51,2 \pm 9,3$  durchschnittlich signifikant älter ( $p = 0,002$  im Student's T-Test) als die postmortalen Spender mit einem Mittelwert von  $40,1 \pm 16,5$  Jahren. Der älteste postmortale Spender war 80 Jahre alt, der jüngste wenige Monate; bei den Lebendspendern war der älteste Spender 69 Jahre und der jüngste 29 Jahre alt.

Bei den postmortalen Spendern standen 307 Männern (60%) 206 Frauen (40%) gegenüber, unter den Lebendspendern waren Frauen mit 27 Spenden jedoch fast doppelt so häufig wie Männer (13 Spenden) vertreten.

Die Todesursachen der postmortalen Spender wurden in traumatische (Unfälle mit SHT, Suizide) und nichttraumatische Ursachen ein (SAB, ICB, Apoplex) eingeteilt. Demnach starben 43,9 % der postmortalen Spender (255 Fälle) im Zusammenhang mit Traumen, 53,1% der Spender (278 Fälle) erlagen

nichttraumatischen Ursachen und in 3,6% (19 Spender) der Fälle blieb die Todesart des Spenders unklar, siehe hierzu auch Abbildung 3.

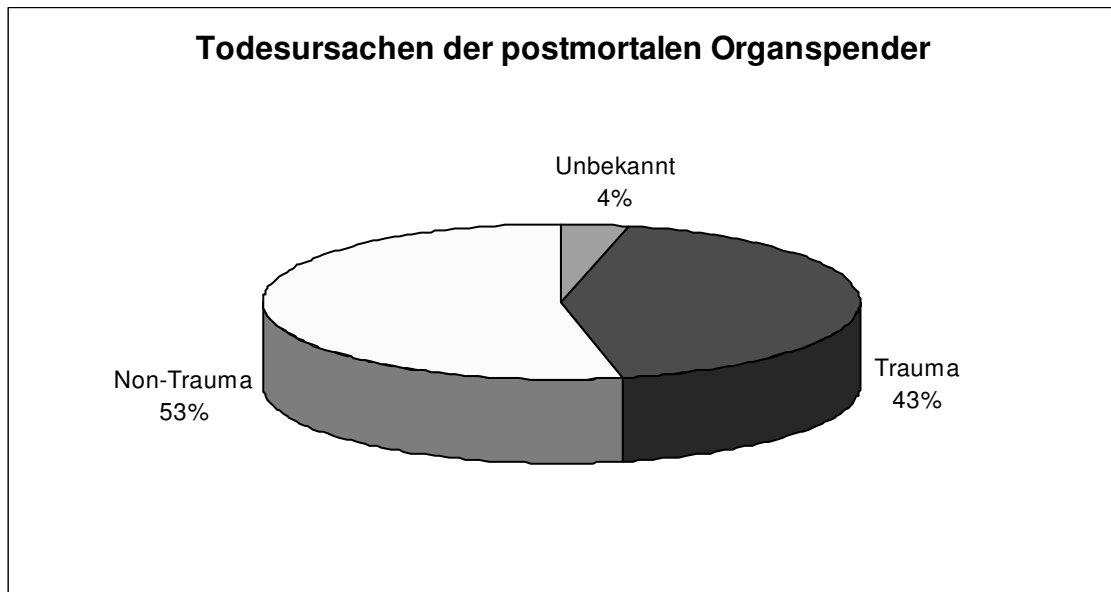


Abbildung 3: Todesursachen der Nierenspender

#### 4.4 Immunologische und operative Transplantationsparameter

An immunologischen und operativen Parametern wurden die Anzahl der Mismatche zwischen Spender und Empfänger im HLA-System, die Höhe der Panel reactive antibodies (PRA) sowie die Dauer der kalten Ischämiezeit erfasst.

Vor der Organentnahme bzw. Transplantation wurden sowohl Spender als auch Empfänger nach den HLA-Loci A,B und DR typisiert. Die Zahl der maximal möglichen Missmatche beträgt 6, das Minimum 0 (identischer HLA-Typ). Dabei bestanden für das Merkmal A im Mittel  $0,83 \pm 0,72$  Mismatche, für das Merkmal B  $0,80 \pm 0,66$  und für den HLA Subtyp DR  $0,61 \pm 0,68$  Mismatche.

Vor der Transplantation fanden sich bei 64 Patienten (entsprechend 11% der Gesamtpopulation) Panel-reaktive Antikörper (MW: 35% PRA's, Median: 31% PRA's).

Für die Ermittlung der kalten Ischämiezeit wurden bei 510 (97,7%) postmortalen Spenden sowie bei 36 (=90%) der Lebendspenden die Operationsprotokolle ausgewertet. Die kalte Ischämiezeit (Zeit von der Unterbrechung der aortalen Blutzufuhr im Spender bis zum Beginn der Anastomosierung im Empfänger) lag

bei Lebendspenden bei einem Mittelwert von  $1,25 \pm 0,55$  Stunden (Median 1h, Range 0 bis 2h). Postmortal entnommene Organe wurden durchschnittlich nach  $20,0 \pm 5,9$  Stunden (Median 20 Stunden, Range 0 bis 40 h) implantiert.

#### **4.5 Immunsuppression**

Bedingt durch den relativ langen Zeitraum der retrospektiven Datenerfassung (1984-2004) unterlag die immunsuppressive Therapie in der Uniklinik Würzburg in diesem Zeitraum beträchtlichen Veränderungen.

Ein geringer Teil der Patienten in dieser Auswertung wurde noch mit AZA + Cortison therapiert. Seit 1984 wurde in Würzburg CsA in Kombination mit Methylprednison als Standardregime routinemäßig eingesetzt, einzig bei CsA-Unverträglichkeit wurde der Calcineurininhibitor durch AZA ersetzt. Bei klinischem Anhalt für eine höhere Aktivität des Immunsystems wurde zusätzlich zumindestens in den ersten Monaten AZA eingesetzt (Tripletherapie). 1993 erfolgte der Ersatz von CsA (Sandimmun<sup>®</sup>) durch die neue galenische Zubereitung als CsA-Mikroemulsion (Sandimmun-Optoral<sup>®</sup>) mit verbesserter Pharmakokinetik. 1995 erfolgte weiterhin die Zulassung und Markteinführung von Tacrolimus (Tac) als komplementärer Calcineurin-Inhibitor, Tac wird seither vor allem bei erhöhtem immunologischen Risiko eingesetzt. Seit 1996 wurde AZA durch den Purinantagonisten Mycophenolat-Mofetil (MMF) ersetzt, weiterhin wurde bei erhöhtem immunologischen Risiko von 1996 bis 2003 der polyklonale Antikörper ATG-Fresenius<sup>®</sup> zur Induktionstherapie eingesetzt. Aktuell (seit Januar 2004) erfolgt die Immunsuppression als so genannte sequentielle Quadrupeltherapie mit einer Induktionstherapie mit Basiliximab kombiniert mit CsA, MMF und Prednisolon oder Tacrolimus, MMF und Prednison.

Insgesamt wurden seit Bestehen des Zentrums mehr als 98% der Patienten initial mit einem Calcineurin-Inhibitor (CNI) behandelt, davon 60 Patienten (10,6%) mit Tacrolimus und 490 (87,4%) mit CsA, nur 11 Patienten (2%) erhielten eine Calcineurin-Inhibitor-freie Immunsuppression mit einem Antimetaboliten und Steroiden. Zusätzlich erhielten die meisten Patienten

(86,5%) ein Antiproliferativum, von den zur Auswahl stehenden Substanzen wurden 236 Patienten mit AZA (42%) und 250 Patienten (44,5%) mit MMF behandelt.

Es gab vier wesentliche immunsuppressive Schemata, auf die sich die Patienten wie folgt verteilten:

CsA + Aza + Prednisolon	262 Patienten
CsA + MMF + Prednisolon	228 Patienten
Tac + Aza + Prednisolon	15 Patienten
Tac + MMF + Prednisolon	45 Patienten
Aza + Prednisolon	11 Patienten

In 10 Fällen (1,8%) wurde eine OKT-Induktion vorgenommen, eine ATG-Induktion bei 72 Patienten (12,8%) angewendet. Eine Induktion mit Basiliximab erfolgte bei 79 (14,1%) Patienten. Graphisch stellte sich diese Verteilung folgendermaßen dar:

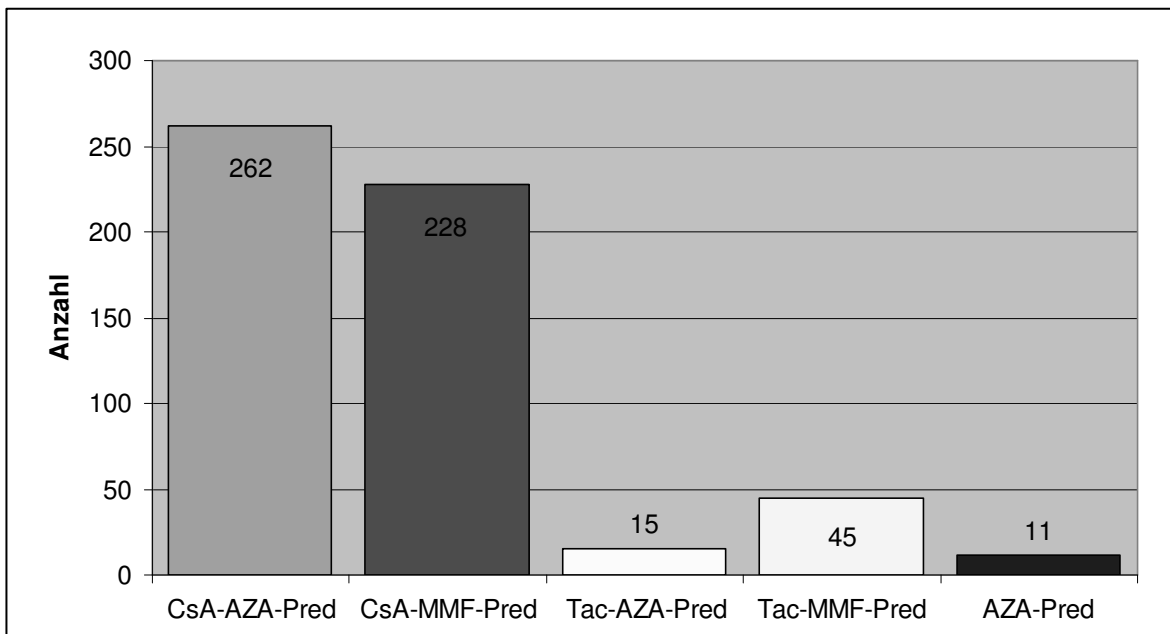


Abbildung 4: Verteilung der immunsuppressiven Therapieschemata

## 4.6 Patientenüberleben

Von 651 Patienten waren zum Stichtag (1.3.04) noch 442 (78,8%) am Leben, 119 (21,2%) der Nierenempfänger starben in der beobachteten Zeitspanne. Davon waren 86 der Verstorbenen männlich, 33 waren Frauen. Im Chi-Quadrat-Test fand sich eine signifikant höhere Mortalität von Männern im Vergleich zu Frauen ( $p= 0,006$ ). Das Gesamt-Überleben betrug nach einem Jahr 96,3%, nach fünf Jahren 91,4%, nach zehn Jahren etwa 80% und nach zwölf Jahren etwa 60%. Das Patientenüberleben im Vergleich zwischen verschiedenen Transplantationszeiträumen zeigte mit  $p = 0,12$  im log-Rang-Test keinen signifikanten Unterschied (Abb. 5).

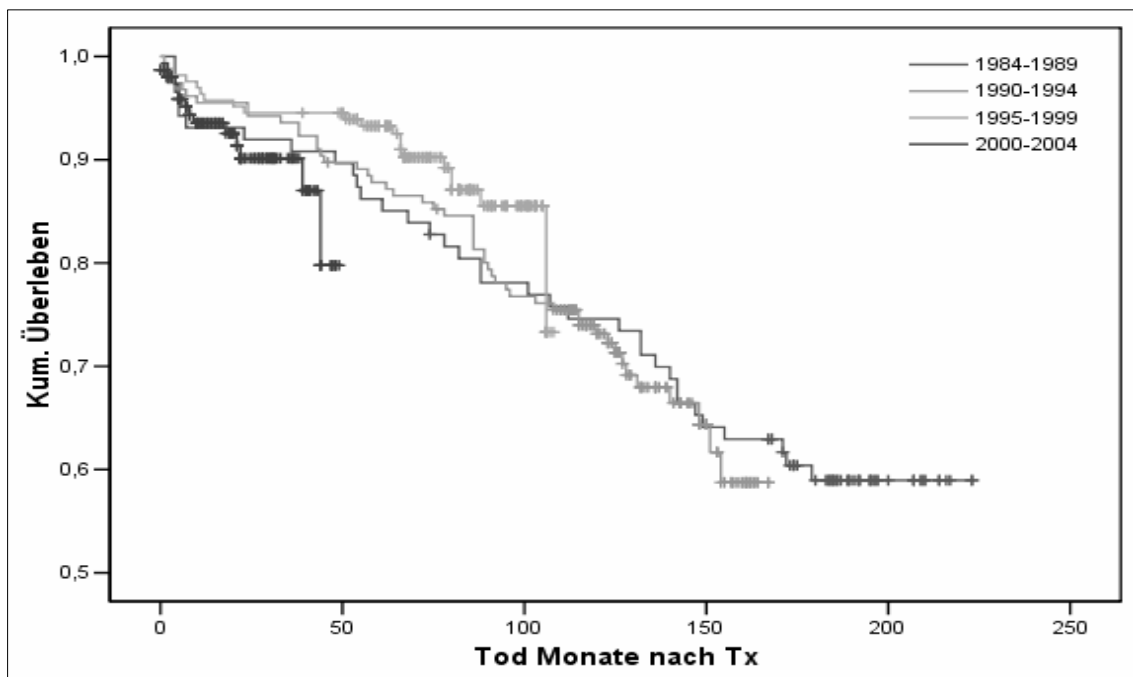


Abbildung 5: Patientenüberleben nach Transplantations-Ära, log rank  $p = 0,13$

In der Datenbank wurden die Todesursachen in fünf Gruppen unterteilt. Bei insgesamt 121 Todesfällen im Beobachtungszeitraum lagen kardiovaskuläre Todesursachen mit 42 Fällen (entsprechend 34,7%) an der Spitze (Gruppe 1 in der Abbildung 6), gefolgt vom Tod an Infektionen mit 29 Fällen (=24%, Gruppe 2). In 27 Fällen verstarben Patienten an unbekanntem Todesursachen (=22,3%,

Gruppe 5 in Abb. 6). An Malignomen starben 14 Patienten (=11,6%, Gruppe 3). 9 Patienten verstarben an anderen, bekannten Todesursachen (z.B. Unfälle, Suizid u.a.; 7,4%; Gruppe 4).

