

**Aus der medizinischen Klinik und Poliklinik**

**der Universität Würzburg**

**Direktor: Professor Dr. med. G.Ertl**

**Das Lebendnierenspendeprogramm der Universitätsklinik Würzburg 1992-2003**

**Inaugural - Dissertation**

**zur Erlangung der Doktorwürde der**

**Medizinischen Fakultät**

**der**

**Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg**

**vorgelegt von**

**Jean-Luc Wagner**

**aus Altötting**

**Würzburg, Mai 2007**

**Referent** : Prof. Dr. med. Heidbreder Ekkehard

**Koreferent bzw. Korreferentin** : Prof. Dr. med. Gerharz Elmar

**Dekan:** Prof. Dr. M. Frosch

**Tag der mündlichen Prüfung** : 11.01.2008

**Der Promovend ist Arzt**

## Inhaltsverzeichnis:

### **1 – Einleitung**

	<i>Seiten</i>
1.1 - Historischer Überblick über die Nierentransplantation	1 - 2
1.2 - Nierenlebendtransplantation am TxZ Würzburg	2
1.3 - Ergebnisse der Lebendnierentransplantation im Vergleich zur Transplantation postmortaler Organe	
<i>1.3.1.....Überlebensraten des Empfängers</i>	3
<i>1.3.2.....Organ-Überlebensraten</i>	4 – 6
<i>1.3.3.....Outcome des Spenders nach Lebendnierenspende</i>	7 - 8
1.4 - Gesetzliche Richtlinie zur Durchführung von Lebendspenden	8 - 9
1.5 - Auswahl und Evaluation eines potentiellen Lebendnierenspenders	
<i>1.5.1.....Vorgehen in anderen Zentren und Empfehlungen</i>	10 - 15
<i>1.5.2.....Vorgehen am Transplantationszentrum Würzburg</i>	16 - 18
1.6 - Medizinischen Kontraindikationen zur Lebendspende	
<i>1.6.1.....Internationale und nationale Erfahrungen</i>	18 - 21
<i>1.6.2.....Am lokalen Zentrum definierte Kontraindikationen</i>	21 - 22
1.7 - Psychologische Vorbereitung	22 - 23
1.8 – Lebendspendekommission	23 - 24
1.9 - Operative Verfahren der Lebendnierenspende	
<i>1.9.1.....Offene Entnahmetechnik</i>	24 -25
<i>1.9.2.....Laparoskopische Entnahmetechnik (LapDN)</i>	25 - 26

1.9.3.....	<i>Hand-assistierte laparoskopische Donornephrektomie</i>	26
1.10 – Standard.	Spendernachsorge nach Maßgabe der Bundesärztekammer	26 - 28
<b>2 – Methodik</b>		29 - 32
<b>3 – Ergebnisse</b>		
3.1 - Beschreibung der Spenderpopulation		33
3.2 - Nierenfunktion und Blutdruck der Spender vor Explantation		33 - 34
3.3 - Vorerkrankungen der Spender		34 - 36
3.4 - Beschreibung der Empfängerpopulation		36
3.5 - Nephrologische Grundkrankheit des Empfängers		36 - 37
3.6 - Krankheitsverlauf während der Dialysezeit und Begleiterkrankungen der Empfänger		37 - 38
3.7 - Immunologische Kompatibilität zwischen Spender und Empfänger		38 - 39
3.8 - Operativer und perioperativer Verlauf		39 - 42
3.9 - Langzeitverlauf nach Organspende		
3.9.1.....	<i>Beurteilung der Funktion der verbliebenen Niere</i>	42 - 44
3.9.2.....	<i>Arterieller Blutdruck nach Lebendnierenspende</i>	44 - 46
3.9.3.....	<i>Komplikationen im Langzeitverlauf nach Lebendnierenspende</i>	46 - 47
3.10 - Langzeitverlauf bei den Empfängern einer Lebendnierenspende		
3.10.1.....	<i>Transplantatfunktion nach Lebendnientransplantation</i>	48 – 50
3.10.2.....	<i>Immunsuppression nach Lebendnientransplantation</i>	51 - 53
3.10.3.....	<i>Blutdruckverhalten nach Lebendnientransplantation</i>	53 - 54
3.10.4.....	<i>Komplikationen im Langzeitverlauf nach</i>	

<i>Lebendnierentransplantation</i>	54 - 56
3.10.5..... <i>Vergleich des Outcomes der Verwandten-/Nicht-verwandten</i>	57 - 59
<i>Lebendspende zu den Ergebnissen der postmortalen Nierentransplantation am Zentrum Würzburg</i>	

#### **4 – Diskussion**

4.1 – Präoperative Abklärung der Nierenspender	60 - 63
4.2 – Status der Empfänger zum Transplantationszeitpunkt	63 - 64
4.3 – Operationsverlauf und perioperative Phase	64 - 66
4.4 – Langzeitverlauf nach Lebendnierenspende	66- 70
4.5. – Langzeitverlauf nach Lebendnierentransplantation	70 –73
4.6 – Immunsuppressive Schemata nach Lebendnierentransplantation	73 - 74

<b>5 – Zusammenfassung</b>	74 - 75
----------------------------	---------

## 1. Einleitung

### 1.1 Historischer Überblick über die Nierentransplantation

Die erste Lebendnierentransplantation wurde 1953 durch den Pariser Chirurgen Michon durchgeführt. Es handelte sich um die Spende einer Mutter an ihren Sohn, der bei kongenitaler einseitiger Nierenagenesie seine verbliebene Einzelniere durch einen Verkehrsunfall verloren hatte. Nach anfänglicher Funktionsaufnahme kam es am 22. postoperativen Tag aber zu einem Organverlust durch eine akute Abstoßung. Weitere Berichte von Nierenlebendspenden aus den frühen 50er Jahren gibt aus Chicago, Toronto und Cleveland, jedoch verliefen auch sie erfolglos (1). Bis zu dem Zeitpunkt hatte es zwar schon einige Versuche der Nierentransplantation mit unterschiedlichen Spenderquellen gegeben (Ullman 1902: erste experimentelle Transplantationsversuche; Jaboulay 1906: erster Versuch einer Transplantation von Tier auf Mensch; Voronoy 1936: erster Versuch einer Transplantation von Mensch zu Mensch), die jedoch vor allem mangels aufgrund des Unwissen über die Mechanismen des Immunsystems und der nötigen Immunsuppression allesamt zum frühen Transplantatverlust geführt hatten. Am 23. Dezember 1954 wurde dann in Boston unter Leitung des Chirurgen Dr. J. Murphy die erste erfolgreiche Nierentransplantation, ebenfalls eine Lebendnierentransplantation, zwischen einem eineiigen Zwillingenbrüderpaar durchgeführt. Ähnliche erfolgreiche Transplantationen zwischen Zwillingen folgten, von denen einige Empfänger heute noch leben.

Entscheidend für die weiteren Erfolge der Nierentransplantation war 1958 die Entdeckung des HLA-Systems und die schrittweise Einführung von potenten Immunsuppressiva in die klinische Praxis in den 60er Jahren (6-Mercaptopurin, Methotrexat, später Azathioprin). 1962 wurde die Möglichkeit der HLA-Gewebetypisierung entdeckt, 1965 berichtete Terasaki vom ersten direkten Crossmatch zwischen Gewebezellen des Spenders und Serum des Empfängers.

Die Anwendung dieser Verfahren führten zu einer nennenswerten Verminderung der Anzahl von akuten Abstossungsreaktion Ende der 60er Jahre mit entsprechend besseren Erfolgen, zur Einführung von Transplantationen auch von postmortalen Organen nicht-verwandter Spender sowie zu stark steigenden Transplantationszahlen bis zum heutigen Tag. Ende der 70er Jahre waren die Einführung des routinemäßigen Crossmatches und von Ciclosporin, dass eine noch effektivere Immunsuppression ermöglichte, wichtige Meilensteine.

1995 meldeten Terasaki et al. (2) hervorragende 3-Jahres-Transplantatüberlebenszeiten für die Nierenlebendspende im Gegensatz zur Übertragung postmortaler Organe (82-85% für Spenden von Blutsverwandten, 81% für Nicht-Blutsverwandte, 87% für Spenden von Ehefrau zu Ehemann; 70% nach Transplantation postmortaler Organe)

## 1.2 Nierenlebendtransplantationen am TxZ Würzburg

Die erste Nierentransplantation an der Universitätsklinik Würzburg fand im Dezember 1984 statt, die erste Lebendnierentransplantation (auf ausdrücklichen Wunsch von Spender und Empfänger) 1992. Angesichts der von Terasaki vorgelegten Daten, der zunehmenden Sicherheit auch unter Berücksichtigung möglicher Folgen für den Nierenspender und der stagnierenden Verfügbarkeit postmortalen Spenderorgane auch im Würzburger Einzugsbereich wurde im Dezember 1996 mit einem strukturierten qualitätskontrollierten Lebendspende-Programm begonnen. Die Entwicklung verdeutlicht Grafik 1.

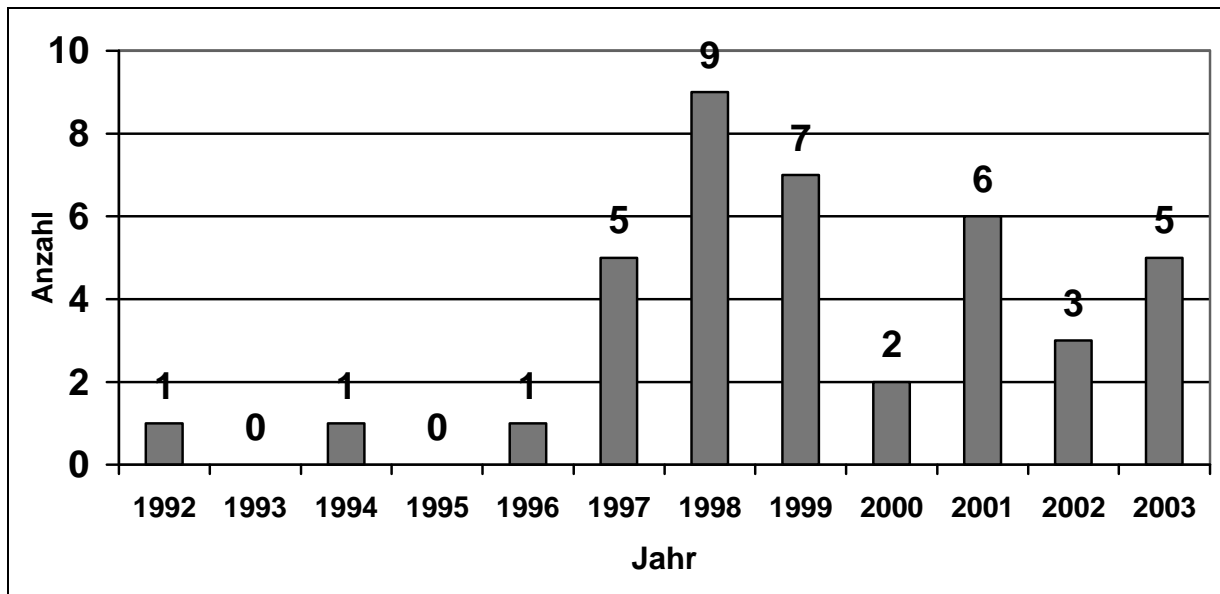


Abb. 1: Nierenlebendspenden / Jahr am Transplantationszentrum Würzburg

### 1.3 Ergebnisse der Lebennierentransplantation im Vergleich zur Transplantation postmortaler Organe

#### 1.3.1 Überlebensraten des Empfängers

In diversen Studien fanden sich bessere 5-Jahres-Überlebensraten der Empfänger für Lebendnierentransplantationen im Vergleich zu postmortalen Transplantationen (siehe Grafik 2) (3-6). Auch für ältere Patienten (über 60 Jahre) ist die Lebendnierentransplantation die erste Wahl, selbst wenn ein postmortales Organ mit eventuell passenderer Gewebeübereinstimmung (HLA-Match) Verfügung steht. Bei jüngeren Patienten ist prinzipiell ebenfalls eine Lebendnierentransplantation vorzuziehen; die Ergebnisse sind hier vergleichbar zu postmortalen Transplantationen von gut gematchten Organen jüngerer Spender (7).