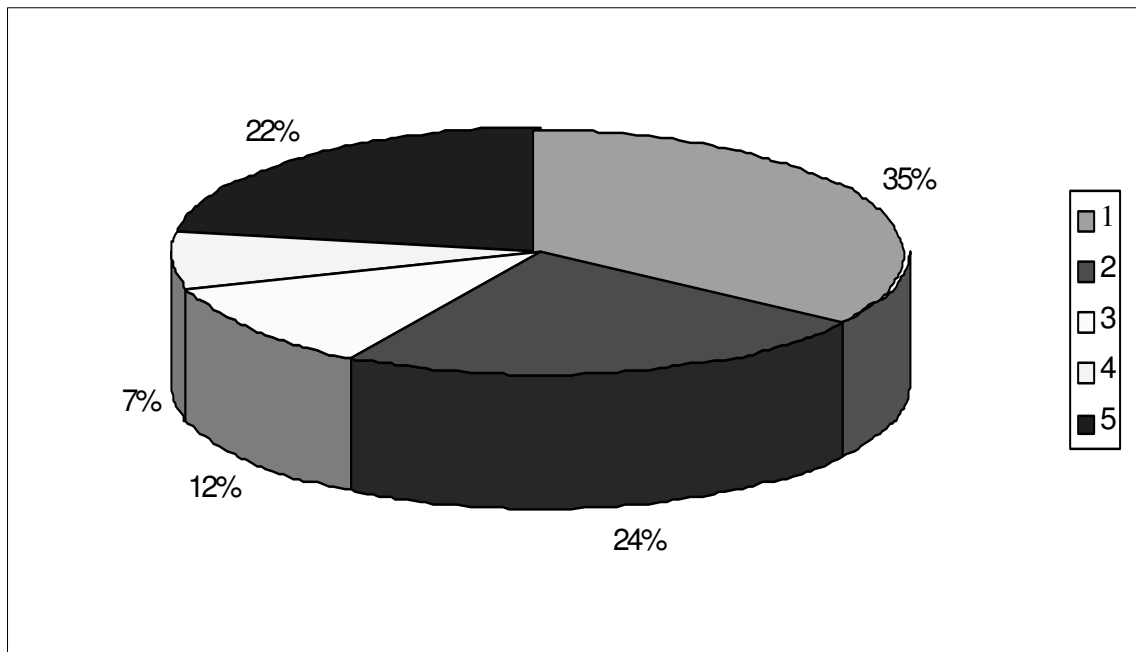


Abbildung 6: Todesursachen der Nierenempfänger

Die nachfolgende Tabelle fasst die Auswirkung bestimmter Parameter auf das Patientenüberleben zusammen:

	Patientenüberleben nach				
	1 Jahr	2 Jahren	5 Jahren	10 Jahren	15 Jahren
Gesamt	96,3	95,2	92,7	81,3	74,7
Tx von 1984-1989	96,2	94,7	91,4	78,4	71,7
Tx von 1990-1994	95,9	95,9	91,7	79,6	--
Tx von 1995-1999	97,5	96,2	95,4	--	--
Tx von 2000-2004	95,4	93,3	93	--	--
Malignom	92,5	86,8	80,9	50,5	37,1
Nosokomialer Infekt	85,1	80,3	73,0	43,8	--

Tabelle 1: Patientenüberleben mit funktionierendem Transplantat in Abhängigkeit verschiedener Faktoren

#### 4.7 Transplantatüberleben

Insgesamt gingen von den 561 Transplantaten 175 Transplantate (31,2%) bis zum Stichtag verloren, 386 Transplantate (entsprechend 68,8%) waren zum Stichtag noch funktionstüchtig. Die in Abbildung 7 gezeigte Kaplan-Meier-Kurve des Transplantatüberlebens über den gesamten Zeitraum beschreibt nach einem anfänglichen steileren Abfall bis 90% bis 12 Monate nach Transplantation einen weitgehend linearen Verlauf mit einem nahezu konstanten Abfall der Anzahl der überlebenden Transplantate um circa 4-5% in 12 Monaten. Das Transplantatüberleben nach dem ersten Jahr liegt bei etwa 90%, im vierten Jahr bei 75% und im zehnten Jahr bei 50%, nach 15 Jahren sinkt die Zahl der überlebenden Transplantate auf 32% ab.

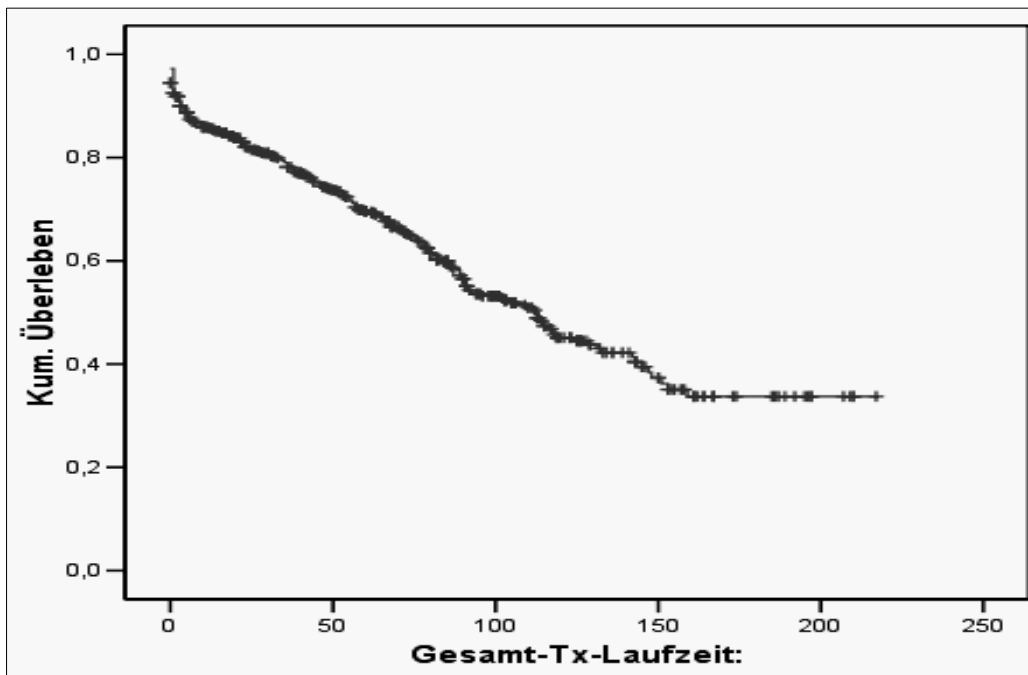


Abbildung 7: Transplantatüberleben nach Nierentransplantation am Tx-Zentrum Würzburg

Um mögliche Auswirkungen der zu verschiedenen Zeiträumen unterschiedlich eingesetzten Immunsuppressiva sowie die zunehmende Erfahrung im Transplantationsprogramm auf das Transplantatüberleben zu untersuchen, wurden vier Kohorten (Ära 1: 1984-89, Ära 2: 1990-1994, Ära 3: 1995-1999, und Ära 4: 2000-2004; siehe auch Abbildung 8) gebildet.

Es zeigt sich, dass das Transplantatüberleben innerhalb der verschiedenen Zeiträume signifikant unterschiedlich ist ( $p < 0,00001$ ). Dabei weist der Graph der Ära 3 den flachsten, weitgehend linearen Verlauf auf, er liegt zum Zeitpunkt 1 Jahr bei 90%, 4 Jahre bei 87% und 10 Jahre bei 70%.

Weitgehend deckungsgleich verlaufen hingegen die Kurven der Ära 2 und 4, sie erreichen nach 1 Jahr die 90%-Marke, nehmen dann aber einen steileren Verlauf mit 80% Transplantatüberleben nach 4 Jahren und etwa 50% nach 10 Jahren. Den steilsten Verlauf nimmt die Kurve der Ära 1, bis zum ersten Jahr fällt der Graph fast linear auf einen y-Wert von 76% ab, um dann, mit einem wiederum linearen Verlauf zum Zeitpunkt Jahr 4 und Jahr 10 die y-Achse bei 68% beziehungsweise 30% zu schneiden.



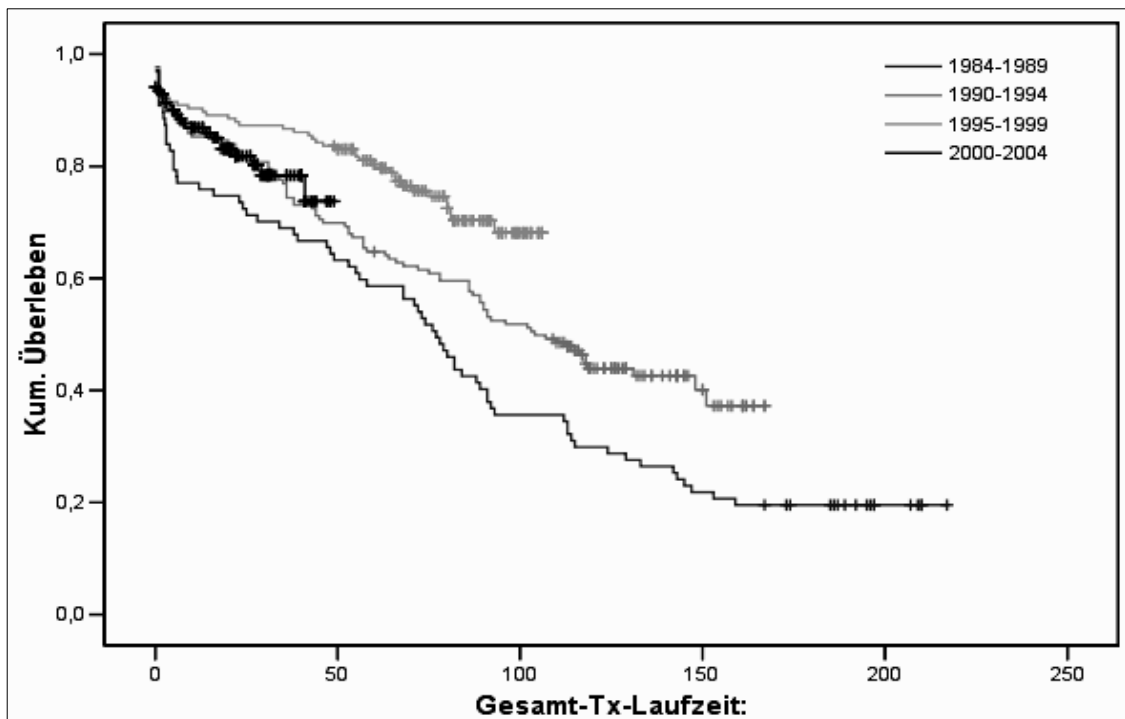


Abbildung 9: Transplantatüberleben in Abhängigkeit vom Jahr der Transplantation, log-rank  $p < 0,00001$

Weiterhin verglichen wir das Transplantatüberleben in Abhängigkeit von der primär verwendeten Immunsuppression. Es fand sich hierbei kein Unterschied zwischen Patienten, die mit Cyclosporin A behandelt wurden im Vergleich zu solchen, die initial mit Tacrolimus therapiert wurden (log rank-Test  $p = 0,154$ ). Die mittlere Transplantat-Überlebenszeit unter Immunsuppression mit CsA beträgt 119 Monate (Median 113 Monate), für Tac liegt sie bei 83 Monaten (Median 96 Monate).

In der Kaplan-Meier-Grafik der kumulierten Überlebenszeiten zeigt sich initial ein identischer Verlauf beider Graphen, ab einer Beobachtungszeit von 48 Monaten scheint sich ein positiver Trend für die Therapie mit Tac abzuzeichnen, die größte Differenz der beiden Graphen liegt bei ungefähr 75 Monaten mit 80% Transplantatüberleben für Tac im Vergleich zu 72% für CsA. Ab dem 96. Monat erfolgt eine Annäherung beider Graphen.

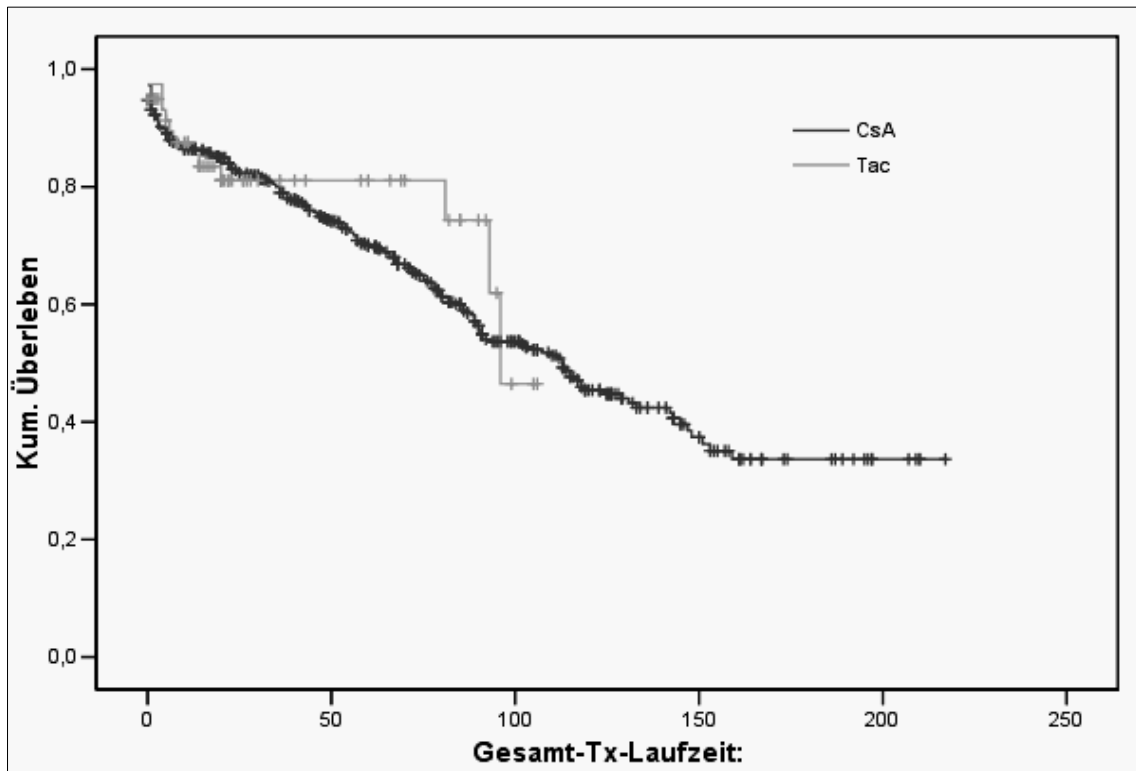


Abbildung 10: Transplantatüberleben nach dem angewendeten CNI (CsA versus Tacrolimus), log rank p=0,011

Im Vergleich der Transplantatüberlebensraten zwischen Patienten, die primär mit AZA im Vergleich zu MMF therapiert wurden, findet sich ein hochsignifikanter Unterschied zugunsten von MMF (log rank-Test  $p < 0,00001$ ). Initial verlaufen die Funktionskurven für MMF und AZA für ungefähr zwölf Monate parallel, bevor sich, mit einem maximalen Unterschied nach 96 Monaten, ein zunehmend flacherer Verlauf der Überlebens-Kurve von MMF-Patienten ergibt. Das Transplantatüberleben beträgt nach 24 Monaten etwa 92% für MMF und 89% für AZA, nach 96 Monaten 83% für MMF und 68 % für AZA (siehe Abbildung 10). Das schlechteste Ergebnis findet sich für Patienten, die keine der beiden verwendeten Purinantagonisten erhielten.

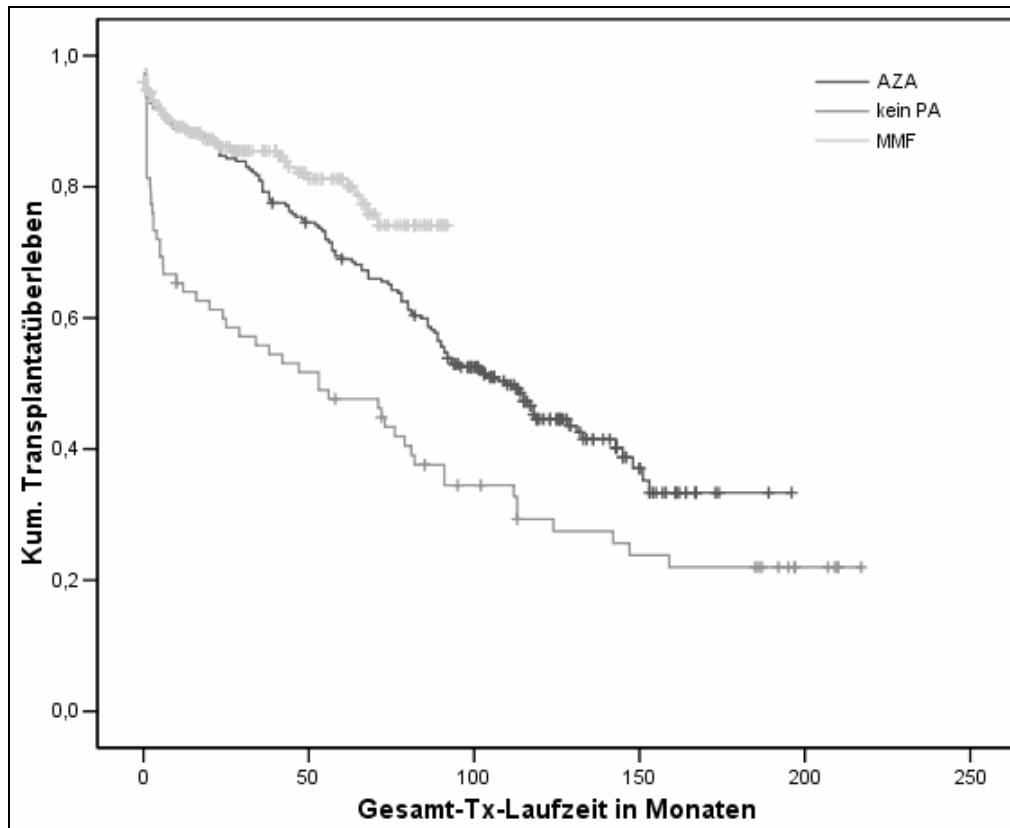


Abbildung 11: Transplantatüberleben unter Anwendung von AZA versus MMF versus keinem Purinantagonisten, log rank  $p < 0,000001$

#### 4.8 Akute Rejektionen

Insgesamt wurden 234 Transplantierte von einer steroidsensiblen akuten Abstoßung betroffen (41,7%), bei 59 Patienten wurde eine steroid-resistente akute Abstoßung beobachtet (10,5%).

Die Rejektionsinzidenzen wurden nochmals nach dem Transplantationsdatum unterteilt. Im Zeitraum 1984 bis 1989 fanden sich in 29 Fällen (33,3%) aller transplantierten Patienten eine singuläre akute, steroidsensible Abstoßung. 16 Patienten (18,4%) erlitten zwei steroidsensible Abstoßungen und jeweils 2,3% (2 Fälle) drei oder vier steroidsensible Abstoßungen. Im Zeitraum 1990 bis 1994 erlitten 30,1% der Patienten (47 Fälle) eine akute steroidsensible Abstoßung, 6,4% (10 Fälle) zwei und 0,6% (1 Fall) drei steroidsensible Abstoßungen. Bei den zwischen 1995 und 1999 (Ära 3) transplantierten Patienten hatten 26,7% (n=44) eine singuläre, 5,5% (9 Fälle) zwei, und jeweils 1 Patient drei bzw. vier akute steroidsensible Rejektionen. Im letzten Zeitraum von 2000 bis 2004

erlitten nur 13,7% (21 Fälle) aller Patienten eine steroidsensible Abstoßung, zwei Episoden hatten 2,0% (3 Fälle), drei Abstoßungen fanden sich bei einem Patienten (0,65%). Die Abbildung 10 verdeutlicht diese Zahlen nochmals graphisch:

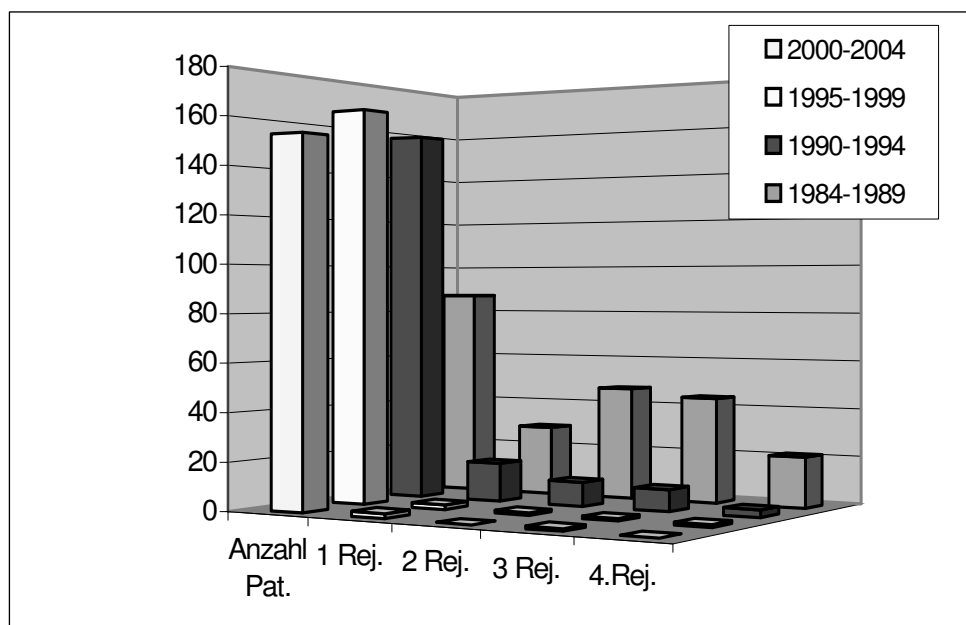


Abbildung 12: Anzahl der akuten steroidsensiblen Rejektionen unterteilt nach dem Transplantationszeitpunkt

Steroid-resistente Rejektionen traten in den verschiedenen Beobachtungszeiträumen mit unterschiedlichen Inzidenzen auf. Im Zeitraum 1984 bis 1989 erlitten 13 Patienten (14,9%) eine einmalige steroidresistente Abstoßung. Zwischen 1990 und 1994 hatten 26 Patienten (entsprechend 16,7%) eine akute steroidresistente Rejektion, 2 Patienten hatten weiterhin eine zweite Episode. Im Zeitraum 1995 bis 99 traten in 18 Fällen (davon bei einem Patienten zwei Episoden), im letzten Intervall in 7,2% akute steroidresistente Rejektionen nach Nierentransplantation auf. Dies wird in Abbildung 13 nochmals verdeutlicht.

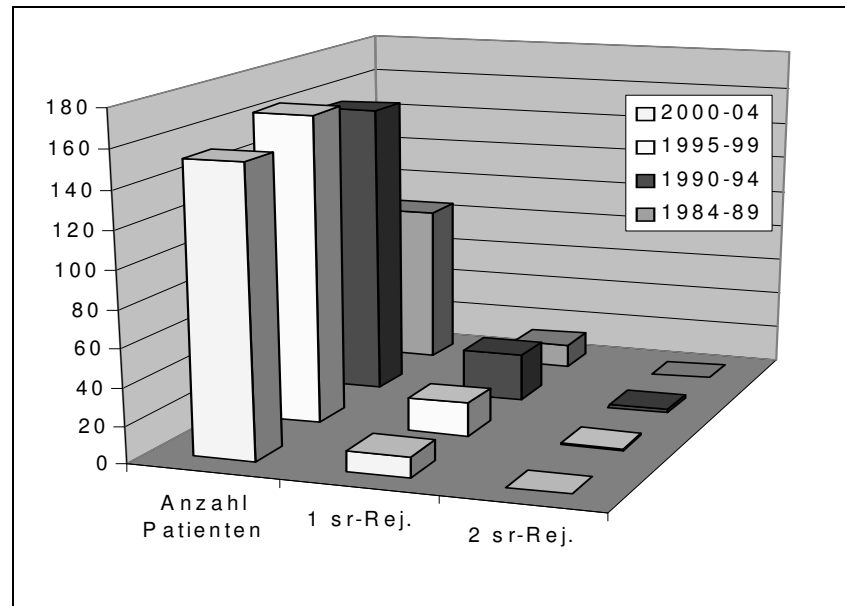


Abbildung 13: Anzahl der steroidresistenten Rejektionen über die definierten Zeiträume

Insgesamt wurde im Beobachtungszeitraum bei 94 Patienten (entsprechend 16,8 %) bioptisch eine chronische Allograft-Nephropathie (CAN) gesichert. Die Inzidenzen in den wie oben angeführt aufgeteilten Intervallen betragen 31% (n=27), 21% (n=33), 14,5% (n=24) und 6,5% (n=10) jeweils gemessen an der gesamten, in diesem Zeitraum transplantierten Population.

Von den 94 Empfängern mit CAN hatten 31% (29 Fälle) zuvor eine akute Rejektion durchlitten, 15% (14 Fälle) zwei Rejektionen, 2,2% (2 Fälle) der Transplantatempfänger drei und weitere 2,2% (2 Fälle) vier Episoden einer akuten steroidsensiblen Abstoßungen. Akute, nicht steroidsensible Abstoßungen fanden sich bei 10,8% (10 Fälle) der CAN-Patienten, in 2,2% (2 Fälle) trat eine mehrfache steroidresistente Rejektion auf.

Die Analyse im Kruskal-Wallis-Test ergibt mit  $p < 0,0001$  eine signifikante Abhängigkeit des Auftretens einer chronischen Allograft-Nephropathie von der Anzahl vorausgegangener akuter steroidsensibler Rejektionen. Für die chronische Allograft-Nephropathie und die steroidresistente akute Rejektion ließ sich dem entgegen kein signifikanter Zusammenhang nachweisen ( $p = 0,061$ ).

Mit Hilfe der Kaplan-Meier-Analyse prüften wir, ob ein (statistisch signifikanter) Zusammenhang zwischen der Anzahl steroidsensibler akuter Rejektionen, dem

Auftreten steroidresistenter akuter Rejektionen sowie dem bioptischen Nachweis einer CAN und dem Transplantatüberleben über die Zeit besteht. Die Abbildung 14 verdeutlicht, dass sich für drei- und vierfache steroid-sensible Rejektionen ein signifikant niedrigeres Transplantatüberleben findet (log rank  $p=0,001$ ), wogegen nach ein oder zwei steroid-sensiblen Rejektionen keine signifikante Reduktion des Transplantatüberlebens im Vergleich zum Überleben ohne vorherige akute Rejektion zu beobachten ist (log rank  $p=ns$ ). Die einzelnen Überlebensraten werden noch einmal in Tabelle 1 zusammengefasst. Hiernach findet sich erwartungsgemäß das beste Transplantatüberleben in der Gruppe der Nierenempfänger ohne akute Rejektion.

Für steroid-resistente akute Rejektionen ergab sich schon nach einer singulären Abstoßungsepisode eine hochsignifikante Verminderung des Transplantatüberlebens mit  $p=0,00001$ , wie die Abbildung 14 zeigt. Dabei kommt es schon kurz nach der Transplantation zu einem steilen Abfall der Kurve auf etwa 65% überlebende Transplantate nach einem Jahr. Der Graph verläuft danach weitgehend parallel zu den nicht von einer solchen Episode betroffenen Transplantaten, es findet sich ein Transplantatüberleben von 50% nach vier Jahren und 36% nach 10 Jahren, im Gegensatz zu den nicht von einer steroidresistenten Rejektion betroffenen Transplantaten mit 80% Überleben nach vier Jahren und nach 50% Überleben nach 10 Jahren.

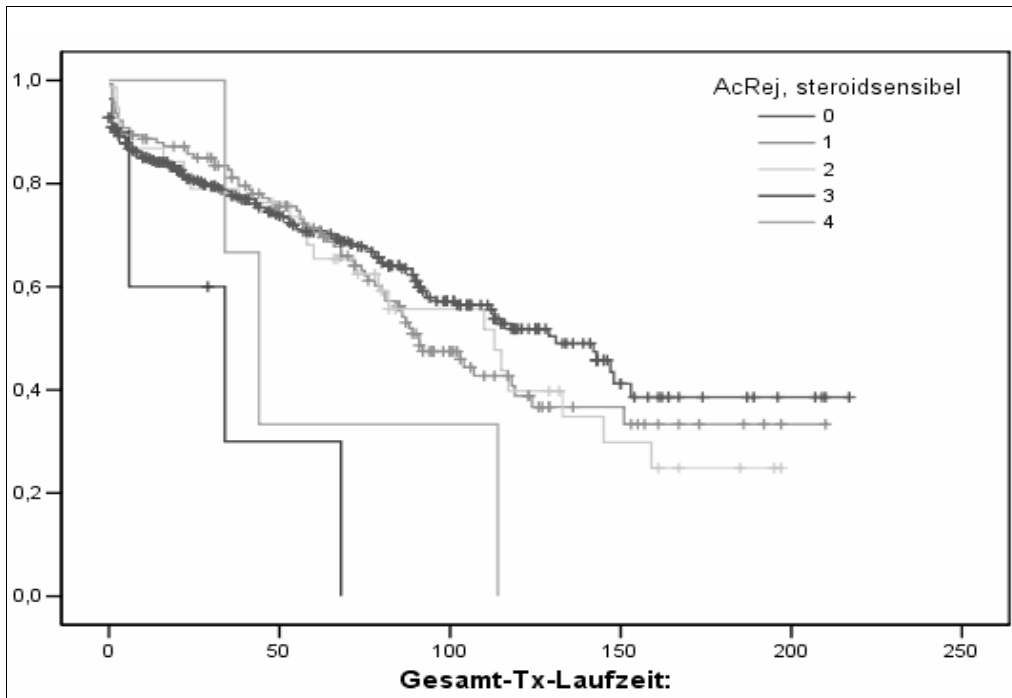


Abbildung 14: Abhängigkeit des Transplantatüberlebens von der Anzahl akuter steroidsensibler Rejektionen: 1 oder 2 akute Rejektionen im Vergleich mit keiner akuten Rejektion:  $p=ns$  im log-rank-Test; drei oder vier akute Rejektionen im Vergleich zu keiner akuten Rejektion:  $p=0,0010$

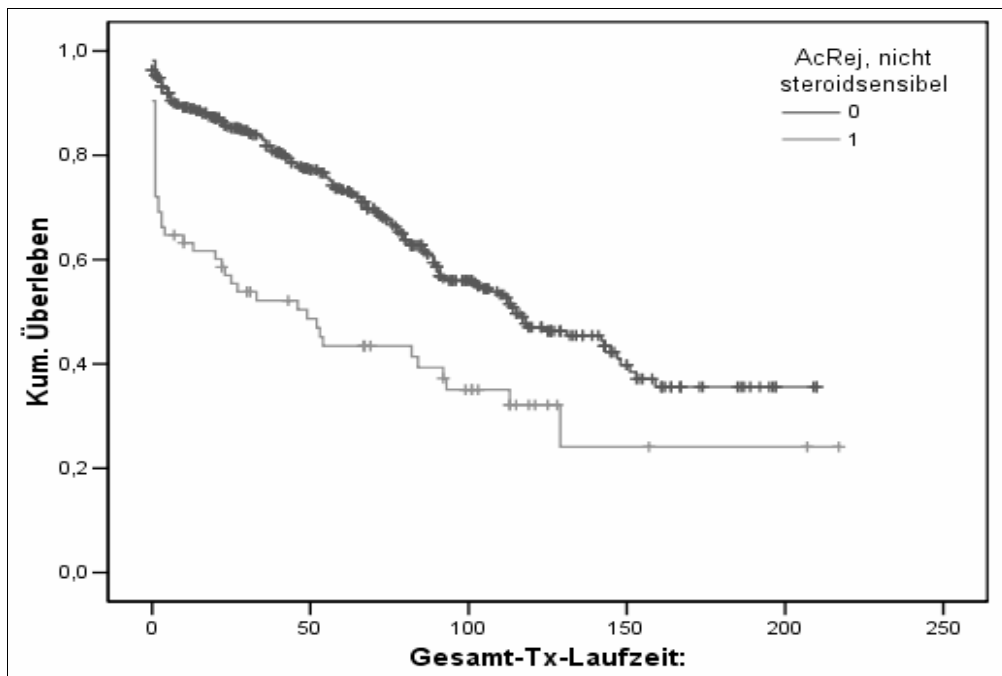


Abbildung 15: Abhängigkeit des Transplantatüberlebens vom Auftreten steroidresistenter akuter Rejektionen: Hochsignifikante Reduktion des Transplantatüberlebens nach akuter, steroidresistenter Rejektion ( $p<0,00001$  im log rank-Test)

Beim Vorliegen einer bioptisch gesicherten chronischen Allograft-Nephropathie findet sich eine hochsignifikante Verminderung ( $p=0,00001$ ) des Transplantatüberlebens im Vergleich zu Nierenempfängern ohne CAN. Der Graph (siehe Abbildung 16) für die von CAN betroffenen Transplantate verläuft mit einer negativen Steigung entsprechend circa 8% Transplantatfunktionsverlusten per annum weitgehend linear abfallend. Er schneidet die Kurve der nicht von CAN betroffenen Transplantate, welche im ersten Jahr stärker abfällt, bei etwa eineinhalb Jahren und einem Überleben von ca. 84%. Nach vier Jahren beträgt das Transplantatüberleben etwa 66%, 50% nach sechs Jahren und in zehn Jahren noch etwa 24%. Im Vergleich dazu findet sich für nicht von CAN betroffenen Transplantate ein Transplantatüberleben von 78% nach vier Jahren, 60% nach zehn Jahren und 50% nach 12 Jahren.