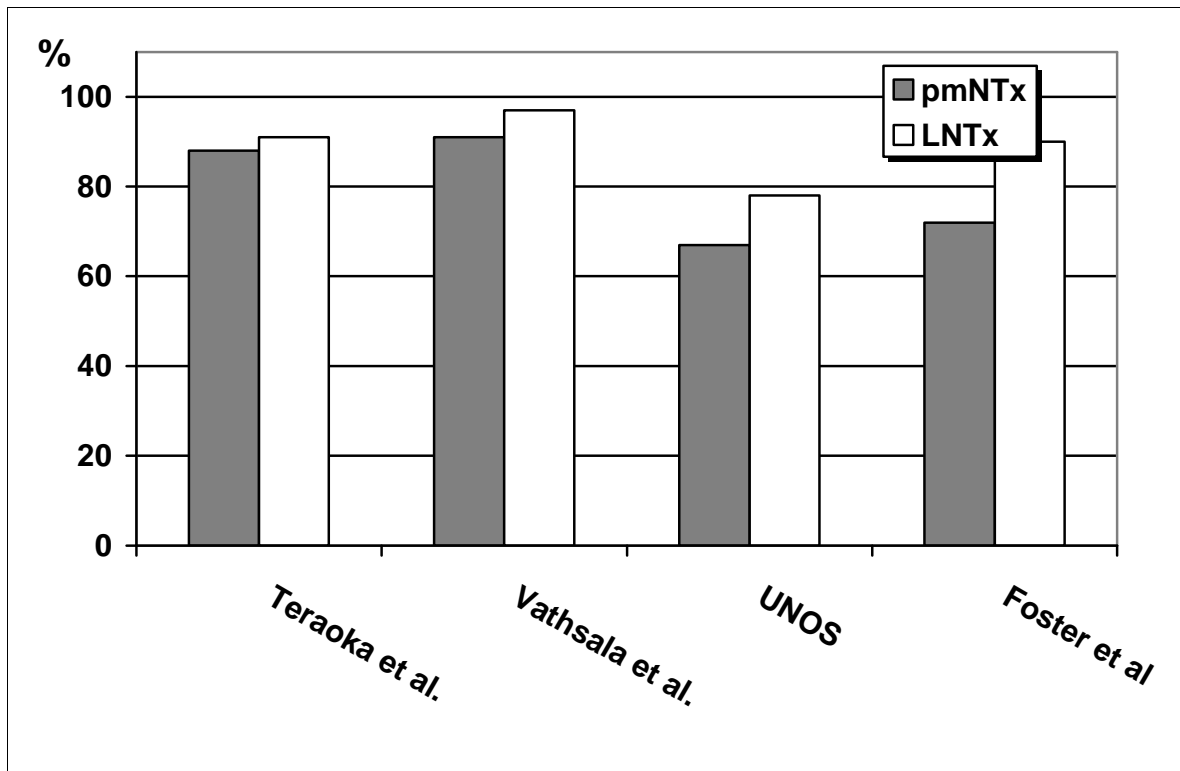


Abb. 2: 5-Jahres-Patienten-Überleben in Prozent in verschiedenen Veröffentlichungen, postmortale Transplantation (pmNTx) im Vergleich zu Lebendnieren-transplantation (LNTx)

### 1.3.2 Organ-Überlebensraten

Noch eindeutiger als beim Patientenüberleben zeigt sich die Überlegenheit der Lebendnierentransplantation bei den 5-Jahres-Transplantatüberlebensraten (3,4,5,6,8,9,10). Dies erklärt sich vor allem durch die deutlich reduzierte kalte Ischämiezeit sowie eine bessere Qualität des Organs insbesondere durch das Fehlen der schädlichen Einflüsse des Hirntodes auf das Transplantat (7). Auch hier gilt, dass für ältere Empfänger die Transplantatüberlebensraten durchweg besser als bei der postmortalen Nierentransplantation sind, während bei jüngeren Patienten unter bestimmten Umständen (gute Übereinstimmung im HLA-System =

Match; höheres Alter des Lebendspenders) die Ergebnisse gleichwertig sein können (7).

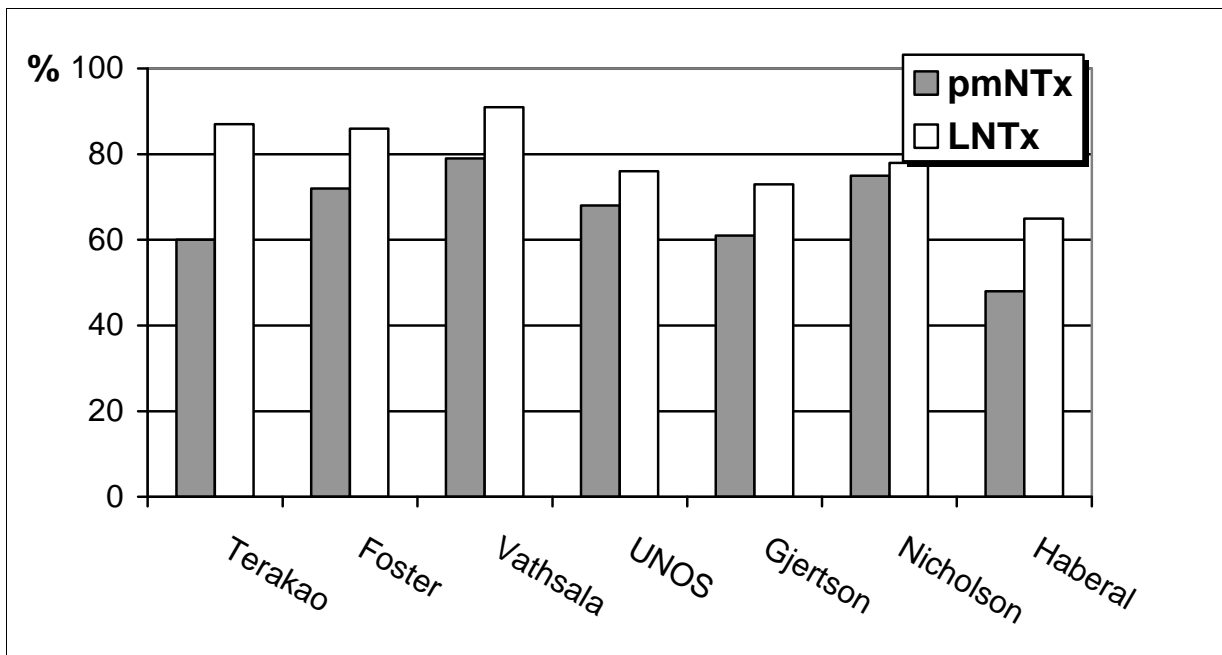


Abb. 3: 5-Jahres-Transplanattüberleben in Prozent in verschiedenen Veröffentlichungen, postmortale Transplantation (pmNTx) im Vergleich zu Lebendnieren-Transplantation (LNTx)

Bei der Analyse dieser Daten muss immer beachtet werden, dass in den einzelnen Studien unterschiedliche Patientenkollektive und unterschiedliche immunsuppressive Schemata benutzt wurden, welches die zum Teil ausgeprägten Differenzen zwischen den einzelnen Studien erklärt.

Die besseren Transplantatüberlebensraten nach Lebendnierentransplantation bringen weitere Vorteile mit sich:

- Durch längere Überlebensraten kehren weniger Patienten nach Transplantatversagen auf die Organwarteliste zurück, die Warteliste wird also kürzer.

- Bei Verfügbarkeit eines passenden Lebendspenders entfallen die im Schnitt vierjährigen Wartezeiten (Stand 11/2003), die ein Patient in Deutschland auf ein postmortales Organ warten muss.
- Es besteht grundsätzlich die Möglichkeit, den Patienten zu transplantieren, bevor er dialysepflichtig wird (so genannte präemptive Transplantation), was zu einer weiteren Verbesserung der Transplantatüberlebenszeiten führt. Mehrere Studien berichteten hier über bessere Organ- und Empfängerüberlebensdaten bei präemptiver Nierenspende (11,12). Weitere Vorteile der präemptiven Spende sind die geringeren Kosten verglichen mit der Dialysetherapie und die schnellere Rückkehr ins Berufsleben verglichen mit Spendern, die nach einem Minimum von 6 Monaten Dialyse transplantiert wurden.
- Gegen die präemptive Spende sprechen höhere Abstoßungsraten als bei der Spende nach Dialysepflichtigkeit; als Erklärung wird die urämiebedingte Immunsuppression bei Dialysepatienten vermutet (11,12). Dazu kommt bei der postmortalen Transplantation das ethische Argument, dass ein präemptiv gespendetes Organ einem bereits dialysepflichtigen Patienten die Chance auf eine Transplantation nimmt. Deswegen empfehlen die meisten Studien die präemptive Spende nur, wenn die Möglichkeit zur Lebendspende besteht.(13)
- Eine Lebendspende ist im Vergleich zu einer postmortalen Transplantation planbar. Der für den Empfänger beste Zeitpunkt kann abgewartet werden, während sonst bei Verfügbarkeit eines Organs sofort operiert werden muss.
- Die Möglichkeit einer Lebendspende reduziert die Zahl der wartenden Empfänger insgesamt und leistet damit einen Beitrag zur Bekämpfung des Mangels an Spendeorganen.

### 1.3.3 Outcome des Spenders nach Lebendnierenspende (LSP)

Die Frage nach dem Spenderoutcome nach Lebendnierenspende stellt sich vor allem in zwei Bereichen:

- Lebensqualität: Mehrere Studien stimmen darin überein, dass eine Nierenspende die Lebensqualität nicht beeinträchtigt (14,15). Ein amerikanische Studie aus dem Jahre 1999 berichtet sogar von einer im Vergleich zum Durchschnitt der Bevölkerung der USA verbesserten Lebensqualität, was vor allem an dem gesteigerten Selbstvertrauen nach Spende und dem verbesserten Verhältnis zum Empfänger liegt (14). 87% der befragten Personen gaben an, sie würden jederzeit wieder spenden.
- Gesundheitszustand: Es wurde bereits mehrfach bestätigt, dass die postoperative Komplikationsrate nach Nierenspende sehr gering ist. Die häufigsten Probleme sind hier die Entwicklung von postoperativem Fieber während des Krankenhausaufenthaltes und, über einen längeren Zeitraum postoperativ gesehen, persistierende Schmerzen oder Parästhesien im Bereich der Narbe (16). Die Länge des Krankenhausaufenthaltes beträgt durchschnittlich zwei bis sechs Tage.