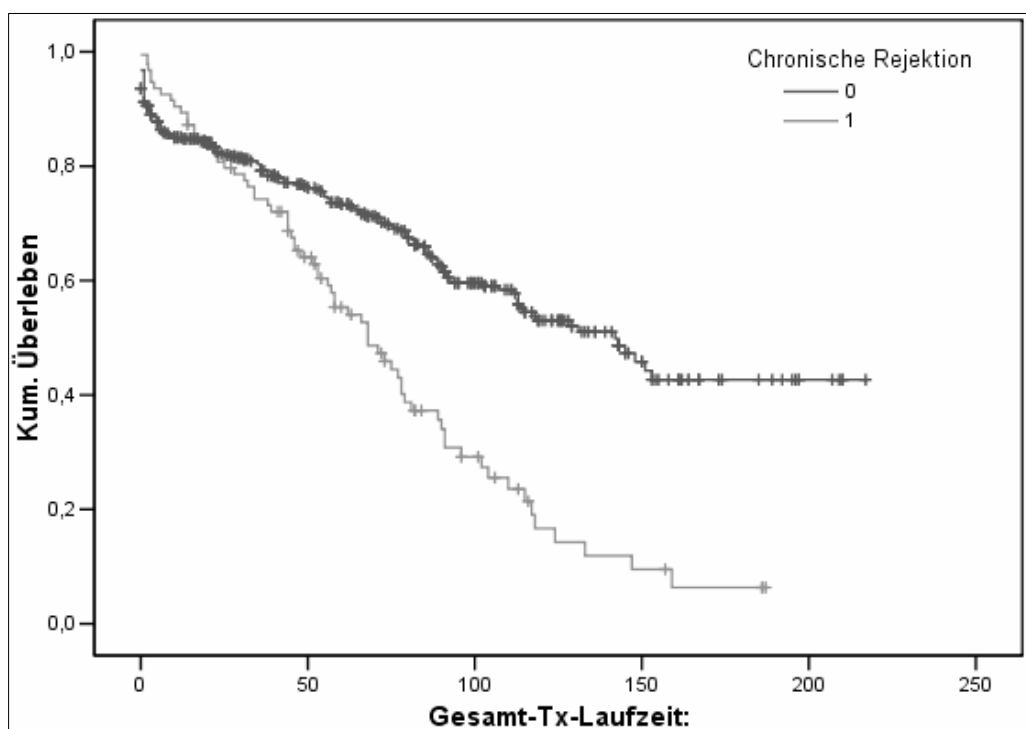


Abbildung 16: Abhängigkeit des Transplantatüberlebens von der chronischen Allograft-Nephropathie: Hochsignifikante Reduktion des Transplantat-Überlebens bei Nachweis einer CAN (log rank  $p<0,00001$ ).

Die folgende Tabelle fasst die mittleren Transplantatüberlebenszeiten für verschiedene Konditionen zusammen:



	Transplantatüberleben nach				
	1 Jahr	2 Jahren	5 Jahren	10 Jahren	15 Jahren
Gesamt	85,7	81,9	69,6	45,0	33,4
Tx von 1984-1989	77,0	73,6	58,6	29,9	19,5
Tx von 1990-1994	85,3	81,4	64,7	44,1	37,7
Tx von 1995-1999	90,3	87,3	81,1	68,5	-
Tx von 2000-2004	86,2	80,9	72,6	-	-
Cyclosporin A	86,5	83,3	70,7	45,6	33,6
Tacrolimus	87,4	80,2	80,2	46,5	-
AZA	88,7	84,5	69,3	44,5	33,3
MMF	88,9	85,8	81,7	74,3	-
Kein Purinantag.	65,1	61,0	47,4	29,2	21,9
Keine akute Rej	88,2	84,5	75,9	55,6	41,9
1 akute Rej.	84,2	80,8	68,9	45,1	43,4
≥ 2 akute Rej.	86,8	78,9	65,8	47,4	7,9
Keine steroidresistente Rejektion	89,0	85,6	73,6	47,0	35,3
Steroidresistente Rejektion	62,7	56,5	43,0	31,2	25,6
Keine CAN	84,7	82,3	73,5	52,8	42,6
CAN	90,4	80,8	55,5	17,2	7,0

Tabelle 2: Transplantatüberleben in Abhängigkeit von verschiedenen Konditionen

#### 4.9 Beurteilung der Transplantatfunktion mittels Serumkreatininverlauf

In der Beurteilung des Serumkreatinin-Verlaufs fand sich im direkten Gruppenvergleich mittels Student's T-Test und ANOVA zum Teil signifikante Unterschiede (nach 6 Monaten sowie 1,2,4,5,7 und 12 Jahren post Transplantation) zwischen den einzelnen vordefinierten Zeiträumen. Nicht signifikant unterschiedlich waren die Werte 3 Monate sowie in den Jahren 3,6,8,9,10 und 11 nach der Transplantation. Für länger überlebende Transplantate  $\geq 13$  Jahre wurden zu wenig Kreatininwerte erfasst, um eine aussagekräftige statistische Analyse durchzuführen. Tabelle 2 verdeutlicht die Verteilung:

<i>Zeit post TX</i>	<i>Ära 1 (1984-1989)</i>		<i>Ära 2 (1990-1994)</i>		<i>Ära 3 (1995-1999)</i>		<i>Ära 4 (2000-2004)</i>	
<b>Monat 3</b>	2,09 ± 1,16		1,76 ± 0,93	c	1,85 ± 1,23	c		2,16 ± 1,83
<b>Monat 6</b>	2,18 ± 1,06	b	1,93 ± 1,40	b	1,66 ± 0,68			2,01 ± 1,02
<b>Jahr 1</b>	2,43 ± 1,77	b,c	2,01 ± 1,39	b	1,72 ± 0,72			1,80 ± 0,67
<b>Jahr 2</b>	2,73 ± 2,47	a,c	1,94 ± 1,31		1,78 ± 0,95			2,33 ± 0,95
<b>Jahr 3</b>	2,37 ± 1,31		2,08 ± 1,53		1,93 ± 1,54			---
<b>Jahr 4</b>	2,55 ± 1,68	a,b	1,86 ± 0,88		1,75 ± 1,04			---
<b>Jahr 5</b>	2,38 ± 1,20	b	2,09 ± 1,70	b	1,61 ± 0,74			---
<b>Jahr 6</b>	2,31 ± 1,33	a	1,83 ± 0,89		1,91 ± 1,44			---
<b>Jahr 7</b>	2,36 ± 1,40	a	1,80 ± 0,87		---			---
<b>Jahr 8</b>	1,89 ± 0,91		1,82 ± 0,87		---			---
<b>Jahr 9</b>	2,02 ± 1,43		1,83 ± 0,73		---			---
<b>Jahr 10</b>	1,88 ± 1,07		2,04 ± 1,04		---			---
<b>Jahr 11</b>	1,82 ± 0,84		2,32 ± 1,10		---			---

Tabelle 3: Serum-Kreatinin: Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung im beobachteten Zeitraum; <sup>a</sup> = signifikant unterschiedlich zu Ära 2, <sup>b</sup> = signifikant unterschiedlich zu Ära 3, <sup>c</sup> = signifikant unterschiedlich zu Ära 4 jeweils im T-Test ( $p < 0,05$ )

Die Abbildung 17 zeigt die Verteilung der Kreatininwerte über die Zeit:

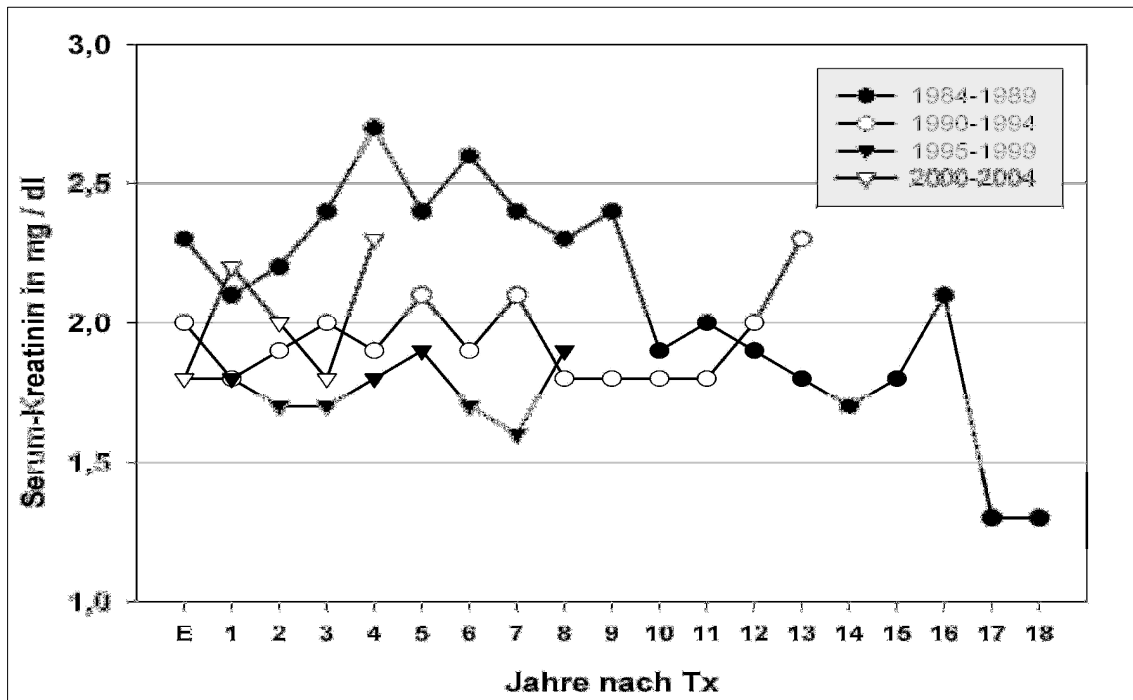


Abbildung 17: Verlauf des Serumkreatinins in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Transplantation

#### 4.10 Infektionen nach Nierentransplantation

Es wurden virale Infektionen, Harnwegsinfekte, Pneumonien, Septikämien, Wundinfektionen, Hautinfektionen, Hepatitiden und andere Infekte (z.B. Gastroenteritis, Tonsillitis, Encephalitis) erfasst, dabei wurden rekurrende Infektionen je Patient nur einmal gezählt. In diese Statistik fließen sowohl nosokomiale als auch ambulant erworbene Infektionen ein, wenn diese zu einem Krankenhausaufenthalt führten. Gesondert wurden zudem noch einmal CMV-Infekte und nosokomiale Infektionen ausgewertet.

Häufigste Infektionsart war mit 30% der Harnwegsinfekt (70 Patienten), danach folgten die Pneumonien mit 23% (55 Fälle), andere Infektionen (Gastroenteritis, Encephalitis, Tonsillitis, Otitis media etc.) mit 14% (33 Fälle) und die Sepsis mit 11% (25 Fälle).

Als Harnwegsinfekte wurden klinisch diagnostizierte Pyelonephritiden sowie bioptisch gesicherte interstitielle Nephritiden bezeichnet. Als Erreger fanden sich am häufigsten fanden sich bei diesen Infektionen Fäkalkeime wie E. coli und Streptokokkus faecium, gefolgt von nosokomialen Erregern mit z.B. Proteus- und Pseudomonas-Spezies.

Hautinfektionen waren vor allem auf Herpes zoster-Infektionen und Candidamykosen zurückzuführen. Hautinfektionen machten 12% (29 Fälle) der Erkrankungen aus, Wundinfektionen waren mit 5% (13 Fälle) seltener.

Unter den Pneumonien waren bakterielle CAP (Community aquired pneumonias) an erster Stelle zu finden, meist ausgelöst durch Pneumokokken.

Die Hepatitiden waren im wesentlichen durch Hepatitis-B und –C Viren ausgelöst. Hier traten im Gesamtkollektiv 12 Fälle auf.

Zudem wurden in 12 Fällen lebensbedrohliche Pilzinfektionen erfasst.

a) CMV-Risiko, CMV-Infektionen und Zusammenhang mit dem Transplantatüberleben

Der CMV-Serostatus wurde grundsätzlich durch den Nachweis von CMV-IgG im Serum der Patienten vor Transplantation bestimmt. Es zeigte sich, dass 210 Spender einen negativen CMV-Immunistatus (37,5%) aufwiesen, 291 Spender (51,8%) waren CMV-positiv. Bei 59 (10,5%) Spendern wurde die Bestimmung nicht durchgeführt.

Im Vergleich dazu waren 203 der Empfänger (36,2%) CMV-IgG negativ, 334 (59,5%) positiv, bei 23 Patienten (5,2%) konnte das Ergebnis der Bestimmung nicht mehr nachverfolgt werden.

In der folgenden Tabelle 3 werden die einzelnen Verteilungen in Form einer Kreuztabelle nochmals aufgeführt. Demnach erhielten 101 seronegative Organempfänger (entsprechend 18,0% der Gesamtpopulation) ein CMV-positives Organ, damit gehörten sie zur CMV-Hochrisikogruppe.

Von 561 erfassten Patienten wurde bei 18,5% (n=104) ein CMV-Infekt beobachtet, 6,4% (entsprechend 36 Fällen) zeigten klinische Zeichen einer CMV-Erkrankung.

	Rec CMV-IgG neg	Rec CMV-IgG pos	Rec CMV unbek.	<i>Gesamt</i>
Don CMV-IgG neg	87	119	4	<i>210</i>
Don CMV-IgG pos	101	184	6	<i>291</i>
Don CMV unbek.	15	31	13	<i>59</i>
<i>Gesamt</i>	<i>203</i>	<i>334</i>	<i>23</i>	<i>561</i>

Tabelle 3: Kreuztabelle zum CMV-Serostatus vor Transplantation, Spender (Don) und Empfänger (Rec); CMV-Hochrisikogruppe markiert

Im Chi-Quadrat-Test fand sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines CMV-Infektes und einer akuten, steroidsensiblen Rejektion ( $p=0,492$ ), gleiches gilt für eine inzidente CMV-Erkrankung und steroidsensible Abstoßungen ( $p=0,396$ ). CMV-Infekte und akute, steroidresistente Abstoßungen korrelierten nicht ( $p=0,419$ ), allerdings fand sich für die CMV-Erkrankung und die steroidresistente Abstoßung mit  $p=0,009$  eine signifikante Korrelation. Eine bioptisch gesicherte chronische Allograft-Nephropatie war signifikant ( $p=0,029$ ) mit einem CMV-Infekt korreliert, für CMV-Erkrankungen ergab sich dagegen mit einem  $p=0,171$  kein signifikanter Zusammenhang mit der CAN. Während sich kein Zusammenhang zwischen banalen CMV-Infekten sowohl mit dem Patienten- ( $p=0,55$ ) als auch mit dem Transplantatüberleben ( $p=0,52$ ) fand, hatten Patienten, die an einer CMV-Erkrankung litten, ein signifikant schlechteres Patienten-Überleben ( $p=0,004$ ) sowie Transplantatüberleben ( $p=0,011$ ), wie die folgenden Abbildungen 18 und 19 graphisch aufzeigen.

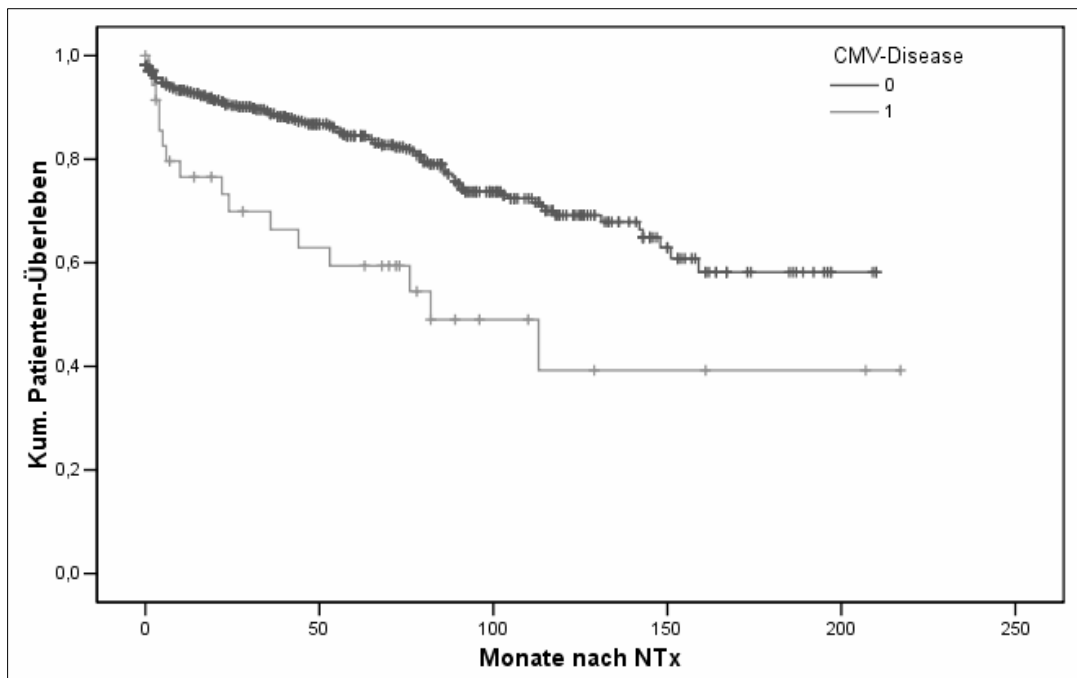


Abbildung 18: Patientenüberleben in Abhängigkeit vom Auftreten einer CMV-Erkrankung,  $p=0,004$  im log-rank-Test

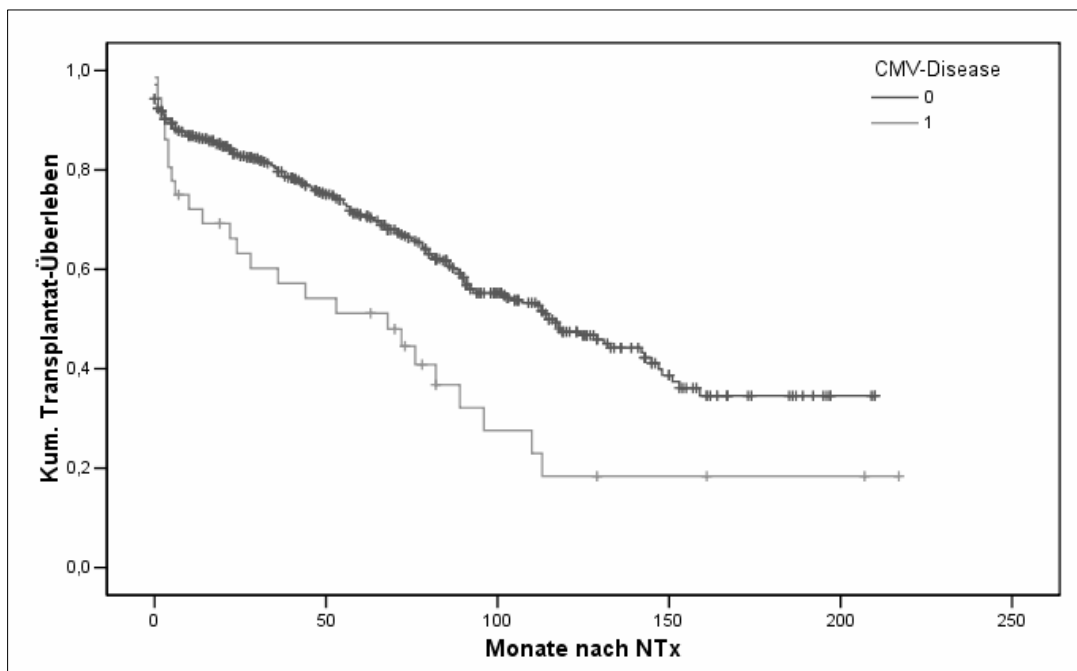


Abbildung 19: Transplantatüberleben in Abhängigkeit vom Auftreten einer CMV-Erkrankung,  $p=0,011$  im log-rank-Test

## b) Nosokomiale Infektionen

Im Zeitraum der Erfassung erkrankten 80 Patienten (14,5 %) mindestens einmal an einer nosokomialen Infektion.

Dabei waren nosokomiale Infektionen hochsignifikant mit dem Auftreten von steroidsensiblen akuten Abstoßungen korreliert ( $p=0,001$ ). Für die steroidresistente Form der akuten Abstoßung und nosokomiale Infektionen fand sich mit  $p=0,414$  kein statistischer Zusammenhang. Für die chronische Allograft-Nephropathie fand sich mit  $p=0,847$  kein signifikanter Zusammenhang mit nosokomialen Infektionen.

## 4.11 Malignome

Bei 55 Patienten (10,2%) wurde im Verlauf nach Transplantation ein Malignom beobachtet, 14 Patienten verstarben an den Folgen der malignen Erkrankung (11,6% von insgesamt 122 verstorbenen Patienten), was einer Mortalität von 25,5 % entspricht.

Am häufigsten fanden sich Hauttumoren (32,7%, davon 16,4% Spinaliome (Spin), 12,7% Basaliome (Basal) und 3,6% maligne Melanome (MM)). Danach folgten Lymphome mit 16,4% (9 Fälle). Drei dieser Patienten hatten eine Induktionstherapie erhalten, hierbei wurde in 2 Fällen der polyklonale Antikörper ATG, in einem Fall Simulect angewendet, die mit OKT3 behandelte Patienten entwickelten im Zeitraum der Datenerfassung kein Lymphom. Nierenzellkarzinome (NCC) fanden sich in 14,5% (8 Fälle) der Malignome, Bronchialcarcinome (BC) in 10,9% und Prostata-Carcinome (PCa) in 9,0%.

Weiterhin traten in 2 Fällen maligne Ovarialtumoren (3,6%, OvCa) sowie je ein Fall eines Magen-, Kolon-, Pankreas-, Pharynx-, Hoden- und ZNS-Tumors (je 1,8%, subsummiert unter „Andere“) auf.

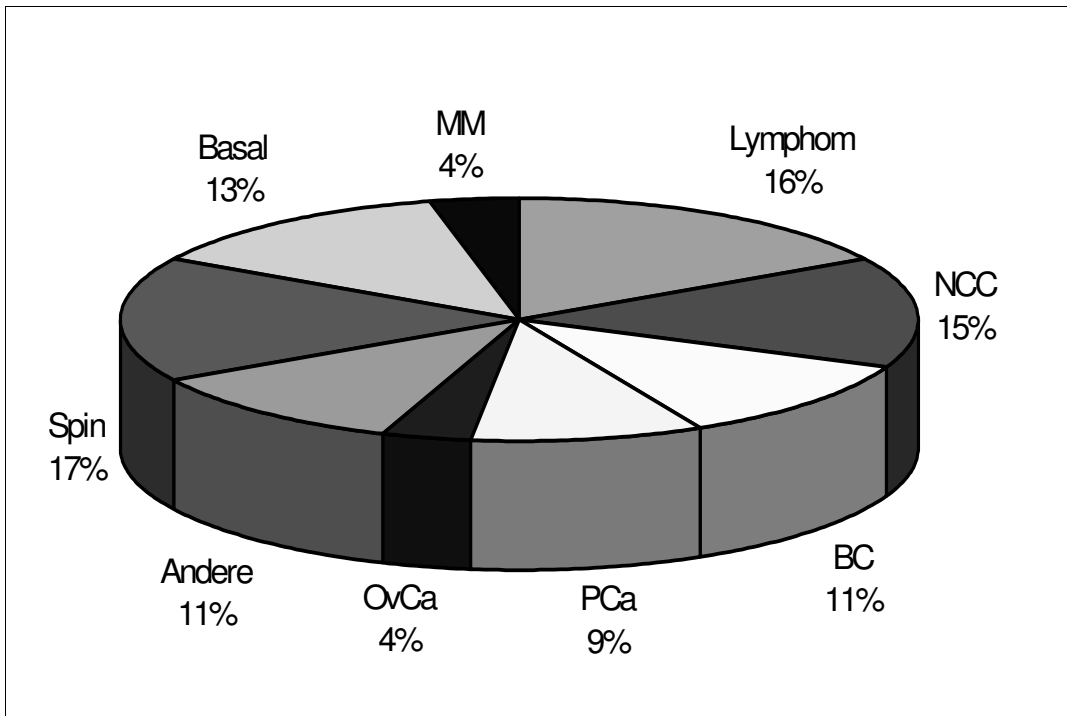


Abbildung 20: Malignominzidenzen nach Nierentransplantation, Anteil von Malignomarten am gesamten Auftreten.



## 5. Diskussion

### 5.1 Patienten und Transplantatüberleben

Nach internationalen Richtlinien ist es üblich, Transplantationsergebnisse einzelner nationaler Zentren mit den größeren Datenmengen internationaler Multicenter-Register zu vergleichen. Sicherlich muss im Hinblick auf die Aussagekraft der Daten auch die Anzahl der Transplantationen und die regionale Prävalenz von Risikofaktoren beachtet werden. Würzburg ist mit 614 im erfassten Zeitraum durchgeführten Transplantationen ein bedeutendes nationales Transplantationszentrum in Deutschland. Über die Jahre konnte die Zahl der Transplantationen relativ konstant gehalten werden, in den letzten Jahren vor allem auch durch den vermehrten Einsatz von Lebendnierenspenden.

In Würzburg findet sich ein Gesamt-Transplantatüberleben von 85,7% im ersten Jahr, 69,6% nach fünf und 45% nach zehn Jahren, wobei in diese Zahlen alle Transplantate aus dem gesamten Erfassungszeitraum einfließen, also auch die frühen Risikotransplantationen unter gänzlich anders gearteter Immunsuppression in den 80er Jahren.

Eine Aufschlüsselung nach Zeiträumen zeigt ein genaueres Bild. Für den Zeitraum von 1984-89 ergibt sich ein Kurzzeit-Überleben von etwa 77% nach einem Jahr, mit einem signifikanten Anstieg um mehr als 10% auf über 90% Transplantatüberleben nach dem ersten Jahr ab 1995. Internationale Datenbanken liefern sehr ähnliche Ergebnisse. Eine von Hariharan durchgeführte Analyse der UNOS Daten von über 93.000 Nierentransplantationen von 1988-1996 ergab für postmortale Nierenspenden im Jahr 1996 ein Transplantatüberleben von 87,7% nach dem ersten Jahr (85) im Vergleich zu einem Überleben von 75,7% im Jahre 1988 und damit einen deutlichen, den Würzburger Daten ähnlichen Anstieg um 12%. Magee gibt das derzeitige (2004) durchschnittliche Kurzzeitüberleben der Transplantatnieren amerikanischer Patienten mit 88% nach einem Jahr an (Würzburg 2000-2004: 85,7%) (68). Die Collaborative Transplant Study Group liefert mit einem

Kurzzeitüberleben von 89% nach einem Jahr (Kohorte 1996-2003) und einem Anstieg von 13,8% im Vergleich zu der Kohorte 1985-1990 (75,3%) ähnliche Daten (106).

Das Langzeittransplantatüberleben der Würzburger Patienten verbesserte sich von 58,6% nach fünf Jahren (1984-89) auf 81,1% in den Jahren 1995-1999 und von 33% nach zehn Jahren (1984-1989) auf 68,5% zwischen 1995-1999 (+35,5%). Im Vergleich hierzu ergeben die UNOS Daten von 1995-2002 (105) ein Transplantatüberleben von 65,5% fünf Jahre nach Transplantation, die CTS Daten sind mit 75,2% nach fünf Jahren (1996-2003) etwas besser, die Steigerung gegenüber der früheren Kohorte 1985-1990 (61,8%) betrug hier +13,4% (105,106).

Für die Ära 2000-2004 ist das Langzeittransplantatüberleben aufgrund des zu kurzen Zeitraums nur eingeschränkt beurteilbar, jedoch scheint sich das Transplantatüberleben für 2000-2004 (etwa 72,6% nach fünf Jahren) auf einem geringeren Wert als in der Ära zuvor zu nivellieren.

Aus dem Vergleich der Würzburger Zahlen für das Transplantatüberleben mit den Zahlen supranationaler Datenbanken wie UNOS oder CTS ergibt sich also eine hochgradige Übereinstimmung, was für die erfolgreiche Orientierung des Würzburger Transplantationskonzepts an internationale Standards und Richtlinien spricht. Die Transplantatfunktion im ersten Jahr nach Transplantation ist in Würzburg wie auch international heute sehr zufrieden stellend, allerdings wird diese positive Entwicklung durch die unverändert eingeschränkte Langzeitfunktion der Transplantate im Verlauf getrübt.

Das Überleben der Nierenempfänger in Würzburg weist, ähnlich der Entwicklung bei den Organen, ebenfalls eine deutlich positive Entwicklung auf. In der Phase von 1984-89 beträgt es 96,2% nach einem Jahr und 91,4% nach fünf Jahren sowie 71,7% nach zehn Jahren, in der Phase von 1995-1999 liegt es bei 97,5% nach dem ersten Jahr, 95,4% nach dem fünften und mehr als 85% nach dem zehnten Jahr. Hier hat also eine Verbesserung der Überlebensquote um bis zu 10% stattgefunden. Dieser Unterschied ist allerdings aufgrund der zu geringen Patientenzahlen nicht statistisch signifikant.

Die Kohorte von 2000-2004 schneidet mit 95,4% nach einem Jahr und 93,3% nach zwei Jahren wieder tendenziell schlechter ab als die vorhergehende Kohorte von 1995-1999.

Studien aus den USA (105) und Kanada (101) ermitteln ähnliche Werte. In Kanada findet sich für 1998 ein Patientenüberleben von 91% nach einem Jahr und 80% nach fünf Jahren, der Anstieg von 1981 an betrug etwa 7%. Die UNOS-Daten von 1995-2004 sind mit 95,6% Kurzzeitüberleben der Patienten nach einem Jahr fast identisch, im Langzeitverlauf findet sich nach drei und fünf Jahren allerdings mit 90,8% und 85,1% ein deutlicherer Abfall als im hiesigen Zentrum. CTS zeigt für die Kohorte 2000-2003 ein Patientenüberleben von 95,6% (+2,8% im Vergleich zu 1985-87) nach dem ersten Jahr mit einem Abfall von 3,8% nach drei Jahren auf 91,8% (-5,6% nach drei Jahren auf 87,2% für die Kohorte 1985-87).

Insgesamt kann das Patientenüberleben nach Nierentransplantation in Würzburg heute als hervorragend bezeichnet werden, die Zahlen halten jedem internationalen Vergleich stand. Eine Analyse dieser internationalen Registries liefert für den Verlauf des Patientenüberlebens nahezu identische Daten oder sogar etwas schlechtere Ergebnisse.