Daneben konnte keine Studie eine signifikante Abnahme der Nierenfunktion der Spender feststellen; die gemessenen Werte für Krea-Clearance entsprachen überall den altersbezogenen Normwerten.

Die am häufigsten angetroffenen Probleme nach Nierenspende sind die Entwicklung eines Hypertonus und / oder einer Proteinurie, wobei hier die Resultate der einzelnen Studien unterschiedlich sind: so berichteten Saran et al. 1997 von 74,5% eines untersuchten Patientenkollektives, die nach der Spende einen Hypertonus entwickelten (18). Andere Studien konnten diese hohen Zahlen wiederum nicht bestätigen (Fehrman-Ekholm et al., 2001: 38%; Haberal et al., 1998: 9%) (17,23). Zusammenfassend ist das Risiko, einen Hypertonus als

Nierenspender zu entwickeln, im Vergleich zur Normalpopulation nicht erhöht; man muss jedoch betonen, dass Nierenspender eine Selektion aus gesunden Individuen darstellen, die ohne Nierenspende eventuell keinen bzw. erst zu einem späteren Zeitpunkt eine Hypertonus entwickelt hätten. (z. B. Altersdurchschnitt der Hypertoniker nach Lebendspende bei Haberal et al 48 +/- 14,3 Jahre) (26)

Eine Proteinurie fand sich ebenfalls gehäuft bei Nierenspendern; sie trat meistens in Form einer Mikroalbuminurie auf und war selten signifikant.

#### 1.4 Gesetzliche Richtlinie zur Durchführung von Lebendspenden

Das im November 1997 verabschiedete und 1999 in Kraft getretene Transplantationsgesetz enthält an mehrere Bestimmungen, die bei der Durchführung von Lebendnierentransplantationen zu berücksichtigen sind (11). Relevant sind insbesondere:

- Abschnitt 3 (Organentnahme bei lebenden Spendern)
- Abschnitt 5 (Meldungen, Datenschutz, Fristen, Richtlinien zum Stande der medizinischen Wissenschaft)
- Abschnitt 6 (Verbotsvorschriften)
- Abschnitt 7 (Straf- und Bußgeldvorschriften)

Die Entnahme von Organen einer lebenden Person ist in Deutschland nur dann zulässig, wenn

- die spendende Person volljährig und einwilligungsfähig ist.
- aufgeklärt worden ist und in die Entnahme eingewilligt hat.
- nach ärztlicher Beurteilung als Spender geeignet ist und voraussichtlich nicht über das Operationsrisiko hinaus gefährdet oder über die unmittelbaren Folgen der Entnahme hinaus gesundheitlich schwer beeinträchtigt wird.

- Die Übertragung des Organs auf den vorgesehenen Empfänger nach ärztlicher Beurteilung geeignet ist, das Leben des Empfängers zu erhalten oder bei ihm eine schwerwiegende Krankheit zu heilen, ihre Verschlimmerung zu verhüten oder ihre Beschwerden zu lindern.
- ein geeignetes Organ eines Spenders zum Zeitpunkt der Organentnahme nicht zur Verfügung steht.

Die Entnahme von Organen, die sich nicht wieder bilden können, ist darüber hinaus nur zulässig zum Zwecke der Übertragung auf Verwandte ersten oder zweiten Grades, Ehegatten, Lebenspartner, Verlobte oder andere Personen, die dem Spender in besonderer persönlicher Verbundenheit offenkundig nahe stehen. Der Organspender ist über die Art des Eingriffs, den Umfang und mögliche, auch mittelbare Folgen und Spätfolgen der beabsichtigten Organentnahme für seine Gesundheit sowie über die zu erwartende Erfolgsaussicht der Organübertragung durch einen Arzt aufzuklären. Die Aufklärung hat in Anwesenheit eines weiteren Arztes zu erfolgen. Die Einwilligung kann schriftlich oder mündlich widerrufen werden.

Die Entnahme von Organen bei einem Lebenden darf erst durchgeführt werden, nachdem sich der Organspender und der Organempfänger zur Teilnahme an einer ärztlich empfohlenen Nachbetreuung bereit erklärt haben. Weitere Voraussetzung ist, dass die nach Landesrecht zuständige Kommission gutachtlich dazu Stellung genommen hat, ob begründete tatsächliche Anhaltspunkte dafür vorliegen, dass die Einwilligung in die Organspende nicht freiwillig erfolgt oder das Organ Gegenstand verbotenen Handelstreibens ist. Der Kommission muss ein Arzt, der weder an der Entnahme noch an der Übertragung von Organen beteiligt ist, noch Weisungen eines Arztes untersteht, der an solchen Maßnahmen beteiligt ist, eine Person mit der Befähigung zum Richteramt und eine in psychologischen Fragen erfahrene Person angehören.

## 1.5 Auswahl und Evaluation eines potentiellen Lebendnierenspenders

### 1.5.1 Vorgehen in anderen Zentren und Empfehlungen

Bei den Auswahlkriterien von Lebendnierenspendern gibt es unter den Transplantationszentren auch international ausgeprägte Unterschiede. So stellte zum Beispiel eine französische Studie 1996 fest, dass es an den 46 offiziell zugelassenen Transplantationszentren in Frankreich signifikante Differenzen vor allem bei der Durchführung von Screeninguntersuchungen, bei der Bewertung von akzeptablen kardiovaskulären Risikofaktoren und beim maximal akzeptierten Alter eines Lebendnierenspenders (20). Ebenfalls variieren die Methoden bei der Nachsorge stark.

Angesichts der zunehmenden Anzahl national und international durchgeführten Spenden ist es unerlässlich, Richtlinien für die Auswahl eines passenden Spenders zu definieren, um die gesundheitlichen Risiken einer Lebendorganspende für den Spender so weit wie möglich zu minimieren. Die im Folgenden aufgelisteten Auswahlkriterien und Screeninguntersuchungen beruhen auf den 1996 veröffentlichten Empfehlungen der American Society of Transplant Physicians (ASTP-Guidelines) (21):

- ABO-Kompatibilität: ABO-inkompatible Spenden sind relativ kontraindiziert, da sie häufiger als bei kompatiblen Spenden zu akuten Abstoßungsreaktionen und Transplantatverlust führen. Allerdings gibt es vermehrt Versuche, das ABO-System zu umgehen und akute Rejektionen zu verhindern, z.B. durch Plasmapherese oder Immunapherese vor dem Eingriff, stärkere Immunsuppression oder postoperative lokale Bestrahlung des Transplantates; die Transplantatüberlebensraten sind allerdings hiernach aktuell noch schlechter als nach ABO-kompatibler Lebendnierentransplantation (Tanabe et al.,

Japan,1998 : 5-Jahres-Überlebensrate 75%; Nelson et al., USA, 1992: 3-Jahres-Überlebensrate 67,2%) (22,23) und es kommt signifikant häufiger zu akuten Rejektionen innerhalb des ersten Jahres nach Transplantation. (22,23,24)

- Verwandtschaftsgrad: Spender aus dem engen Familienkreis sollten erste Wahl sein. Gibt es mehrere Kandidaten, sollte die Entscheidung nach der Gewebetypisierung getroffen werden. Zweite Wahl sind Personen, die eine enge, langandauernde emotionale Bindung zum Empfänger vorweisen können, wie z.B. Ehe- oder Lebenspartner oder Adoptivkinder.
- Cross-Match: Es wird empfohlen, bereits bei der initialen Evaluation ein Lymphozyten-Crossmatch vorzunehmen, ein zweites dann unmittelbar vor der Transplantation.
- Psychosoziale Evaluation: Diese sollte:
  - (1) der psychiatrischen Anamneseerhebung dienen (Ausschluss von uni- oder bipolaren affektiven Störungen, Polytoxikomanien oder chronischen psychiatrischen Erkrankungen, die mit einer Einschränkung der Aufklärungsfähigkeit gehen).
  - (2) informativen Charakter haben, d.h. den Spender über mögliche psychosoziale Folgen des Eingriffs aufklären.
  - (3) die Freiwilligkeit der Spende sicherstellen.
- Medizinische Evaluation: Zum Ausschluss von chronischen Erkrankungen, die die Nierenfunktion beeinträchtigen, das Risiko für eine künftige chronische Niereninsuffizienz erhöhen oder allgemein das perioperative Risiko erhöhen.

Bei der Anamneseerhebung wird vor allem auf Zeichen einer chronischen Nierenschädigung sowie auf Erkrankungen, die sekundär die Nierenfunktion beeinträchtigen können, geachtet (z. Bsp. arterielle Hypertonie, rezidivierende Ödeme, Makrohämaturie, rezidivierende Harnwegsinfekte, Nierensteinabgänge /



Nierenkoliken). Der Body mass-Index sollte bestimmt werden, da eine Adipositas das Risiko für perioperative Komplikationen erhöht. Allgemein sollte auf chronische Erkrankungen geachtet werden, die auf den Empfänger übertragen werden können. Der potentielle Spender sollte möglichst keine malignen Erkrankungen gehabt haben, wenn solche in der Anamnese vorliegen, muss ein ausreichendes Zeitintervall zum Ausschluss einer späten Metastasierung eingehalten werden.

Die Nierenfunktion älterer Spender (über 55-65 Lebensjahre) ist gemessen an der GFR physiologisch leichtgradig eingeschränkt. Im Fall eines deutlichen Altersunterschiedes sollten Empfänger und Spender auf die mögliche schlechtere Nierenfunktion des gespendeten Organs hingewiesen werden. Eine generell gültige obere Altersgrenze gibt es nicht. Insgesamt sollte die Nierenfunktion des Spenders in einem alter- und geschlechtsbezogenen Normbereich liegen, der jedoch von Zentrum zu Zentrum unterschiedlich definiert wird. Für die Mehrheit der UNOS-Zentren gilt eine Kreatinin-Clearance von 80 ml/min als untere Grenze (25). Allerdings muss beachtet werden, dass die Clearance-Bestimmung durch äußere Faktoren, insbesondere aber durch Fehler bei der Urinsammlung deutlich verändert sein kann.

Unabdingbar im Rahmen der Lebendspende-Evaluation ist ein angiographisches Verfahren, um mögliche anatomische Varianten insbesondere der Gefäßversorgung präoperativ zu erkennen und die Seitenwahl des zu explantierenden Organs festzulegen. Hier sind insbesondere die mehrfache arterielle und venöse Versorgung eines Organs, das Vorliegen von akzessorischen Gefäßen (Polgefäße) sowie eine Nierenarterienstenose oder eine fibromuskuläre Dysplasie auszuschließen. Angewendet werden neben der immer noch als Goldstandard geltenden intraarteriellen digitalen Subtraktionsangiographie (DSA) zunehmend häufiger auch ein helikales Kontrastmittel-CT sowie die MR-Angiographie. Beide Methoden zeichnen sich durch eine Sensitivität von 100% für Nierengefäße aus. Die CT-Angiographie erreicht eine etwas höhere Spezifität für Nierenarterien (93%) als die MR-Angiographie. Im Vergleich zur DSA schneiden beide ebenfalls

gleichwertig ab; das helikale CT ist jedoch spezifischer als die DSA für das Auffinden von Nierenvenen und nicht-vaskulären Prozessen wie z.B. Nierentumoren (24,25). Vorteil der MR-Angiographie ist das Verwenden von nicht-toxischen Kontrastmitteln wie z.B. Gadolinium und die Strahlenarmut, weshalb empfohlen wird, das CT nur bei Patienten zu benutzen, die für die Magnetresonanztomographie ungeeignet sind, wie z.B. Herzschrittmacher-Patienten.