Interessant ist die Tatsache, dass in Würzburg die Kohorte von 2000-2004 durch eine Tendenz zu einem schlechteren Patientenüberleben als 1995-1999 gekennzeichnet ist. Die gleiche Entwicklung lässt sich, wie oben erwähnt, auch für das Transplantatüberleben beobachten. Hier scheint sich der weltweit zu beobachtende Trend einer zunehmenden Verschiebung des Spenderalters hin zu älteren und mit einem höheren Risikoprofil behafteten Organen (92) auch in den Würzburger Ergebnissen abzubilden. Es ist zu beobachten, dass positive Effekte auf Haltbarkeit der Organe und Überleben der Empfänger durch bessere Immunsuppression und verbesserte Nachsorge zunehmend durch diese, die Langzeitfunktion und -Überleben negativ beeinflussenden Trends aufgehoben werden. Eine weitere Erklärung ist aber sicherlich auch in der Ausweitung der Indikation zur Nierentransplantation sowie in der unverändert ansteigenden Wartezeit zu sehen. Alle aufgeführten Trends führen dazu, dass zunehmend kränkere und ältere Patienten mit zunehmend schlechteren

Organen versorgt werden (sogenannte Ausweitung der Spenderkriterien). Hierbei ist ebenfalls die Todesursache der Spender anzuführen. Diese teilt sich auf zwei nahezu gleich große Gruppen auf, die Gruppe der an traumatischen Ursachen Verstorbenen (in der Gesamtheit der analysierten Transplantationen 43,9%) sowie die Gruppe der durch nichttraumatische Ursachen (z. Bsp. SAB, Apoplexe, intrakranielle Blutungen, Z.n. erfolgloser Reanimation) und andere Gefäßprozesse zu Tode gekommenen (53,1%), wobei der zeitliche Trend zuletzt in Richtung der letzteren weist. Die aktuellen UNOS-Daten zeigen im Vergleich eine schon deutlichere Umverteilung mit 59,6% an nichttraumatischen Ursachen verstorbenen und 38,4% durch Traumata umgekommenen Nierenspendern (105).

Somit ist zu erwarten, dass sich die exzellenten Transplantat- und Patientenüberlebensraten, die Ende der Neunziger erzielt wurden, in Zukunft zumindest unter der Verwendung der heutigen Techniken, nicht mehr erreichen lassen.

## **5.2 Grunderkrankungen der Transplantatempfänger**

In Würzburg sind Glomerulonephritiden mit etwa der Hälfte der Fälle die führende Ursache für eine nachfolgende Nierentransplantation. Auch urologische Ursachen bilden mit etwa 12% einen guten Teil der Grunderkrankungen. Die autosomal-dominante polyzystische Nierendegeneration zeigte sich mit etwa 11% als weitere wichtige, über die Jahre in der Häufigkeit konstant bleibende, Grunderkrankung.

Erstaunlich niedrig war die Rate an Patienten mit diabetischer Nephropathie, (insgesamt hier nur etwa 7%), in vielen Zentren macht diese Grunderkrankung heute schon einen Großteil aller Transplantationen notwendig. Eine Untersuchung von mehr als 11.00 Kanadiern mit terminaler Niereninsuffizienz, die von 1981 bis 1998 eine Nierentransplantation erhielten, zeigt eine ähnliche Verteilung (101). Die größte Gruppe der Grunderkrankungen mit in diesem Kollektiv etwa 34% machen ebenfalls die Glomerulonephritiden aus, die

ADPKD liegt bei 10%, ein Diabetes mellitus als Ursache der terminalen Niereninsuffizienz findet sich mit einer Häufigkeit von etwa 14%. Diese Untersuchung zeigte vor allem in den späten Neunziger Jahren einen Anstieg der Häufigkeit von Diabetes mellitus um 4% auf 18%, bei einem gleichzeitigen Abfall der Häufigkeit von Glomerulonephritiden und einem konstanten Anteil der ADPKD. Diese epidemische Entwicklung hin zu dem zunehmenden Auftreten eines Diabetes mellitus als Grunderkrankung, welche auch von anderen Autoren beschrieben wird (68), findet sich ebenfalls in Würzburg. Der Anteil der Diabetespatienten nahm in Würzburg von 3,8% in den Jahren 1990-1994 über knapp 5% zwischen 1995 bis 1999 auf über 15% in der Phase 2000 bis 2004 zu. Eine Erklärung hierfür könnte sein, dass seit wenigen Jahren verstärkt auch ältere und multimorbide Patienten transplantiert werden als früher, weiterhin weiß man, dass gerade Typ 2-Diabetespatienten von einer gelungenen Transplantation besonders profitieren.

### **5.3 Todesursachen der Empfänger**

In Würzburg, wie auch an anderen Transplantationszentren (17,18), sind kardiovaskuläre Ursachen der häufigste Grund für den Tod von Nierenempfängern. Wir finden eine Häufigkeit von 35%, internationale Studien lieferten Werte von 35%-55% (17,18,35). Man weiß heute, dass dies an mehreren Ursachen liegt, unter anderem beobachtet man nach Nierentransplantation häufig eine Hyperlipidämie, oft eine schwer einzustellende Hypertonie, dazu besteht eine deutlich verstärkte Gefäßkalzifikation durch die häufig sehr ausgedehnte Zeit unter urämischen Bedingungen. Immunsuppressiva wie Prednisolon, CsA und Tacrolimus wirken negativ auf das Gefäßsystem (17). In Würzburg konzentriert man sich darauf, die Rate an kardiovaskulären Ereignissen nach Nierentransplantation vor allem durch eine straffe Blutdruckeinstellung (mit Zielwerten unter 130/80 mmHg, bevorzugt unter Nutzung von ACE-Hemmern oder AT1-Rezeptorantagonisten) und durch eine Verbesserung des Lipidprofils mit Statinen zu senken.

Am zweithäufigsten sterben Patienten am hiesigen Zentrum an Infektionen (24% aller Todesfälle). Aktuelle internationale Werte schwanken hier um etwa

11-40%. Neuere Studien zeigen, dass der Tod an Infektionen in den letzten Jahrzehnten stark rückläufig ist und von den angeführten kardiovaskulären Ursachen verdrängt wurde (7,19,42). Gründe hierfür sind bessere, teils prophylaktisch eingesetzte Antibiotika und Virustatika (z.B. Cotrimazol, Valaciclovir), bessere Operationstechniken und vor allem die Einführung der „tailored immunosuppression“, welche eine Dosisersparung von infektionsfördernden Immunsuppressiva erlaubt. Dominierend sind in Würzburg Septikämien nach Harnwegsinfekten, bakterielle Pneumonien sowie die gefährlichen Spielarten der CMV-Disease, die CMV-Pneumonie und -Sepsis. Malignome machen mit 11,6% die dritte häufige Todesursache aus, gefolgt von der Gruppe mit „anderen“, bekannten Todesursachen wie Selbstmorde und Unfälle, Schlaganfälle und Hirnblutungen (7,4%). Bei 22,3% der Patienten konnte die Todesursache nicht ermittelt werden, ein sehr hoher Wert im internationalen Vergleich (16,8%, 18), für den wohl auch die mangelnde Autopsie-Bereitschaft der Patienten und ihrer Angehörigen in Deutschland verantwortlich ist. Insgesamt liegen die Würzburger Zahlen damit im internationalen Trend (18,19).

## **5.4 Infektionen**

### **a) Nosokomiale Infektion und Abstoßung**

Infektionen sind nicht nur eine bedeutende Todesursache, sondern auch ein bedeutende Ursache oder Komplikation von akuter Rejektionen und deren Therapie (18). Besonders gefürchtet sind nosokomiale Infektionen, da hier Erreger mit häufig oft breiten Resistenzen auf geschwächte und immunsupprimierte Patienten treffen.

Nosokomiale Infektionen innerhalb des Würzburger Patientenguts sind mit  $p=0.0001$  hochsignifikant mit der akuten, steroidsensiblen Form der Rejektion korreliert. Dies deutet darauf hin, wie stark die Infektabwehr durch die eher unspezifisch wirkenden Steroide beeinträchtigt wird. Für die steroidresistente Form der akuten Rejektion und die CAN lässt sich dem entgegen kein statistisch signifikanter Zusammenhang nachweisen. Dieses Ergebnis deckt

sich mit internationalen Studien. Bilal beschreibt in einer Vergleichsstudie an Patienten mit oder ohne akute Abstoßung in den ersten sechs Monaten nach Transplantation, dass bei den Patienten mit akuter Rejektion und konsekutiver Hochdosis-Corticoidtherapie ein signifikanter Anstieg an Infektionen auf 71% im Vergleich zur nicht betroffenen Kohorte mit 51% zu finden war. Zusätzliches Hinzufügen einer erweiterten Abstoßungstherapie mit den Antikörperpräparaten OKT3 oder ATG zu der Kortikoid-Stoßtherapie erhöhte die Inzidenz an Infektionen signifikant auf 86% (108).

b) CMV und Transplantatüberleben

Sagedal et al. beschreiben in einer neueren, von 1994 bis 1997 durchgeführten prospektiven Studie an 471 transplantierten Patienten, dass sowohl CMV-Infekte als auch CMV-Erkrankungen signifikant das Transplantatüberleben reduzieren. Dieser Zusammenhang gilt allerdings nur, wenn der Tod eines Patienten ebenfalls als Transplantatverlust erfasst wird (nicht bei „death-censored graft loss“). Die gleiche Studie identifiziert CMV-Infekt und -Disease als unabhängige Risikofaktoren für das Patientenüberleben nach den ersten 100 Tagen nach Transplantation.

c) CMV und Rejektion

Die meisten internationale Studien haben ergeben, bei allerdings stark unterschiedlichen und teilweise kontroversen Einzelergebnissen, dass ein Zusammenhang zwischen CMV und allen Formen der akuten Abstoßung besteht. So postulierten zum Beispiel Sagedal et al. in einer 2002 publizierten Studie über die Auswirkungen des Cytomegalievirus auf die akute Rejektion, dass sowohl CMV-Infekt wie auch CMV-Disease unabhängige Risikofaktoren für die akute, steroidresistente wie auch steroidsensible klinische Abstoßung seien (32).

Einen signifikanten statistischen Zusammenhang zwischen CMV-Infekt oder CMV-Disease und akuter, steroidsensibler Abstoßung ergibt sich aus den

Würzburger Daten nicht, jedoch finden wir für unser Zentrum die CMV-Disease statistisch signifikant korreliert mit der akuten, steroidresistenten Abstoßung und die CMV-Infektion mit der CAN.

Dies entspricht den Erkenntnissen aus anderen Studien, denn auch für die CAN wird von manchen Gruppen heute ein Zusammenhang mit CMV-Infektionen angenommen. Sola et al beschreiben 2003 in einer prospektiven Studie an 259 Patienten, dass die Präsenz von CMV-Infekten oder CMV-Disease signifikant mit CAN korreliert ist ( $p=0.009$ ), auch für akute Abstoßungskrisen fand man diesen Zusammenhang ( $p<0.05$ ). Zudem war das Kreatinin bei von CMV betroffenen Patienten signifikant erhöht im Vergleich zur Kontrollgruppe. Allerdings konnte er in der univariaten Analyse nur die CMV-Disease als unabhängigen Risikofaktor nachweisen, für einen CMV-Infekt bestand nur eine Tendenz, aber keine statistische Signifikanz. Sola führt dies darauf zurück, dass bei der CMV-Disease im allgemeinen eine höhere Viruslast und ein schnellerer Anstieg derselben zu verzeichnen ist als bei einer CMV-Infektion, die Viruslast könnte also der bessere Parameter für die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von CAN sein als das Vorliegen von CMV-Infekt oder Disease (31).

## **5.5 Malignome**

Insgesamt sind Malignome nach Transplantation deutlich häufiger als bei Hämodialyse-Patienten oder in der Normalpopulation, in allen Studien finden sich für Plattenepithelzellcarcinome, Kaposi-Sarkome, Non-Hodgkin-Lymphome und Nierentumoren ein 1-9x erhöhtes Risiko. Andere Tumorarten sind nicht signifikant häufiger bzw. die Studienlage ist hier nicht eindeutig (16,4,5,6).

Die hiesige Inzidenz von Malignomen post transplantationem von knapp 10% entspricht dem internationalen Standard (4-18%), beispielsweise fanden sich in einer zwischen 1958 und 2000 an 760 Patienten durchgeführten (2) Studie am Victoria Hospital von Montreal eine Tumor- Inzidenz von 12,2%. In einer anderen, an der University of Michigan durchgeführten retrospektiven Analyse von über 18.000 verstorbenen Nierenempfängern beschrieb man eine Inzidenz von 9,8% (18) .



Hauttumoren, und unter diesen die Plattenepithelzellcarcinome mit etwa 16%, bilden in Würzburg mit 32,6% die größte Gruppe der Neoplasien, hierbei handelt es sich um ein in vielen internationalen Studien gesehenes Phänomen. Die Basisimmunsuppression mit CsA oder Tac ist ein deutlicher Risikofaktor mit einer bis zu 11x höheren Rate an Lymphomen als in der nicht-immunsupprimierten Normalpopulation (16), dementsprechend findet sich in Würzburg eine Inzidenz von Lymphomen mit 1,6%. Dies entspricht in anderen Studien gefundenen Werten (16). Die Häufigkeit von Lymphomen unter allen gefundenen Malignomen war dabei mit 16,3% im Bereich der Häufigkeit von Lymphomen in der Tumorstatistik an anderen Transplantationszentren von 11%-16% (3-5).

Drei Lymphome entwickelten sich bei Nierenempfängern nach Induktionstherapie, davon zwei nach ATG (1,6% der Patienten mit ATG-Induktion) sowie eines nach Simulect-Induktion (0,8%). In Studien wurde nachgewiesen, dass die antikörpervermittelte Induktion nach der Transplantation vor allem im ersten Jahr nach Transplantation mit einer vermehrten Wahrscheinlichkeit des Auftretens von malignen Lymphomen einhergeht (16), die niedrigen, unserer Studie zugrunde liegenden Fallzahlen mit insgesamt neun Lymphomen über einen langen Zeitraum der Erfassung können in dieser Frage allerdings nicht Basis einer verlässlichen statistischen Aussage sein, sondern nur eine Tendenz aufzeigen.

Bei all diesen Vergleichen müssen allerdings immer die zu Grunde liegenden Populationen berücksichtigt werden, um nicht einem Selektions-Bias zu erliegen. So ist die Inzidenz an kutanen Karzinomen in den Ländern der Südhalbkugel, insbesondere aber in Australien und Neuseeland, um ein Vielfaches höher als in den europäischen oder nordamerikanischen Kollektiven. Weiterhin unterscheiden sich häufig die verwendeten immunsuppressiven Schemata, so kommen in Nordamerika zum Beispiel wesentlich häufiger Induktionstherapien zum Einsatz als in Europa.

Die Mortalität der Patienten mit zuvor diagnostiziertem Malignom lag bei 25,5% im Erfassungszeitraum. Dieser Wert erscheint außergewöhnlich gering, er beträgt bis zu 50% in internationalen Studien (2). Gründe hierfür könnten der

Einschluss kutaner Neoplasien mit deutlich besserem Outcome in unserer Kohorte sein, weiterhin die frühzeitige Erfassung auftretender Malignome durch die in Würzburg praktizierte engmaschige Betreuung mit dadurch bedingter verbesserter Überlebenswahrscheinlichkeit.

## **5.6 Immunsuppression**

Die in Würzburg eingesetzten immunsuppressiven Schemata entsprechen internationalen Standards. Heutzutage kommt zu einem Basisregime aus einem Kalzineurininhibitor, Prednisolon, und MMF im Sinne der „tailored immunosuppression“ noch eine Induktionstherapie mit Basiliximab hinzu. In unserer Auswertung verglichen wir Tacrolimus und Cyclosporin als standardmäßig in Würzburg eingesetzte CN-Inhibitoren sowie die beiden Antiproliferativa AZA und MMF.

Für Tacrolimus konnte im Würzburger Patientengut gegenüber Cyclosporin kein Transplantat-Überlebensvorteil nachgewiesen werden ( $p=0,153$ ). Die internationale Studienlage ist hier uneinheitlich, eine UNOS-Studie aus dem Jahr 2003 ergab ein signifikant besseres Transplantatüberleben unter Tacrolimus gegenüber Cyclosporin nach 1, 3 und 5 Jahren (95), was auch in anderen Untersuchungen beschrieben wurde (71). Weitere Studien zeigten dagegen keine signifikante Überlegenheit von Tacrolimus oder sogar ein schlechteres Abschneiden (96).

Für Würzburger Patienten, die MMF erhielten, findet sich ein langfristiger, statistisch signifikanter Überlebensvorteil des Transplantats gegenüber der Gabe von Azathioprin oder der Therapie ohne Calcineurininhibitor ( $p=0,0001$ ). Diese Tendenz deutet sich auch in internationalen Untersuchungen an. Drei randomisierte, verblindete und prospektive Studien in Europa, den USA und Trikontinental, die MMF und AZA oder Placebo verglichen (72), zeigten eine signifikante Abnahme von akuten Rejektionen und CAN unter Immunsuppression mit MMF. Allerdings fand sich nur in der europäischen Studie (97) eine signifikante Verbesserung der Transplantatüberlebenszeit nach drei Jahren, die beiden anderen Studien konnten einen solchen Effekt nicht

nachweisen (98,99). Auch Ojo et al. berichten von einem signifikanten Überlebensvorteil der Transplantate unter Immunsuppression mit MMF nach vier Jahren (73), Offermann findet in einer retrospektiven Analyse von 2003 eine (nicht signifikante) Tendenz zu einem besseren Überleben nach fünf Jahren (100).

## **5.7 Akute Rejektionen und chronische Allograft-Nephropathie**

Für die Inzidenz akuter Abstoßungen findet man in der Literatur stark schwankende Angaben. Einig sind sich die Autoren darüber, dass mit der Einführung neuer Immunsuppressiva wie MMF und der Induktionstherapie ein starker Abfall der Inzidenz akuter Abstoßungen zu beobachten war. DasUSRDS zeigt für 2002 einen Rückgang der Inzidenz in den ersten sechs Monaten auf unter 20% (102), auch multizentrische Studien belegen einen Rückgang des Auftretens akuter Abstoßungen von ehemals 40% auf 20% (67). In Würzburg findet sich in absoluter Übereinstimmung mit diesen Zahlen für die jüngste Kohorte von 2000-2004 eine Inzidenz akuter Abstoßungen von 20,9% (steroidsensibel 13,9%, steroidresistent 7,2%). Im Vergleich mit der Inzidenz am Beginn der Datenerhebung 1984-1989, die etwa 48% betrug, ist das ein Rückgang um 27%.

Weiterhin sind mehrfache akute Abstoßungen ein deutlich signifikanter Risikofaktor für das Transplantatüberleben, wobei die Anzahl der beobachteten Mehrfachabstoßungen bis heute stark zurückgeht. Für das Würzburger Zentrum kann eine statistisch signifikante Reduktion der Transplantatfunktion schon nach einer einzigen akuten, steroid-resistenten Abstoßung beobachtet werden. Für die größere Gruppe der steroid-sensiblen akuten Abstoßungen ergibt sich dieser Zusammenhang nach drei bis vier Abstoßungen.

Der Zusammenhang einer hohen Inzidenz an akuten Abstoßungen mit einer Reduktion des Transplantatüberlebens im ersten Jahr nach Transplantation ist durch die Verringerung akuter Abstoßungskrisen durch neue Immunsuppressiva und der damit einhergehenden besseren Kurzzeittransplantatfunktion klarer geworden (85).

Die Gesamt-Inzidenz der CAN in Würzburg beträgt 17% bei einer Häufigkeit von 31% in der ersten Kohorte 1984-1989 und 6,5% in der jüngsten Kohorte 2000-2004. Dieser zuletzt ungewöhnlich niedrige Wert erklärt sich durch das noch jungen Alter der Transplantate sowie durch die Tatsache, dass nur ein Bruchteil aller klinisch diagnostizierten CAN in Würzburg durch eine Nierenpunktion diagnostisch bestätigt werden. Hier könnte nur ein systematisches Biopsieprotokoll nach bestimmten Zeitabschnitten Klarheit über die wirkliche Inzidenz und Prävalenz schaffen. Internationale Daten geben die Prävalenz der CAN mit 10-80% an, je nach Dauer des Follow-Up, wobei auch hier von einer großen Dunkelziffer ausgegangen wird (81,85).

Bei Vorliegen einer CAN ergibt sich eine signifikante Reduktion des Transplantatüberlebens ( $p=0,00001$ ) im Vergleich zu Würzburger Nierenempfängern ohne CAN. Dies bedeutet, dass nach einem Jahr 90% der von CAN betroffenen Nieren noch funktionieren, nach fünf Jahren 55,5% und nach 10 Jahren weniger als 17,2%; nach fünfzehn Jahren fiel die Überlebensrate auf unter 7%. Im Vergleich mit nicht von CAN betroffenen Transplantaten bedeutet dies eine Verringerung der Transplantatlebenserwartung um 2% nach zwei Jahren, um 14% nach fünf und 28% nach zehn Jahren sowie 26% nach 15 Jahren. Internationale Arbeiten bestätigen dieses Ergebnis (81). Die CAN ist heute als der entscheidende und leider bis heute nicht suffizient therapierbare Risikofaktor für die Langzeittransplantatfunktion bekannt.

Ein Zusammenhang von CAN und akuten Abstoßungen wird von mehreren Autoren beschrieben (66,85), andere bestreiten diesen jedoch mit dem Hinweis, dass die gewaltige Reduktion der Inzidenz akuter Abstoßung nicht mit einer Reduktion der CAN einhergeht.

Die Analyse im Kruskal-Wallis-Test ergibt für die Daten aus Würzburg mit  $p<0,0001$  einen signifikanten Zusammenhang der CAN und steroidsensiblen akuten Rejektionen. Für die chronische Allograft-Nephropathie und steroidresistente akute Rejektionen lässt sich dem entgegen kein signifikanter Zusammenhang nachweisen ( $p=0,061$ ).

## 6. Zusammenfassung

Im Vergleich zu den großen Datenbanken der Welt ist die Zahl der in dieser Arbeit erfassten Transplantationen zu gering, um allgemein gültige Aussagen insbesondere zur Therapie zu machen. Allerdings sind die erzielten Ergebnisse eine wertvolle Hilfe zur Optimierung der zentrumsspezifischen Therapie, zur Erkennung von zentrumsspezifischen Problemen sowie zur Einordnung der erzielten Ergebnisse in den internationalen Kontext.

Die wesentliche Erkenntnis ist, dass die Transplantationsergebnisse des Würzburger Nierentransplantationsprogramms denen internationaler Studien entsprechen, und zwar mit einer, in Anbetracht der kleinen Fallzahlen, erstaunlichen hohen Übereinstimmung. Hervorzuheben sind hier das Transplantat- und Patientenüberleben, die Inzidenz an akuten Abstoßungen, Malignomen und Infektionen, die Zahl und Verteilung der Grunderkrankungen in der Population und die positiven Ergebnisse der neueren Immunsuppressiva. Auch die festgestellten Trends bei Spenderalter, Empfängeralter, Grunderkrankungen und Wartezeiten entsprechen denen anderer europäischer und nordamerikanischer Zentren. Diese Daten weisen daraufhin, dass zunehmend höheres Alter der Organspenden und ebenfalls höheres Alter der Nierenempfänger entscheidende Problemfelder der kommenden Jahre sein werden. Hier gilt es, auch für das hiesige Transplantationsprogramm, andere, zielgenauere Strategien zu entwickeln, um dieser Trends Herr zu werden.

## Literaturverzeichnis:

1. Port FK, Wolfe RA, Mauger EA, Berling DP, Jiang K: Comparison of survival probabilities for dialysis versus cadaveric renal transplant recipients. *JAMA* 270: 1339-1343, 1993.
2. Tremblay F, Fernandes RN, Habbab F, Edwardes M, Loertscher R, Metterissan S: Malignancy after renal transplantation: incidence and role of type of immunosuppression. *Ann Surg Onc*, 9(8): 785-788, 2002.
3. Behrend M, Kolditz M, Kliem V, et al: Malignancies in patients under long-term immunosuppression after kidney transplantation. *Transplant Proc*. 29: 834-835, 1997.
4. Sheil AGR: Malignancy in organ transplantation recipients. *Transplant Proc* 28: 1162, 1996.
5. Penn I: Cancers in cyclosporin-treated vs azathioprine-treated patients. *Transplant Proc* 28: 876-878, 1996.
6. Haberal M, Karakayali H, Emiroglu R, Basaran Ö, Moray G, Bilgin N: Malignant tumors after renal transplantation. *Artific Organs* 26(9): 778-81, 2002
7. Silkensen JR: Long-Term complications in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 11: 582-588, 2000.
8. Penn I : Tumors after renal and cardiac transplantation. *Hematol Oncol Clin North Am* 7: 431-45, 1993
9. Barrett WI, First MR, Aron BS, Penn I: Clinical course of malignancies in renal transplant recipients. *Cancer* 72: 2186-9, 1993.
10. Braun WE: The immunobiology of different types of renal allograft rejection. *Contemp Iss Nephrol* 1: 45-96, 1989.
11. Braun WE: Renal Transplantation: Basic concepts and evolution of therapy. *J Clin Apheresis* 18: 141-152, 2003.
12. Cecka JM, Terasaki P: The UNOS scientific renal transplant registry. *Clin Transpl* 1-21, 1999.

13. Jofre R, Lopez-Gomez JM, Moreno F, Sanz-Guajardo D, Valderrabano F: Changes in quality of life after renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 32: 93-100, 1993.
14. Franke GH, Reimer J, Philipp T, Heemann U: Aspects of quality of life through end-stage renal disease. *Qual Life Res* 12: 103-115, 2003.
15. de Wit GA, Ramsteijn PG, de Charro FT : Economic evaluation of end stage renal disease treatment. *Health policy* 44: 215-232, 1998.
16. Opelz G, Döhler B: Lymphomas after solid organ transplantation: a collaborative transplant study report. *Am J Transplant* 4: 222-230, 2003.
17. Briggs: Causes of death after renal transplantation. *Neph Dial Transplant* 16: 1545-1549, 2001.
18. Fishman JA, Rubin RH: Infection in organ-transplant recipients. *New Engl J Med* 338: 1741-1751, 1998.
19. Ojo AO, Hanson, Wolfe, Leichtman, Agodoa, Port: Long-term graft survival in renal transplant recipients with graft function. *Kidn Int* 57: 307-313, 2000.
20. Jassal SV, Krahn MD, Naglie G, Zaltzman JS, Roscoe JM, Cole EH, Redelmeier DA: Kidney transplantation in the elderly: a decision analysis. *J Am Soc Nephrol* 14:187-196, 2003.
21. Panico M, Solomon M, Burrows L: Issues of informed consent and access to extended donor pool kidneys. *Transplant Proc* 29: 3667-3668, 1997.
22. Ting A, Terasaki PI: Lymphocyte-dependent antibody crossmatching for transplant patients. *Lancet* 1(7902): 304-306, 1975.
23. Thorogood J, Schreuder GM, Persijn GG, van Rood JJ: Organ sharing based on HLA matching saves dialysis years and patient lives. *Transplant Proc* 25: 3049-3050, 1993.

24. Opelz G, Mytilineos J, Scherer S, et al.: Analysis of HLA-DR matching in DNA-typed cadaver kidney transplants. *Transplantation* 55: 782-785, 1993.
25. Abramowicz D, Goldman M, De Pauw L, Vanherweghem JL, Kinnaert P, Vereerstraeten P: The long-term effects of prophylactic OKT3 monoclonal antibody in cadaver kidney transplantation -a single center, prospective, randomised study. *Transplantation* 54: 433-437, 1992.
26. Norman DJ, Kahana L, Stuart FP et al.: A randomised clinical trial of induction therapy with OKT3 in kidney transplantation. *Transplantation* 55: 44-50, 1993.
27. Thibaudin D, Alamartine E, de Filippis JP, Diab N, Laurent B, Berthoux F: Advantage of antithymocyte globulin induction in sensitized kidney recipients : A randomized prospective study comparing induction with and without antithymocyte globulin. *Nephrol Dial Transplant* 13: 711-715, 1998.
28. Lange H, Müller TF, Ebel H, et al.: Immediate and long-term results of ATG induction therapy for delayed graft function compared to conventional therapy for immediate graft function. *Transplant Int* 12: 2-9, 1999.
29. Kahan BD, Rajagopalan PR, Hall M for the US Simulect Renal Study group: Reduction of the occurrence of acute cellular rejection among renal allograft recipients treated with basiliximab, a chimeric anti-interleukin-2-receptor monoclonal antibody. *Transplantation* 67: 276-284, 1999.
30. Ekberg H, Bäckman L, Tufveson G, Tyden G, Nashan B, Vincenti F: Daclizumab prevents acute rejection and improves patient survival post transplantation: 1 year pooled analysis. *Transplant Int* 13: 151-159, 2000.
31. Sola R, Diaz JM, Guirado L, Ravella N, Vila L, Sainz Z, Gich I, Picazo M, Abreu E, Ortiz F, Alcaraz A: .Significance of cytomegalievirus infection in renal transplantation. *Transplant Proc* 2003,35:1753-1755



32. Sagedal S, Nordal KP, Hartmann A, Sund A, Scott H, Degree M, Foss A, Leivestad T, Osnes K, Fauchald P, Rollag H: The impact of cytomegalovirus infection and disease on rejection episodes in renal allograft recipients. *Am J Transplant* 2002;2:850-856
33. Ducloux D, Motte G, Challier B, Gibey R, Chalopin J-M: Serum total homocysteine and cardiovascular disease occurrence in chronic, stable renal transplant recipients: a prospective study. *J Am Soc Nephrol* 11: 134-137, 2000.
34. Raine AEG, Magreiter R, Brunner FP, et al: Report on management of renal failure in Europe, 1991. *Nephrol Dial Transplant* 7 [suppl2]: 7-35, 1992.
35. Douglas-Briggs J: Causes of death after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 16: 1545-1549, 2001.
36. Kasiske BL, Guijarro C, Massy ZA, Wiederkehr MR, Ma JZ: Cardiovascular disease after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 7: 158-165, 1996.
37. Hirsch JD, D'Allessandro AM, Sollinger HW, Knechtle SJ, Reed A, Klayoglu M, Belzer FO: Hyperlipidemia and transplantation: Etiologic factors and therapy. *J Am Soc Nephrol* 2: 238-242, 1992.
38. Kasiske BL: Risk factors for accelerated atherosclerosis in renal transplant recipients. *Am J Med* 84: 985-992, 1988.
39. Vathsala A, Weinberg RB, Schoenberg L et Al.: Lipid abnormalities in cyclosporine-prednisone-treated renal transplant recipients. *Transplantation* 48: 37, 1989.
40. Hricik DE, Bartucci MR, Mayer JT et al: The effects of steroid withdrawal on the lipoprotein profiles of cyclosporine-treated kidney and kidney-pancreas recipients. *Transplantation* 54: 868, 1992.
41. Meier-Kriesche HU, Baliga R, Kaplan B: Decreased renal function is a strong risk factor for cardiovascular death after renal transplantation. *Transplantation* 75: 1291, 2003.