Zur Abschätzung des perioperativen Risikos wird vorgeschlagen, einen von der American Society of Anesthesiologists definierten Risiko-Index (ASA-Index) zu benutzen, der Patienten präoperativ in fünf Risikokategorien einteilt:

ASA 1: gesund

ASA 2: leichte Erkrankung, keine funktionellen Einschränkungen

ASA 3: schwere Erkrankung mit definierten funktionellen Einschränkungen

ASA 4: schwere Erkrankung, konstante vitale Bedrohung

ASA 5: stirbt innerhalb der nächsten 24 Stunden

Es wird empfohlen, Patienten der Kategorie ASA 1 als Nierenspender zuzulassen, nur in Ausnahmefälle auch Patienten der Kategorie ASA 2. Risikofaktoren, die zu einer Einstufung in die Kategorie ASA 3 führen, sind z. Bsp. ein schlecht eingestellter Bluthochdruck, eine ausgeprägte Adipositas, ein Diabetes mellitus sowie eine Mangel- oder Fehlernährung.

Das Vorliegen eines Diabetes mellitus erhöht nicht nur das OP-Risiko signifikant. Vor allem besteht die Gefahr einer Beeinträchtigung der Funktion der verbliebenen Niere durch die Entwicklung einer diabetischen Nephropathie. Risikofaktoren, die auf einen vorhandenen oder einen sich möglicherweise entwickelnden Diabetes mellitus hinweisen sind eine nachgewiesene familiäre Belastung, das Vorliegen eines metabolischen Syndroms (arterielle Hypertonie, Hyperlipoproteinämie, Hyperurikämie) sowie ein Gestationsdiabetes in einer stattgehabten Schwangerschaft. Zum Screening geeignete Parameter sind neben dem

Nüchternblutzuckerwert im Plasma der HbA1c-Wert sowie der orale Glucosetoleranztest.

Zum Screening auf eine vorbestehende arterielle Hypertonie geeignet ist insbesondere das 24-Stunden-Blutdruckprofil mittels ambulanter Blutdruckmessung sowie Untersuchungsverfahren zum Nachweis von Sekundärschäden (Funduskopie, Echokardiographie).

Da eine Nephrolithiasis wegen der Möglichkeit eines Rezidivs mit Harntransportstörung der verbleibenden Niere eine relative Kontraindikation darstellen, wird ein Screening bei Patienten mit Risikofaktoren wie familiärer Vorbelastung, Steinerkrankungen in der Anamnese oder metabolischen Erkrankungen, die mit Steinbildung einhergehen, empfohlen. Geeignet hierfür sind Urinuntersuchungen zum Ausschluss einer Hyperkalzurie, einer Hyperurikosurie oder einer Hyperoxalurie.

Zusätzlich werden spezielle Untersuchungen bei bestimmten hereditären nephrologischen Erkrankungen oder Nierenerkrankungen mit gehäuften familiären Erkrankungsrisiko empfohlen. Grundsätzlich gilt, dass bis auf Patienten mit einer polyzystischen Nierendegeneration jede nephrologische Erkrankung mit Rezidiven nach Transplantation einhergeht. Die höchste Rezidivrate findet sich bei der fokalsegmentalen Glomerulosklerose (in 60-80% der Fälle) sowie bei der membranoproliferativen Glomerulonephritis. Rückfallgefahr besteht ebenfalls bei IgA-Nephropathie und der membranösen Glomerulonephritis. Bei der primären Oxalose, die auf einem hepatischen Enzymmangel beruht, muss obligat an eine zusätzliche simultane Lebertransplantation gedacht werden. Die autosomal-rezessive Form der polyzystischen Nierendegeneration wird meistens schon in der Kindheit manifest und stellt daher bei der Nierenspenderevaluation selten ein Problem dar. Die autosomal-dominante Form (Häufigkeit: 1:400-1:1000 Lebendgeburten) wird in mehr als der Hälfte der Fälle bis zum 50. Lebensjahr klinisch nicht manifest. Von daher bedarf es bei der Evaluation eines blutverwandten Spenders eines eingehenden Screenings auf das Vorliegen von asymptomatischen Nierenzysten. Bei potentiellen Spendern, die älter als 30 Jahre

sind, ist eine Ultraschall-Untersuchung der Niere ausreichend, bei jüngeren Patienten sollte zusätzlich ein CT und eventuell auch eine genetische Untersuchung auf das Vorliegen einer Mutation an den bekannten Genloci vorgenommen werden. Bei jüngeren Patienten reichen bereits 2 unilaterale oder bilaterale Zysten zur Diagnosestellung aus, allerdings ist eine hohe Anzahl an falsch-negativen Resultaten bei der sonographischen Untersuchung zu berücksichtigen.

Bei einem potentiellen Empfänger, der an einem Alport-Syndrom erkrankt ist, ist bei dem potentiellen Spender auf das Vorliegen einer Hämaturie, von Hörstörungen sowie einem Augenbefall (Lentikonus, Katarakt) zu untersuchen. Da in den meisten Fällen ein X-chromosomal-rezessiver Erbgang vorliegt wird, sind asymptotische Männer als Spender geeignet; Frauen mit Hämaturie sollten von der Nierenspende ausgeschlossen werden.

Bei Vorliegen eines systemischen Lupus erythematodes, einer Zystinose, eines hämolytisch-urämischen Syndroms (HUS) sowie einer mesangial-proliferativen Glomerulonephritis (IgA-Nephropathie) besteht ein erhöhtes familiäres Risiko; potentielle Spender mit einer solchen Erkrankung in der Familie sollten dementsprechend untersucht und über das Risiko einer späteren Krankheitsmanifestation aufgeklärt werden.

Eine US-amerikanische Fragebogenuntersuchung erhob 1995 die wichtigsten Untersuchungen, die im Rahmen der Lebendspenderevaluation in US-Zentren angewendet wurden (25):

- An Laboruntersuchungen wurden von allen Zentren ein Differentialblutbild, eine Gerinnungsanalyse und eine Bestimmung der Retentionswerte sowie der Serumelektrolyte gefordert. Eine Bestimmung der Leberenzyme wurde in 97% der Zentren gefordert. Der Nüchtern-Blutzucker wurde in 81% der Zentren bestimmt, die Plasmalipide in 87% aller Zentren verlangt.
- Eine Bestimmung der Kreatinin-Clearance erfolgte in 96% der Zentren, eine exakte GFR-Bestimmung allerdings nur in 42%. Eine Urinanalyse wurde in 98%

der Zentren, eine Proteinurie-Diagnostik in 93% der analysierten Zentren durchgeführt.

- Zur Beurteilung der renalen Morphologie erfolgte eine Ultraschalluntersuchung der Niere und der ableitenden Harnwege in allen Zentren, eine iv-Pyelographie in 58% der Zentren, eine angiographische Abklärung der Nierengefäße in 98% der befragten Zentren.
- Meist nur bei auffälligen Testergebnissen wurde ein oraler Glukosetoleranztest oder eine HbA1c-Bestimmung durchgeführt.
- Im Rahmen des virologischen Screenings wurden der CMV-, HepB-, HepC- und HIV-Antikörperstatus jeweils in über 90% der Zentren überprüft, der serologische EBV-Status allerdings nur in etwas über 60% der analysierten Zentren.
- An weiteren apparativen Untersuchungen wurden eine Ruhe-EKG in 96%, eine Thoraxaufnahme in 97% der Zentren gefordert. Nur bei Risikopatienten wurde eine Echokardiographie, ein Belastungs-EKG oder eine Lungenfunktionsprüfung zusätzlich gefordert.
- Eine mögliche Schwangerschaft bei weiblichen potentiellen Spenderinnen wurde in allen Zentren ausgeschlossen.

### 1.5.2 Vorgehen am Transplantationszentrum Würzburg

Prinzipiell orientiert sich die (seit 1995 standardisiert) stattfindende Lebendspende-Evaluation am Transplantationszentrum Würzburg an den Zeitplänen anderer deutscher Zentren. Insgesamt ist zu bemerken, dass die Lebendspende-Evaluation in der Bundesrepublik deutlich ausgedehnter ist als in anderen Ländern, insbesondere den USA.

In Würzburg wird bereits vor dem eigentlichen Lebendspende-Informationsgespräch die Blutgruppen-Kompatibilität des potentiellen Spender-Empfänger-Paares getestet. Im Rahmen des Erstgesprächs erfolgt auch der erste Crossmatch. Im Rahmen eines einwöchigen stationären Aufenthaltes wird dann eine ausführliche medizinische Evaluation durchgeführt, die folgende Untersuchungen beinhaltet:

- ausführliche Anamnese, körperliche Untersuchung
- Differentialblutbild, Gerinnungsanalyse, Serumelektrolyte, Nierenparameter, Leberenzymwerte, HbA1c
- Virusserologie: HBV, HCV, HIV, CMV, EBV
- 24h-Sammelurin inklusive Clearance-Messung und Proteinurie-Bestimmung
- Urinsediment und Mittelstrahlurin auf pathogene Keime
- oraler Glukosetoleranztest
- EKG, Ergometrie
- Echokardiographie
- Röntgen des Thorax in 2 Ebenen
- 24-h-RR-Messung
- Ultraschall der Abdominalorgane
- Nierenfunktionsszintigraphie inkl. seitengetreonter Tc-DTPA-Clearance
- MR-Angiographie der Nierengefäße
- Urologische Untersuchung inkl. iv-Pyelographie
- Lungenfunktionsuntersuchung
- Carotis-Dopplersonographie
- Ophtalmologische Untersuchung inkl. Funduskopie
- HLA-Typisierung nach Abschluss des Programms

Teile der Evaluation können auch unter ambulanten Bedingungen durchgeführt werden. Weiterhin können je nach körperlicher Verfassung des potentiellen

Spenders manche der Untersuchungen ausgelassen oder spezielle Untersuchungen, z. Bsp. Tumornachsorgeuntersuchungen, zusätzlich erforderlich werden. Im Anschluss an die medizinische erfolgt auch eine psychologische Evaluation (siehe unten). Unmittelbar vor der geplanten Spendeoperation erfolgt eine nochmalige ausführliche Aufklärung und die Unterzeichnung des beiderseitigen Einverständnisses

## 1.6 Medizinische Kontraindikationen zur Lebendspende

### 1.6.1 Internationale und nationale Erfahrungen

Bezüglich der minimal erforderlichen Nierenfunktion zur Lebendnierenspende gibt es unterschiedliche Angaben von verschiedenen Zentren. Nahezu 60% der UNOS-Zentren in den USA geben einen Grenzwert von  $80 \text{ ml / min} \times 1,73\text{m}^2$ , etwas über 20%  $60 \text{ ml/min} \times 1,73\text{m}^2$  und immerhin 3% eine Kreatinin-Clearance von  $40 \text{ ml/min} \times 1,73\text{m}^2$  als Minimalwert an (25). In Frankreich geben 80% der Zentren  $80 \text{ ml / min} \times 1,73\text{m}^2$  als unteren Grenzwert an, fast 20% sogar  $100 \text{ ml / min} \times 1,73\text{m}^2$  und etwas über 15%  $90 \text{ ml / min} \times 1,73\text{m}^2$  (20). In einer türkischen Veröffentlichung wird ebenfalls ein Grenzwert von  $100 \text{ ml / min} \times 1,73\text{m}^2$  vorgeschlagen (26).

**Alter:** Hier gibt es weltweit ausgeprägte Unterschiede zwischen den Zentren. Nicht alle Zentren sehen das Alter unabhängig vom Gesundheitszustand als Kontraindikation für eine Nierenentnahme. So benutzen z. Bsp. 28% aller UNOS-Zentren keine Altersobergrenze für eine Organspende. 70% jedoch akzeptieren keine über-70-jährigen als Nierenspender, 66% sehen 55 Jahre als maximales Alter an, 13% 60 Jahre (siehe Grafik 4; 20,21,25). Die überwiegende Mehrzahl der Zentren sieht ein Mindestalter von 18 Jahren für Lebendspender vor.

**Chronische Erkrankungen:** Ein Diabetes mellitus, eine arterielle Hypertonie, chronische Nierenerkrankungen, sonstige chronisch- systemische Erkrankungen sowie maligne Erkrankungen des Spenders als Kontraindikation zur Spende zu sehen, da sie entweder das Operationsrisiko erhöhen, zu einer Gefährdung der verbliebenen Einzelniere des Spenders führen oder das Risiko einer Übertragung eines Prozesses auf den Empfänger beinhalten.

**Arterielle Hypertonie:** Ein persistierender systolischer Blutdruck von >140 mmHg Hg oder ein diastolischer Blutdruck von über 90 mmHg unter Einnahme von mehr als einem Antihypertensivum wird als relative Kontraindikation für eine Lebendnierenspende angesehen. Manche Zentren sehen allerdings auch gelegentliche Blutdruckanstiege (mehr als 20% / Tag) auf über 130 mmHg systolisch als Kontraindikation an (25). 12% der Zentren akzeptieren sogar potentielle Spender mit einer sog. "Praxis-Hypertonie" (120/80 mmHg unter häuslichen Bedingungen, > 130/90 mmHg in der Praxis) nicht zur Spende.

**Infektionen:** Bei einem akutem Infekt des Spenders sollte der Eingriff auf einen Zeitpunkt nach Restitution verschoben werden.

Chronische virale Infekte wie eine HIV-Infektion, eine Hepatitis B oder C sind absolute Kontraindikationen zur Spende, gleiches gilt für eine aktive Tuberkulose oder chronische bakterielle Infektionen. Bei positivem CMV-Titer muss eine prophylaktische Therapie beim Empfänger bedacht werden.



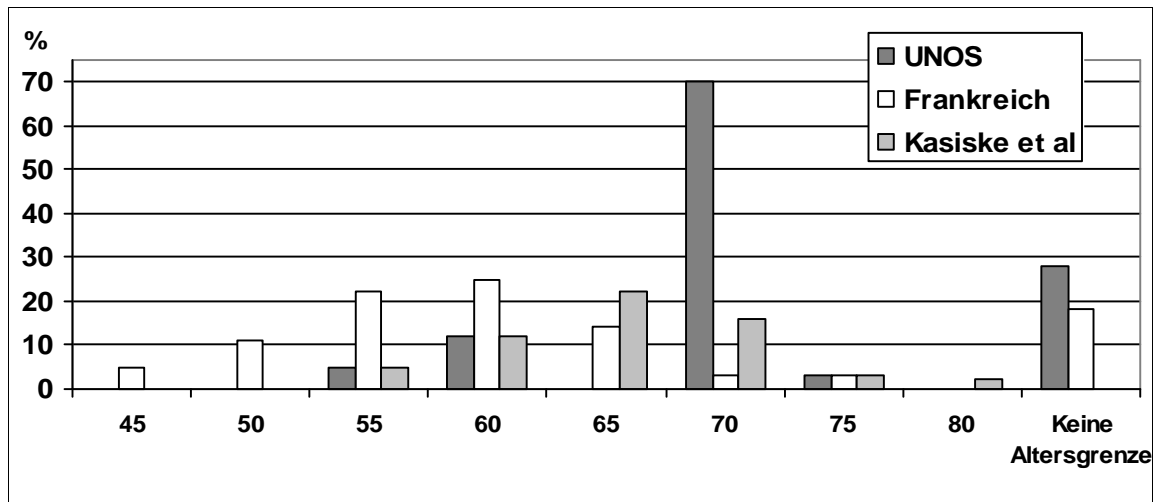


Abb. 4: Oberes Alter für die Zulassung von potentiellen Spendern an verschiedenen Zentren

**Operationsrisiko:** Spender, die nach dem ASA-Index (siehe oben) in die ASA-Klasse 3-5 fallen, sollten von der Spende ausgeschlossen werden. Spender in der Kategorie 2 kommen in Ausnahmefällen in Frage, die Mortalitätsrate ist allerdings erhöht und beträgt um 0,5%. Faktoren, die das OP-Risiko signifikant erhöhen, sind z.B. Diabetes, Bluthochdruck, Mangelernährung oder Adipositas. Diese Faktoren sind unter anderem deswegen Kontraindikationen für eine Lebendniere spende.

**Substanzabusus:** Abhängigkeit von Drogen bzw. Alkoholismus gelten als Kontraindikation zur Spende, wobei einige wenige Zentren ansonsten gesunde Abhängige oder Abhängige mit nachgewiesenen Abstinenz-Perioden nicht aus dem Evaluationsprozess ausschließen.

**Nierensteine,** auch einseitig, sind eine relative Kontraindikation für die Lebendniere spende. Sie sind nicht nur eine Gefahr für die verbliebene Niere des Spenders, sondern können auch für den Empfänger vor allem ein Infektionsrisiko darstellen, wenn sie unbemerkt mit der Niere zusammen transplantiert werden. Allgemein besteht bei einem vorhandenen Stein ein erhöhtes Risiko einer weiteren

Steinbildung. Ein einzelner, seit 10 Jahren asymptomatischer Stein gilt jedoch nicht als absolute Kontraindikation.

**Gefäßanomalien und anatomische Varianten:** Transplantationen von Nieren mit anatomischen Anomalien wie z. Bsp. einer arteriellen oder venösen Mehrgefäßversorgung, sich vorzeitig aufzweigender oder zu kurzer Arterien o.a. werden generell vermieden. Als relative Kontraindikation gilt die einseitige fibromuskuläre Dysplasie, die sowohl beim Empfänger durch Auftreten in der gespendeten Niere als auch beim Spender durch Befall der verbliebenen Niere zu Komplikationen führen kann. Manche Zentren sehen sie jedoch nicht als Ausschlusskriterium, da es widersprüchliche Aussagen dazu gibt, inwiefern das Risiko eines Befalls der anderen Niere erhöht ist. Unter der Voraussetzung, dass schwere Ausprägungen der Dysplasie als Spender ausgeschlossen werden, stellte eine Studie aus den USA 1999 fest, dass sich nach einem Beobachtungszeitraum von durchschnittlich 4,5 Jahren bei keinem der Spender mit fibromuskulärer Dysplasie in der gespendeten Niere Zeichen einer verschlechterten Nierenfunktion wie Hypertonus, Proteinurie oder signifikante Veränderung des Kreatininwertes entwickelten. Personen mit fibromuskulärer Dysplasie können manchmal als Spender in Frage kommen, wenn sie jünger sind, keine sonstigen geeigneten Spender vorhanden sind, und wenn die Erkrankung nicht besonders schwer ausgeprägt ist. (26)

### 1.6.2 Am lokalen Zentrum definierte Kontraindikationen

Als absolute Kontraindikationen für eine Lebendnierenspende gelten am Transplantationszentrum Würzburg:

- Lebensalter <18 oder >65 Jahre
- Körpergewicht 30% über Normalgewicht nach Broca, BMI > 32 kg/m<sup>2</sup>

- arterielle Hypertonie mit mehr als Einfach-Medikation
- Diabetes mellitus (auch eingeschränkte Glukosetoleranz)
- Mikrohamaturie, Proteinurie > 250 mg/die, GFR <80 ml/min
- Anamnestisch rezidivierende Pyelonephritiden, Lageanomalien der Nieren, anatomische Anomalien, Nephrolithiasis
- Tumorerkrankungen in der unmittelbaren Vorgeschichte
- Thrombophilie, Z.n. tiefer Beinvenenthrombose

## 1.7 Psychologische Vorbereitung

Das psychosoziale Evaluationsgespräch sollte von dafür qualifizierten Ärzten oder klinischen Psychologen durchgeführt werden. Es verfolgt folgende Ziele:

- Psychiatrische Anamneseerhebung: Sie soll Hinweise auf vorangegangene und aktuelle psychiatrische Erkrankungen, deren Schweregrad und Behandlung bringen. Schwere geistige Behinderung, die es dem Patienten nicht erlaubt, den Sinn und die eventuellen Risiken des Eingriffs zu verstehen, Substanzabusus ohne nachgewiesene längere Abstinenzperioden sowie uni- und bipolare psychiatrische Erkrankungen stellen Kontraindikationen für eine Organentnahme dar. Sehr wichtig ist auch die Medikamentenanamnese, da manche Psychopharmaka, insbesondere Lithium, nephrotoxisch sein können.
- Aufklärung von Spender und Empfänger: Hier sollte das Risiko einer psychiatrischen Erkrankungen nach Transplantation erwähnt werden. In einer Studie berichteten 31% der Patienten von depressiven Episoden nach Transplantation, die aber nur sehr selten behandlungsbedürftig werden. Zu erwähnen sind auch psychische Veränderungen im Zusammenhang mit Medikamentennebenwirkungen, insbesondere unter hochdosierter Steroid-

Therapie. Die Transplantation kann gelegentlich auch zu Problemen in der Partnerschaft führen, so berichteten in einer weiteren Studie 7,1% der Teilnehmer von einer Scheidung nach Transplantation, davon 44,4% im ersten Jahr; 33,3% davon gaben an, dass die Transplantation eine Rolle dabei gespielt hätte. Insgesamt berichten jedoch die meisten Lebendnierenspender von positiven psychologischen Aspekten nach einer erfolgreichen Transplantation (Zuwachs an Lebensfreude und Selbstvertrauen). In einer Studie zeigten sich 97% der Patienten mit der Entscheidung für die Organspende zufrieden, 41,9% berichteten von einer daraus resultierenden besseren Beziehung zum Empfänger (21).

- Des Weiteren soll in dem psychosozialen Evaluationsgespräch die Freiwilligkeit des Eingriffs sowie die Stabilität der Beziehung zwischen Spender und Empfänger überprüft werden. Vor allem bei verwandten Spendern ist es wichtig, dass die Entscheidung zur Spende nicht unter dem Druck von anderen Familienmitgliedern getroffen wurde. Der Spender muss wissen, dass Ursachen, die eventuell zur Verweigerung der Organspende führen, vom Transplantationsteam vertraulich behandelt werden.

## 1.8 Lebendspendekommission

Die Lebendspendekommission wird von den jeweiligen Landesärztekammern eingesetzt und hat zur Aufgabe, die Freiwilligkeit des Eingriffs nach §8 des TPG zu prüfen und sicherzustellen, dass das Organ nicht Gegenstand eines verbotenen Handelstreibens nach §17 des Transplantationsgesetzes ist. Die Kommissionen sind zusammengesetzt aus einem Arzt, einer Person mit der Befähigung zum Richteramt und einer in psychologischen Fragen erfahrenen Person. Nicht Mitglied der Kommission werden darf, wer als Arzt an der Entnahme oder Übertragung von

Organen beteiligt ist, wer Weisungen eines Arztes untersteht, der an solchen Maßnahmen beteiligt ist sowie aus sonstigen Gründen für die Kommissionstätigkeit ungeeignet ist (Unzuverlässigkeit, Unwürdigkeit auf Grund einschlägiger Vorstrafen, Vermögensverfall, Schwäche der geistigen oder körperlichen Kräfte).

Die Kommission wird auf Antrag der organentnehmenden Einrichtung tätig. Sie sollte den Spender persönlich anhören und kann in Einzelfällen Zeugen, Sachverständige oder den Empfänger anhören.

## 1.9 Operative Verfahren der Lebendspende

Die Spendernephrektomie wird derzeit international in drei verschiedenen Techniken sowie mehreren technischen Varianten durchgeführt, die im Folgenden vorgestellt werden sollen.

### 1.9.1 Offene Entnahmetechnik

Diese Operationstechnik galt lange Zeit als Standardtechnik. Der Zugang zum Organ erfolgt retro- oder transperitoneal mit einem Hautschnitt von 10-16 cm Länge.

Die Nachteile der offenen Entnahme sind vor allem die durch die benötigte komplette Durchtrennung der gesamten Bauchwand- bzw. Rückenmuskulatur stärkeren postoperativen Schmerzen, eine längere Verweildauer im Krankenhaus sowie auch eine (teilweise bis zu 9 Wochen spätere) Rückkehr ins Berufsleben als bei den beiden anderen Techniken (34). Einen weiteren Nachteil stellt die etwas größere, den Spender eventuell kosmetisch belastende, Narbe dar. (28)

Insgesamt geht das offene Verfahren zur Organentnahme mit einer etwas geringeren postoperativen Lebensqualität, aber auch mit einer Kostenersparnis

einher: Pace et al. errechneten für die Periode von Juli bis Dezember 2000 in Kanada Durchschnittskosten von circa 9.600 CAN \$ für die offene Donor-Nephrektomie im Gegensatz zu 10.300 CAN \$ für die laparoskopische Donornephrektomie (33).

### 1.9.2 Laparoskopische Entnahmetechnik (LapDN)

Die erste laparoskopische Donornephrektomie wurde 1995 an der John Hopkins Universität in Baltimore, USA durchgeführt. Mittlerweile hat sich die Technik weltweit verbreitet und es liegen einige Studien vor, die die LapDN mit der konventionellen, offenen Entnahmetechnik sowie der so genannten Hand-Assistierten Technik (siehe unten) vergleichen.

Bei der Operation werden 4 kleinere Schnitte von 5-10 mm und ein größerer Schnitt von ca. 5-7 cm Länge benötigt. Der Patient wird auf die Seite gelagert, eine 6-20fach vergrößernde Kamera ermöglicht die Sicht auf das Operationsfeld. Nach Präparation der Niere werden die Gefäße geclippt und abgetrennt und die Niere mittels eines Bergebeutels entnommen.

Die Vorteile der Technik sind der bei normalem Operationsverlauf geringere Blutverlust und die Möglichkeit zu einer subtileren Gewebspräparation. Die Narben werden kleiner, was mit weniger postoperativem Wundschmerz einhergeht und Analgetika einspart. Weitere Vorteile sind kürzere Krankenhausaufenthalte und eine schnellere Rückkehr ins Berufsleben. Insgesamt berichten die Patienten von einer guten postoperativen Lebensqualität (28).

Nachteile der laparoskopischen Technik sind eine längere OP-Dauer (25-60 Minuten länger), ein größerer Materialaufwand und damit höhere Kosten (siehe oben). Die hohen Kosten werden gesamtwirtschaftlich aber durch die baldige Rückkehr ins Berufsleben, das Einsparen von Medikamenten und die durch die bessere postoperative Lebensqualität eventuell höhere Spendebereitschaft ausgeglichen. Die laparoskopische DN sollte nur an spezialisierten Zentren durchgeführt werden, die bereits Erfahrungen auf dem Gebiet der Laparoskopie

gesammelt haben. Die LapDN hat insgesamt eine für den Chirurgen steilere Lernkurve als die offene Donornephrektomie (28).

### 1.9.3 Hand-assistierte laparoskopische Donornephrektomie

Bei dieser Technik wird zusätzlich zu den auch bei der LapDN erforderlichen 4 kleineren Schnitten noch ein medianer Unterbauch-Schnitt von 8-10 cm Länge angelegt. Über einen so genannten „Pneumosleeve“ bietet dieser Schnitt Platz für die Hand des operierenden Arztes. Die Dissektion der Gefäße und das Bergen der Niere erfolgen hand-unterstützt und damit ähnlich wie bei der offenen Entnahme. Der Unterbauchschnitt verursacht weniger Schmerzen und Komplikationen wie z.B. Hernien (28).

Der Vorteil dieser Methode ist die weniger steilere Lernkurve, damit bietet sie sich auch für Zentren mit einer geringeren Anzahl an Lebendnierenspenden an (32,31,28). Ein Unterschied zur „klassischen“ LapDN ist der etwas längere stationäre Aufenthalt (ca.24 Stunden). Eine Veröffentlichung berichtet von kürzeren warmen Ischämiezeiten sowie kürzeren OP-Zeiten (29).

Was die Transplantatfunktion, das Langzeitüberleben des Organs sowie die Spendermorbidity und – mortalität angeht, erwiesen sich alle 3 Methoden als gleichwertig (28,30).

## 1.10 Standardisierte Spendernachsorge nach Maßgabe der Bundesärztekammer (BÄK)

Die Bundesärztekammer nennt in ihren Richtlinien zur Qualitätssicherung vom 20.04.2001 mehrere Parameter, deren Erhebung bei der Spender- und

Empfängernachsorge empfohlen wird, und die im Folgenden tabellarisch aufgeführt sind.

Im Rahmen der Nachsorge des Organspenders sollten erfasst werden:

- Nierenfunktion des Spenders: S-Kreatinin, Proteinurie
- Verlust der Nierenrestfunktion (Ursache, Dialysepflicht, Aufnahme auf eine Warteliste)
- Inzidenz an arterieller Hypertonie, Anzahl an Antihypertensiva
- Operative Komplikationen (Narbenhernien, Schmerzen, Keloide, Abszesse, Z.n. Transfusion (dann auch Virologie))
- Tod des Spenders (Todesursache, Nierenfunktion zum Zeitpunkt des Todes)
- Soziale Daten: Berufstätigkeit, versicherungsrechtliche Probleme nach der Organspende
- Einstellung des Spenders zum Thema Organspende nach der Spende
- Auftreten sonstiger relevanter Begleiterkrankungen
- Ausscheidung aus der Nachbeobachtung

Im Rahmen der Nachsorge des Organempfängers (auch des Lebendnierenempfängers) sollten erfasst werden:

- Transplantatfunktion
- Verlust der Transplantatfunktion (inkl. Ursache, Biopsie)
- Tod des Patienten (Ursache)
- Ausscheidung aus der Nachbeobachtung
- Inzidenz akuter Abstoßungsepisoden (Zahl, Art, Therapie)
- Art der immunsuppressiven Therapie
- Therapie von Begleiterkrankungen (ACE-Hemmer, Statine, Antihypertensiva)
- Rehabilitationsgrad



- Folgeerkrankungen und typische Komplikationen (kardiovaskuläre Erkrankungen, Diabetes mellitus, pAVK, Apoplexe, operative Komplikationen, Medikamentennebenwirkungen der Immunsuppression, Malignome)
- Nikotinabusus

Seit 2002 besteht zudem die – aktuell noch freiwillige - Möglichkeit für die Zentren, an einem von der Stiftung Lebendspende begründeten „Lebendspendegesundheitsregister“ teilzunehmen. Dieses erfasst und sammelt in enger Kooperation mit den Transplantationszentren die Daten der in Deutschland zur Transplantation zugelassenen Lebendspender. Die in diesem Register erfassten Patienten werden in jährlichem Turnus angeschrieben und zur Nachsorgeuntersuchung in einem Transplantationszentrum oder bei ihrem Hausarzt gebeten. Die Ergebnisse dieser Untersuchung werden an das Register weitergeleitet und dort zentral ausgewertet (35).

## 2. Methodik

Eingeschlossen wurden insgesamt 40 Personen, die im Zeitraum von 1992 bis 2003 am Transplantationszentrum der Universität Würzburg einen Lebendnierenspende durchführen ließen. Die Datenarchivierung erfolgte in einer eigens entworfenen Access<sup>®</sup>-Datenbank (Fa. Microsoft GmbH, München). Die ausgewerteten Daten wurden bis Ende 2002 retrospektiv aus den archivierten Patientenakten, seit Beginn 2003 prospektiv in festgelegten Intervallen erhoben. Folgende Daten wurden dokumentiert:

- Grundlegende Patientendaten des Spenders: Name, Geburtsdatum, Adresse, Alter bei Spende, Datum der Nierenspende, betreuender Hausarzt oder nachbetreuende Einrichtung (Transplantationszentrum, niedergelassener Nephrologe, regionales Krankenhaus); Empfänger und Beziehung zum Empfänger; Auffälligkeiten bei der psychologischen Abklärung.
- Anamnese zum Zeitpunkt der Organspende: Auswertung von vorhandenen Arztbriefen inklusive Kontaktaufnahme mit den betreuenden Hausärzten oder betreuenden Einrichtungen; Erfassung von nephrologischen / urologischen Vorerkrankungen, systemischen Erkrankungen mit möglicher renaler Beteiligung, potentielle Risikofaktoren für den operativen Eingriff wie z.B. Nikotinabusus oder Hypertonie; psychiatrische Vorerkrankungen, stattgehabte operative Eingriffe.
- Empfängerdaten: Stammdaten, Ursache der Niereninsuffizienz, besondere perioperative Risikofaktoren, wie z.B. kardiologische Erkrankungen.
- Auswertung der Operationsberichte: Kalte und warme Ischämiezeiten, intraoperativ vorgefundene anatomische Varianten, Blutverlust und Transfusionspflicht; peri- oder postoperative Komplikationen bei Spender oder Empfänger (Infekte, Narbenschmerzen, Wundheilungsprobleme, Nachblutungen)

- Auswertung der standardisierten Spendernachuntersuchungen: In vordefinierten Abständen (3, 6 und 12 Monate nach der Organspende, danach in jährlichen Intervallen) wurden die Spender durch das Transplantationszentrum aufgefordert, sich entweder im Zentrum selbst oder bei einem niedergelassenen Nephrologen zu einer Nachuntersuchung einzufinden. Bei jedem Recall-Termin wurde eine ausführliche Anamnese erhoben, hier interessierten insbesondere neu aufgetretene Erkrankungen im Intervall seit der letzten Vorstellung, nephrologische / urologische Probleme, Probleme im Bereich der Nephrektomienarbe sowie die Nierenfunktion kontrolliert (Serum-Kreatinin, Kreatinin-Clearance und GFR im Sammelurin, Urineiweißausscheidung im Sammelurin, Urinsediment). Schließlich wurde routinemäßig eine Sonographie der verbliebenen Einzelniere sowie des Nierenlagers auf der Nephrektomieseite durchgeführt.
- Auswertung der standardisierten Empfängernachuntersuchungen: In vordefinierten Abständen (mindestens 3, 6 und 12 Monate nach der Transplantation, danach in jährlichen Intervallen) wurden beim Empfänger Routineparameter zur Beurteilung der Transplantatfunktion sowie der immunsuppressiven Therapie erfasst.

Die gesammelten Daten wurden dann mit Hilfe von Excel© (Fa. Microsoft) analysiert. Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe von SPSS Version 12.0.1 (Fa. SPSS GmbH, München).

- Beschreibung der Spender- und Empfängerpopulation: Hier erhoben wir das Durchschnittsalter in der jeweiligen Gruppe, dazu die geschlechtliche Verteilung. Zusätzlich wurden der Verwandtschaftsgrad zwischen Spender und Empfänger erhoben und die Daten getrennt nach blutsverwandten (LRD=living related donors) und nicht-blutsverwandten Spender-Empfänger-Paaren (LURD=living unrelated donors) beschrieben.

- Beschreibung der präoperativen Situation: Für beide Spender-Gruppen beschrieben wir die präoperative Nierenfunktion mit Hilfe mehrerer im Rahmen der Erstevaluation erhobenen Blut- und Urinwerte. (Serum-Kreatinin, Harnstoff-BUN, tägliche Proteinurie, Blutdruck). Für alle Werte bestimmten wir Mittelwert, Standardabweichung und die Spannweite (Maximum / Minimum).
- In der Gruppe der Nierenspender erhoben wir alle vor Spende bekannten Erkrankungen und errechneten die prozentuale Verteilung der einzelnen Vorerkrankungen in der Population. Für die Transplantatempfänger wurde die durchschnittliche Dialysedauer bestimmt, dazu die Restfunktion der Eigennieren vor dem Eingriff (Serumkreatinin, Harnstoff-BUN, Proteinurie). Außerdem erhoben wir bei den Empfängern Art, Anzahl und prozentuale Verteilung der für den weiteren Verlauf relevanten Begleiterkrankungen.
- Beschreibung der immunologischen Kompatibilität zwischen Spendern und Empfängern: Zu diesem Zwecke erhoben wir die Anzahl der Mismatches, d.h. der Nicht-Übereinstimmungen auf bestimmten Genloci, errechnete Durchschnittswerte und prozentuale Verteilung der Mismatches auf die jeweiligen Loci A,B,DR. Hierbei wurden für die Gruppe die LRD- und die LURD-Gruppen getrennte Berechnungen durchgeführt.
- Beschreibung des operativen Eingriffs: Wir erhoben die Werte für die erste und zweite warme (WIT 1 und 2) sowie für die kalte Ischämiezeit (CIT) bei allen Transplantationen und errechneten für alle drei Zeiten Durchschnittswerte sowie die längsten und kürzesten Zeiten in der gesamten Population. Dazu erhoben wir alle relevanten per- und perioperativen Komplikationen für Spender und Empfänger inklusive der Todesfälle während oder nach der Organentnahme.
- Statistische Evaluation der Langzeitverläufe: Berechnung der Gruppenmittelwerte sowie der Standardabweichungen (SD) von Serumkreatinin, Harnstoff-BUN, Proteinurie und Blutdruckverhalten und statistischer Vergleich der Gruppen.
- Dazu erhoben wir eventuell neu aufgetretene Erkrankungen und Komplikationen und berechneten deren statistischen Verteilung in der Spender- und in der

Empfängergruppe. Zusätzlich bestimmten wir die durchschnittlich im Verlauf verwendeten Dosen der immunsuppressiven Medikation.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Beschreibung der Spenderpopulation

Wir untersuchten insgesamt 40 Spenderinnen und Spender, von denen 27 (67,5%) weiblich und 13 (32,5%) männlich waren. Zum Ende der Datenaquisition am 20. Mai 2004 lag das Durchschnittsalter bei 55,8 Jahren, (33 bis 71 Jahre). Zu diesem Zeitpunkt, im Durchschnitt 4,8 Jahre (1 bis 13 Jahre) nach der Organspende, waren alle Spenderinnen und Spender am Leben.

27 Spender ( 67,5%) sind Blutsverwandte der Empfänger (LRD = living related donation), davon 6 Geschwisterpaare (22% der verwandten Spender-Empfängerpaare insgesamt), 20 Eltern-Kinder-Paare (74%) und ein Halbgeschwisterpaar. Die restlichen 13 Spendern (32,5%) waren nicht blutsverwandt (LURD= living unrelated donation), 12 Spender waren mit den Empfängern verheiratet (92,3% der LURD insgesamt). Ein Spender-Empfänger-Paar waren Lebenspartner.

#### 3.2. Nierenfunktion und Blutdruck der Spender vor der Explantation

Bei 38 von 40 Nierenspendern lag uns ein bei der Erstevaluation erhobener Serum-Kreatinin-Wert vor; der durchschnittliche Wert hierbei betrug 0,89 mg/dl (Minimalwert (Min): 0,6 mg/dl, Maximalwert (Max): 1,3 mg/dl, Standardabweichung (SD): 0,19 mg/dl). Insgesamt wurden bei 37 Patienten präoperative gemessene BUN-Werte dokumentiert, der Mittelwert betrug hier 14,4 mg/dl (Min: 8 mg/dl, Max: 19 mg/dl, SD: 2,5 mg/dl). Bei 36 Patienten wurde eine Messung der Urineiweißausscheidung präoperativ dokumentiert, bei 33 konnte keine signifikante Proteine nachgewiesen werden, bei 3 Patienten fanden sich Werte zwischen 0,1 und 0,2 g/die. Bei 33 Patienten lagen präoperativ erhobene Blutdruckwerte vor; der durchschnittliche systolische Wert betrug hierbei 126 mmHg (100-150 mmHg). Der

diastolische Blutdruck lag durchschnittlich bei 76,5 mmHg (50-95 mmHg). Der errechnete mittlere arterielle Blutdruck (MAP) lag bei 93,8 mmHg (66-111mmHg).

### 3.3. Vorerkrankungen der Spender

Bei insgesamt 30 der 40 Patienten waren schon präoperativ perioperative Risikofaktoren bekannt, 10 Patienten wiesen keine relevanten Vorerkrankungen auf. Das folgende Diagramm zeigt eine tabellarische Zusammenfassung der erhobenen Risikofaktoren.

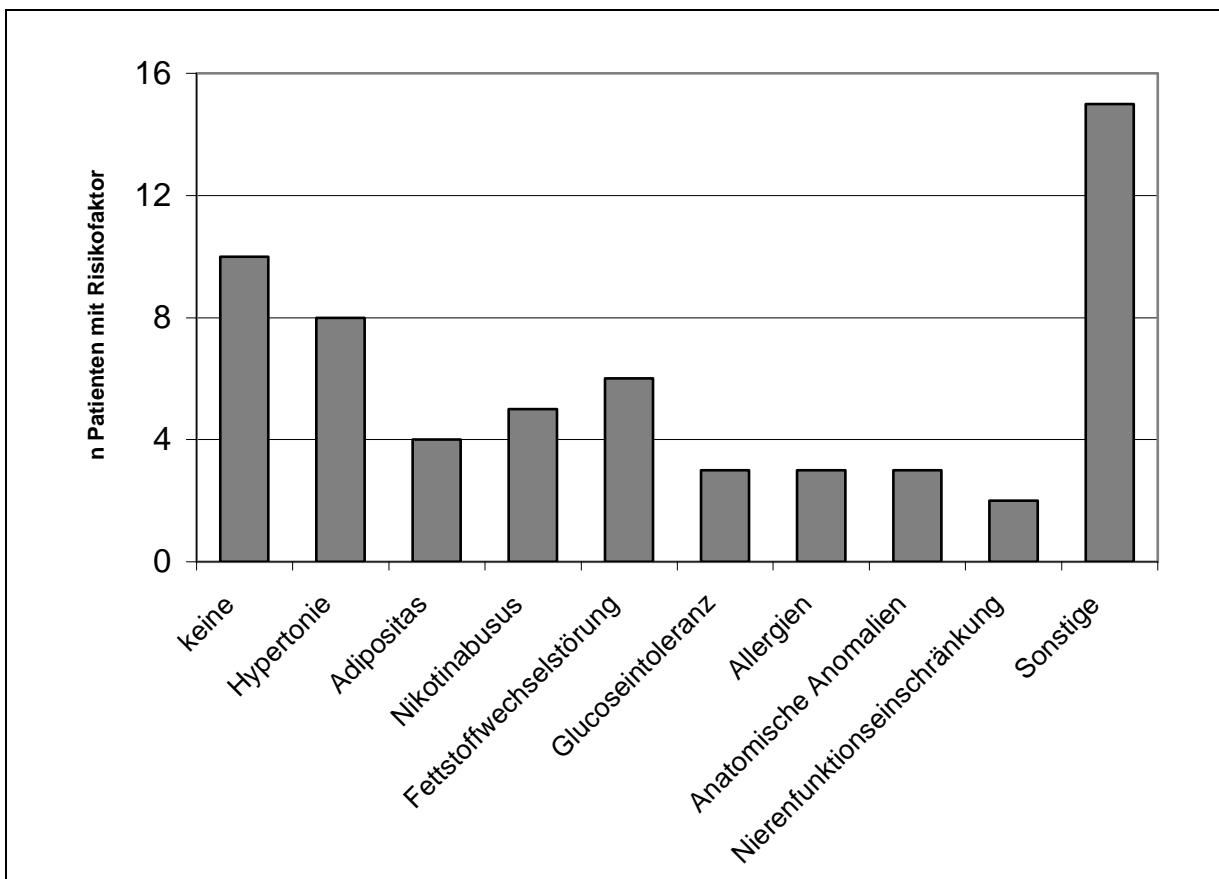


Abb. 5: Verteilung prä- / perioperativer Risikofaktoren in der Spenderpopulation

Wie in Abbildung 5 ersichtlich, ist ein arterieller Hypertonus der am häufigsten angetroffene Risikofaktor in der Spenderpopulation: bei 20% der Spender lag präoperativ eine Hypertonie vor, der höchste gemessene Blutdruckwert lag hierbei bei 150/85 mmHg. Bei 7 Spendern, d.h. 17,5%, bestand ein Nikotinabusus, davon bei 5 auch noch zum Zeitpunkt der Datenerhebung. Maximal wurden 70 pack-years dokumentiert.

Bei 12 von 40 Spendern lagen Stoffwechselstörungen vor, dies entspricht 30% der Gesamtheit. Hierbei handelte es sich bei 6 Spendern um Fettstoffwechselstörungen wie z.B. Hypercholesterinämien oder Hypertriglyceridämien, bei 3 Spendern fand sich initial eine eingeschränkte Glucosetoleranz, die in allen Fällen nach Gewichtsabnahme reversibel waren. Vier der 40 Spender (10%) wiesen Übergewicht, definiert als BMI-Wert  $> 25 \text{ kg/m}^2$  vor.

Bei einer Spenderin lag eine ätiologisch unklare Hyperkalzämie und Hypophosphatämie vor. Ebenfalls war bei einem Spender eine substituionspflichtige Hypothyreose vorbekannt; ebenfalls einmal wurde eine vorher nicht bekannte Hämochromatose bei der Spenderevaluation entdeckt. Drei Spender (7,5%) wiesen Allergien gegen ASS und Pyrazolon, Jod, Pflaster, und Seifen sowie eine Penicillin-Allergie auf.

Bei drei Spendern wurden anatomische Anomalien an der Niere festgestellt, zwei dieser Personen hatten eine einseitige Doppelnierenanlage, ein Spender eine einseitige, frühe Aufzweigung der Nierenarterien. Bei zwei Spendern, d.h. 5% der Gesamtpopulation, bestand eine präoperativ bestimmte Nierenfunktion im unteren Normalbereich.

Zu den sonstigen, bei jeweils einzelnen Spendern erhobenen nicht regelrechten Befunden gehörten Nieren- und Leberzysten (ein Patient), geringgradige Verkalkungen des Myokards, der Aorta und der Nierengefäße (ein Patient), eine Arthropathie, eine Zykllothymie (ein Patient), eine in der Vorgeschichte beschriebene Lyme-Erkrankung (ein Patient) und intermittierende Harnwegsinfekte



(ein Patient). Bei einem Spender bestanden Bedenken bezüglich des höheren Lebensalters (71 Jahre), bei einem Spender-Empfänger-Paar bezüglich der Enge der partnerschaftlichen Beziehung.

### 3.4. Beschreibung der Empfängerpopulation

Insgesamt wurden 40 Empfänger mit Lebendnierentransplantationen bedacht, davon waren 30 männlichen Geschlechts (75%) und 10 weiblichen Geschlechts (25%). Das Durchschnittsalter zum Stichtag am 20.05.2004 lag bei 44,0 Jahren (23 bis 72 Jahre). Zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung waren alle Transplantatempfänger noch am Leben. Bei 6 Patienten kam es zum Transplantatverlust.

### 3.5. Nephrologische Grundkrankheit des Empfängers

Die meisten der Transplantatempfänger hatten eine chronische Glomerulonephritis (GN), bei insgesamt 18 der 40 Patienten (45%) wurde ein derartige Erkrankung nachgewiesen oder vermutet, bei 11 Patienten auch bioptisch gesichert. 8 der 18 von einer GN betroffenen Empfänger litten unter einer mesangial-proliferativen Glomerulonephritis (44,4%); 2 von 18 hatten eine membranoproliferative GN, ein Empfänger eine Minimal-change-Glomerulopathie. Bei 7 von 18 wurde keine Nierenbiopsie zur Etablierung der Grunderkrankung durchgeführt. Bei 6 Empfängern (15%) lagen anatomische Anomalien wie Schrumpfnieren unklarer Genese, Agenesien einer Niere oder Nierendysplasien vor. Bei 4 Patienten (10%) führte eine autosomal-dominante polyzystische Nierenerkrankung (ADPKD) zur Insuffizienz des Organs, bei weiteren 3 (7,5%) eine fokal-sklerosierende Glomerulosklerose (FSGS). Bei 2 (5%) Empfängern wurde ein Morbus Wegener als Ursache der Niereninsuffizienz diagnostiziert, ebenfalls bei 2 Empfängern (5%) lag eine diabetische Nephropathie bei Diabetes mellitus Typ 2 vor. Jeweils ein

Empfänger hatte eine Nephrolithiasis bei Zustand nach Nephrektomie auf der Gegenseite, eine Refluxnephropathie, eine Lupusnephritis bei systemischem Lupus erythematodes, eine Oligomeganephronie sowie eine ischämische Nephropathie bei fibromuskulärer Dysplasie. Eine Zusammenfassung der Grundkrankheiten zeigt Abbildung 6.

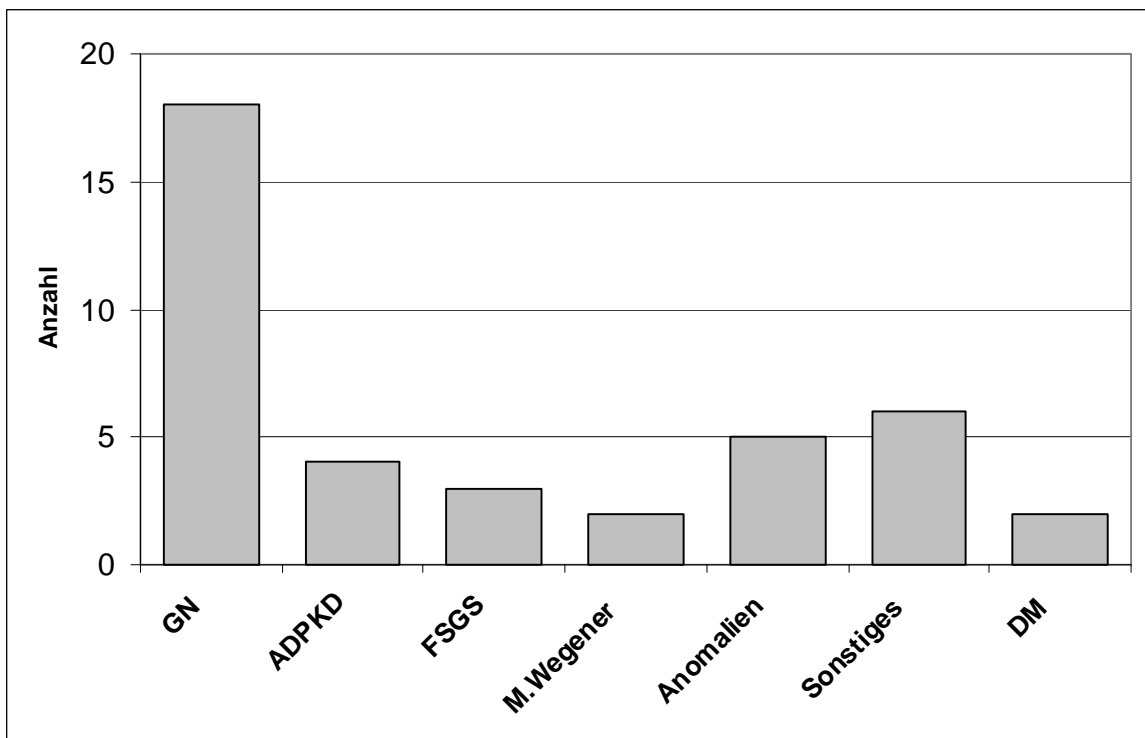


Abb. 6: Verteilung der nephrologischen Grunderkrankung in der Empfängerpopulation (ADPKD: autosomal-dominante polyzystische Nierendegeneration; FSGS: fokalsklerosierende Glomerulosklerose)

### 3.6. Krankheitsverlauf während der Dialysezeit, Begleiterkrankungen der Empfänger

Die durchschnittliche Dialysedauer bei den Transplantatempfängern betrug 29 Monate (1-226 Monate). Bei 6 Empfängern (15%) wurde eine sogenannte

präemptive Nierenspende durchgeführt, sie wurden vor Erreichen der Dialysepflichtigkeit transplantiert.

Die häufigste Begleiterkrankung bei den Transplantatempfängern war mit 26 Fällen (65% aller Patienten) der arterielle Hypertonus, der in 25 Fällen (96%) als renaler Hypertonus identifiziert wurde. Bei 10 Patienten (25%) bestand eine renale Anämie, bei 23 Patienten (57%) wurde ein sekundärer Hyperparathyreoidismus festgestellt, der auf die durch Nierenerkrankungen ausgelösten Verschiebungen der Calcium- und Phosphatspiegel zurückzuführen ist. Bei 2 Patienten (5%) entwickelte sich eine renale Osteopathie.

An sonstigen Erkrankungen bestanden bei 5 Patienten (12,5%) Erhöhungen der Blutfette, davon handelte es sich bei 2 Patienten um eine Hypercholesterinämie, bei weiteren 2 um eine sekundäre Hyperlipidämie, in einem Fall um eine Hyperlipoproteinämie. Bei 2 Patienten bestand eine Apipositas. 2 Patienten litten unter einem gastrointestinalen Reflux, 2 unter chronischen Gastritiden. Bei 3 Patienten war es in der Vorgeschichte zu Hirnblutungen unterschiedlicher Lokalisation gekommen.

### 3.7. Immunologische Kompatibilität zwischen Spender und Empfänger

Präoperativ erfolgte in jedem Fall ein Vergleich der HLA-Typisierung zwischen Spendern und Empfängern. Als HLA-Mismatch (MM) wird eine nicht vorhandene Übereinstimmung auf einem bestimmten HLA-Lokus verstanden. Im Folgenden werden die Gruppen der blutsverwandten Lebendspenden (living related donation = LRD) mit der Gruppe der nichtblutverwandten Spender-Empfänger-Paare („living unrelated donation“ =LURD) verglichen. In der LURD-Gruppe lagen von einem

Paar keine Informationen zur Gewebetypisierung vor. Eine Zusammenfassung der Ergebnisse zeigt Abbildung 7.

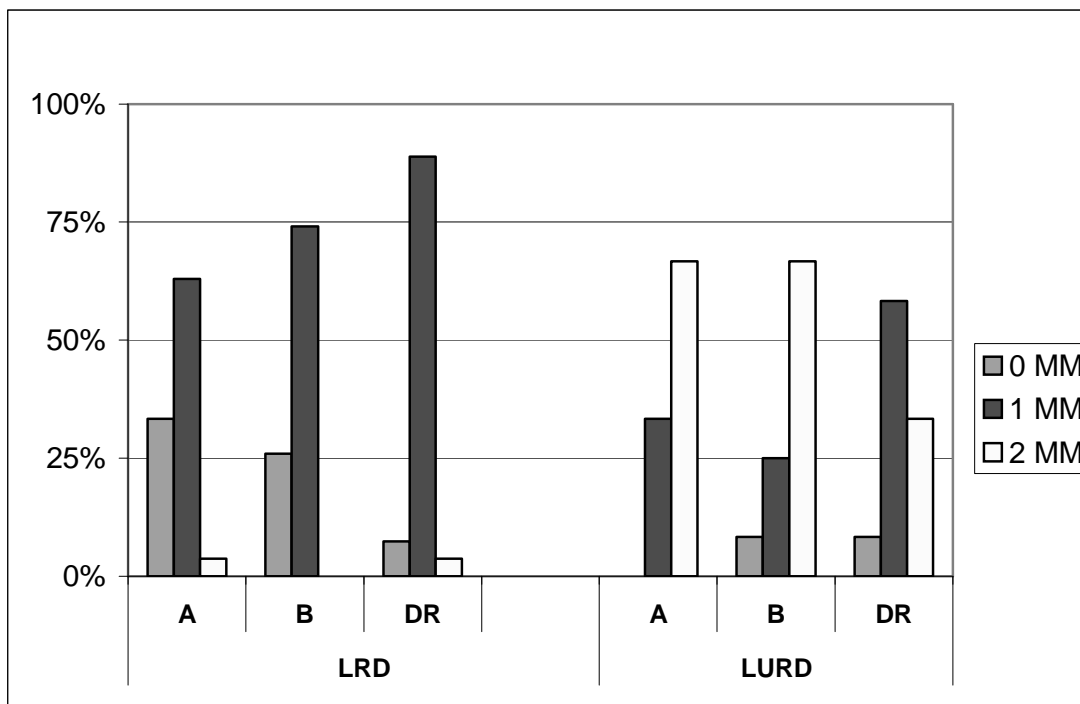


Abb. 7: Verteilung der HLA-Mismatches zwischen Spender und Empfänger in Abhängigkeit vom Verwandtschaftsgrad

Durchschnittlich lagen in der Gruppe der LRD 0,7 – 0,8 – 1 Mismatches auf A – B – DR vor, was insgesamt 2,4 Mismatches pro Spende entspricht, in der Gruppe der LURD 1,4 – 1,4 – 1 auf A – B – DR. Dies entspricht 4,1 Mismatches pro Spende.

### 3.8. Operativer und perioperativer Verlauf

Bei 36 von 40 Eingriffen wurde die kalte Ischämiezeit (CIT) durch die Operateure dokumentiert. Der Mittelwert betrug 70 Minuten (12-144 Minuten). Von 35 Eingriffen lagen