42. Sia IG, Paya CV: Infectious complications following renal transplantation. *Surg Clin North Am* 78: 95-112, 1998.
43. Rubin RH, Fishman JA: Infection in the organ transplant recipient. In: *Transplantation*, edited by Ginns LC, Cosimi AB, Morris PJ, Malden Massachusetts, Blackwell Science 747-769, 1999.
44. Abott KC, Oliver JD, Hypolite I, Lepler LL, Kirk AD, Ko CW: Hospitalizations for bacterial septicemia after renal transplantation in the United States. *Am J Nephrol* 21:120-127, 2001.
45. Hibberd PL, Tolkoff-Rubi NE, Conti D, et al: Preemptive ganciclovir therapy to prevent cytomegalovirus disease in cytomegalovirus antibody-positive renal transplant recipients: A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 123: 18-26, 1995.
46. Basgoz N, Preiksaitis J: Post-transplant lymphoproliferative disorder. *Infect Dis Clin North Am* 9: 901-23, 1995.
47. Kasiske BL, Snyder J, Gilbertson D, Wang C: Cancer after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant* 4: 905-913, 2004.
48. Lutz J, Heeman U: Tumors after kidney transplantation. *Curr Opin Urol* 13(2): 105-109, 2003.
49. Hojo M, Morimoto T, Maluccio M, et al: Cyclosporine induces cancer progression by a cell-autonomous mechanism. *Nature* 397: 530-534, 1999.
50. Jensen M. Chromosome studies in patients treated with azathioprine. *Acta Med Scand* 182: 445-455, 1967.
51. Luan F, Hojo M, Maluccio M, et al: Rapamycin blocks tumor progression: unlinking immunosuppression from antitumor efficacy. *Transplantation* 73: 1565-1572, 2002.
52. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, et al: Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and

- recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 341: 1725-1730, 1999.
53. Laupacis A, Keown P, Pus N, et al: A study of the quality of life and cost-utility of renal transplantation. *Kidney Int* 50: 235-242, 1996.
  54. De Meester J, Persijn GG, Wujciak T, Opelz G, Vanrenterghem Y: The new Eurotransplant kidney allocation system. Report one year after transplantation. *Transplantation* 66: 1154-1159, 1998.
  55. Martin S, Connolly J, Parrot NR, Pearson RC, Johnson RW, Dyer PA: HLA-DR mismatching in cadaveric kidney transplantation minimized through organ sharing for 1000 consecutive transplants. *Transplant Proc* 25: 3047-48, 1993.
  56. Vella JP, O'Neill D, Atkins N, Donohoe JF, Walshe JJ: Sensitization to human leukocyte antigen before and after the introduction of erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant* 13: 2027-2032, 1998.
  57. Sienko J, Wisniewska M, Ostrowski M, Ciechanowski K, Safranow K: Impact of selected factors on early graft function in patients after renal transplantation. *Transplant Proc* 35: 2167-2169, 2003.
  58. Castro MCR, Araujo LMP, Nahas WC, Arap S, David-Neto E, Ianhez LE: Induction versus noninduction therapy in kidney transplantation: considering different PRA levels and different induction therapies. *Transplant Proc* 36: 874-876, 2004.
  59. Gleason RE, Murray JE: Report from kidney transplant registry: analysis of variables in the function of human kidney transplants. *Transplantation* 5: 343-359, 1967.
  60. Toma H: ABO-incompatible renal transplantation. *Urol Clin North America* 21: 299-310, 1994.
  61. Montgomery RA, Zachary AA, Racusen LC, Leffell MS, King KE, Burdick J, et al: Plasmapheresis and intravenous immune globulin provides effective rescue therapy for refractory humoral rejection and allows

- kidneys to be successfully transplanted into cross-match positive recipients. *Transplant* 70: 887-895, 2000.
62. Halloran PF: T-cell activation: Perspectives on immunosuppressive agents. *Transplantation Forum Report*, Millenium Medical Communications, 2002.
  63. Jordan ML, Naraghi R, Shapiro R, Smith D, Vivas CA, Scantlebury VP, Gritsch HA, McCauley J, Randhawa P, Demetris AJ, McMichael J, Fung JJ, Starzl TE: Tacrolimus for rescue of refractory renal allograft rejection. *Transplant Proc* 30: 1257-1260, 1998.
  64. Norman DJ, Barry JM, Bennet WM, et al: The use of OKT3 in cadaveric renal transplantation for rejection that is unresponsive to conventional anti-rejection therapy. *Am J Kidney Dis* 11: 90, 1988.
  65. Hesse UJ, Wienand P, Baldamus, Arns W: Preliminary results of prospective randomized trial of ALG vs OKT3 for steroid-resistant rejection after renal transplantation in the early post-operative period. *Transplant Proc* 22: 2273, 1990.
  66. Pascual M, Theruvat T, Kawai T, Tolhoff-Rubin N, Cosimi AB: Strategies to improve long-term outcomes after renal transplantation. *N Engl J Med* 346(8): 580-590, 2002.
  67. Speerschneider H, Heemann U, Stein G: Strategien der Immunsuppression nach Nierentransplantation. *Med Klin* 98: 140-145, 2003.
  68. Magee CC, Pascual M: Update in renal transplantation. *164(13): 1373-1388*, 2004.
  69. Hricik D: Steroid-free immunosuppression in kidney transplantation: An editorial overview. *Am J Transplant* 2: 19-24, 2002.
  70. Denton MD, Magee CC, Sayegh MH: Immunosuppressive strategies in transplantation. *Lancet* 353: 1083-1091, 1999.
  71. Vicenti F, Jensik SC, Filo RS, Miller J, Pirsch J: A long-term comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine in kidney transplantation:

- evidence for improved allograft survival at five years. *Transplantation* 73: 775-782, 2002.
72. Halloran P, Mathew T, Tomlanovich S, Groth C, Hooftman L, Barker C *for the international mycophenolate mofetil renal transplant study groups*: Mycophenolate mofetil in renal allograft recipients: a pooled efficiency analysis of three randomized, double-blind, clinical studies in prevention of rejection. *Transplantation* 63: 39-47, 1997.
  73. Ojo AO, Meier-Kriesche HU, Hanson JA, et al: Mycophenolate mofetil reduces late renal allograft loss independent of acute rejection. *Transplantation* 69: 2405-2409, 2000.
  74. Kahan BD: Efficiency of sirolimus compared with azathioprine for reduction of acute renal allograft rejection: a randomized multicenter study. *Lancet* 356: 194-202, 2000.
  75. Kaplan B, Meier-Kriesche HU: Death after graft loss: an important late study endpoint in kidney transplantation. *Am J Transplant* 2: 970-974, 2002.
  76. Abdulla KS, Haider N, May W: Cold ischemia and the reduced long-term survival of cadaveric renal allografts. *Kidney Int* 65: 713-718, 2004.
  77. Lebranchu Y, Halimi JM, Bock A, Chapman A, Dussol B, Fritsche L, Kliem V, Oppenheimer F, Pohanka E, Salvadori M, Soergel M, Tufveson G: Delayed graft function: risk factors, consequences and parameters affecting outcome-results from MOST, a multinational observational study. *Transplantation Proc* 37: 345-347, 2005.
  78. Colvin RB: The renal allograft biopsy. *Kidney Int* 50: 1069-1082, 1996.
  79. Weir MR, Anderson L, Fink JC et al.: A novel approach to the treatment of chronic allograft nephropathy. *Transplantation* 64: 1706-1710, 1997.
  80. Joosten SA, Sijpkens YWJ, van Kooten C, Leendert CP: Chronic rejection in renal transplantation. *Transplantation Reviews* 18(2): 86-95, 2004.

81. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL et al.: The natural history of chronic allograft nephropathy. *N Engl J Med* 349: 2326, 2003.
82. Lindholm A, Ohlman S, Albrechtsen D et al: The impact of acute rejection episodes on long-term graft function and outcome in 1347 primary renal transplants treated by 3 cyclosporine regimens. *Transplantation* 56: 307, 1993.
83. Libby P, Pober J: Chronic rejection. *Immunity* 14: 387-397, 2001.
84. Paul L: Chronic allograft nephropathy: An update. *Kidney Int* 56: 783-793, 1999.
85. Hariharan S, Johnson CP, Breshnahan BA, Taranto SE, McIntosh MJ, Ståblein D: Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996. *N Engl J Med* 342: 605-612, 2000.
86. Terasaki PI, Gjertson DW, Cecka JM, Takemoto S, Cho YW: Significance of the donor age effect on kidney transplants. *Clin Transpl* 11: 366-372, 1997.
87. Ruiz JC, Campistol JM, Grinyo JM, Mota A, Prats D, Gutierrez JA, Henriques AC, Pinto JR, Garcia J, Morales JM, Gomez JM, Arias M: Early cyclosporine A withdrawal in kidney-transplant recipients receiving Sirolimus prevents progression of chronic pathologic allograft lesions. *Transplantation* 78: 1312-1318, 2004.
88. Perico N, Cattaneo D, Sayegh MH, Remuzzi G: Delayed graft function in kidney transplantation. *Lancet* 364: 1814-1827, 2004.
89. Ojo AO, Wolfe RA, Held P, Port FK, Schmouder RL: Delayed graft function: risk factors and implications for renal allograft survival. *Transplantation* 63: 968-974, 1997.
90. Koning OHJ, Ploeg RJ, Van Bockel JH, et al: Risk factors for delayed graft function in cadaveric kidney transplantation. *Transplantation* 63: 1620-1628, 1997.

91. Mc Laren AJ, Jassem W, Gray DWR, Fuggle SV, Welsh KI, Morris PJ: Delayed graft function: risk factors and the relative effects of early function and acute rejection on long-term survival in cadaveric renal transplantation. *Clin Transplantation* 13: 266-272, 1999.
92. Kälble T, Lucan M, Nicita G, Sells R, Revilla FJB, Wiesel M: *Euro(???)* guidelines on renal transplantation. *Eur Urol* 47(2): 156-166, 2005.
93. Newstead CG: Recurrent disease in renal transplant. *Nephrol Dial Transplant* 18: vi68-74, 2003.
94. Seikaly MG: Recurrence of primary disease in children after renal transplantation: an evidence-based update. *Pediatr Transplantation* 8: 113-119, 2004.
95. Breshnahan A., Cherikh WS, Cheng Y, Siddiqi NA, Hariharan S: Short-term benefit of tacrolimus versus cyclosporine therapy after renal transplantation: an analysis of united network for organ sharing/organ procurement and transplantation network database. *Transplantation Reviews* 17(4):s57, 2003.
96. Bunnapradist S, Takemoto SK: Graft survival after living donor renal transplantation: a comparison between tacrolimus and cyclosporine microemulsion with mycophenolate mofetil and steroids. *Transplantation Reviews* 17(4):55-56, 2003.
97. European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group: Mycophenolate mofetil in renal transplantation: 3-year results from the placebo controlled trial. *Transplantation* 68:391-396, 1999.
98. US Renal Transplant Mycophenolate Mofetil Study Group: Mycophenolate mofetil in cadaveric renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 34:296, 1999.
99. The Tricontinental Mycophenolate Mofetil Renal Transplantation Study Group: A blinded, randomized clinical trial of mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in cadaveric renal transplantation. *Transplantation* 61:1029, 1996.

100. Offermann G: Five-year results of renal transplantation on immunosuppressive triple therapy with mycophenolate mofetil. *Clin Transplant* 17:43-46, 2003.
101. Schaubel DE, Jeffery JR, Mao Y, Semenciw R, Yeates K, Fenton SSA : Trends in mortality and graft failure for renal transplant patients. *CMAJ* 167(2):137-142, 2002.
102. Opelz G, Döhler B, Ruthenstroth A: Cytomegalovirus prophylaxis and graft outcome in solid organ transplantation: a collaborative transplant study report. *Am J Transplantation* 4:928-936, 2004.
103. Groth CG, Backman L, Morales JM, et al: Sirolimus(Rapamycin)-based therapy in human renal transplantation: similar efficacy and different toxicity compared with cyclosporine. *Transplantation* 67:1036, 1999.
104. Kahan BD, Podbielski J, Napoli KL, et al: Immunosuppressive effects and safety of a sirolimus / cyclosporine combination regimen for renal transplantation. *Transplantation* 66:1040, 1998.
105. Organ Procurement and Transplantation Network: Kaplan-Meier patient and transplant survival rates based on OPTN data of August 5, 2005. OPTN Website, 2005.
106. CTS Collaborative Transplant Study: Graphs of kidney transplant graft and patient survival based on CTS data of august 5, 2005. CTS Website, 2005.
107. Jardine AG: Pretransplant management of end-stage renal disease patients to minimize posttransplant risk. *Transplantation* 2000, 70:46.
108. Bilal J, Nicholls K, Becker GJ, Walker RG: Impact of acute rejection therapy on infections and malignancies in renal transplantat patients. *Transplantation* 68, 1597-1603, 1999.



## Danksagung

Ich danke Herrn Dr. Kai Lopau für die geduldige Betreuung und Beratung über fast drei lange Jahre; für die Hilfe bei Statistik und Form und vor allem für die vielen langen Stunden der Dateneingabe und Auswertung während der Arbeit und in der Freizeit.

Ich danke Frau E. Meßmer für die Erfassung und Organisation der Patientenakten und für die langwierige und anstrengende Eingabe der Daten in die Transplantations-Datenbank.

Mein Dank gilt weiterhin Professor Dr. E. Heidbreder für die Korrektur und Betreuung der Arbeit.

Außerdem danke ich Professor Dr. Bahner und den Mitarbeitern des KFH- Zentrums Würzburg für die freundliche Überlassung eines Arbeitsraums und der dortigen Patientenakten.

Ich danke natürlich auch den Patienten des Nierentransplantations-Zentrums der Universitätsklinik, ohne deren regelmäßige Teilnahme an ambulanten Untersuchungen diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Kassel, den 15.05.2006

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'W. Ent', written in a cursive style.

# Lebenslauf

## Persönliche Daten

Wolfram Euteneuer  
Josef-Schneider-Str.9  
97080 Würzburg  
Telefon: 0931/2994717 oder 01624756421  
E-Mail: [euti@surfeu.de](mailto:euti@surfeu.de)  
Geburtsort/-Datum: Kassel, 04.10.1978  
Nationalität: Deutsch

## Schule

1985-1995                      Wilhelmsgymnasium (Kassel)  
1996 - 1998                   Jakob-Grimm-Schule (Oberstufenschule Kassel)  
Juni 1998                      Abitur, Gesamtnote 1,2

## Theoretische Ausbildung

Juni 1990 - Sept. 1999           Zivildienst beim ASB-Kassel, Ausbildung zum  
Rettungssanitäter  
Oktober 1999                    Aufnahme des Studiums der Humanmedizin an der  
Maximiliansuniversität Würzburg  
August 2001                      Physikum, Gesamtnote 1,6  
Mai 2002                         Beginn der Dissertation : Die Nierentransplantation an  
der Universität Würzburg von 1984-2004  
August 2002                      1.Staatsexamen, Note 2  
August 2004                      2. Staatsexamen, Gesamtnote 1,6  
18. November 2005              3. Staatsexamen, Note 2  
21. November 2005              Erteilung der Approbation als Arzt

## **Praktische Ausbildung**

1997	Pflegehelferausbildung
1998-1999	Ausbildung zum Rettungssanitäter beim ASB Kassel
2001	Famulatur in der Chirurgie der Ludwig-Bollmann-Stiftung Nienburg
2002	Famulatur in der tropenmedizinischen Abteilung des Kaiser-Franz-Josef-Spitals in Wien
Februar 2003	Famulatur im psychiatrischen Krankenhaus Ludwig-Noll in Kassel
2004	Praxisfamulatur in Allgemeinmedizin, Praxis Dr. Hecht, Nienburg an der Weser
September 2003	Famulatur in der Abteilung für Innere Medizin in Bantry, Irland
2004	1.PJ-Tertial in der Neurologischen Klinik der Universität Würzburg (OA Prof. Rieckmann)
2005	2. PJ-Tertial in der kardiologischen Abteilung der Universität Dundee, Schottland und in der pneumologischen Abteilung der Universität Würzburg 3. PJ-Tertial in der chirurgischen Klinik der Universität Würzburg
01.12.2006	Antritt einer Stelle als Assistenzarzt in der Neurologischen Abteilung des Klinikums Kassel

## **Zusätzliche Kenntnisse und Fähigkeiten**

Englisch	fließend in Wort und Schrift
Französisch	sicher in Wort und Schrift
Computer	Anwendungen: MS Office, SSPI, SAP Grundkenntnisse in der Verschlüsselung nach ICD10

Kassel, den 15.05.06

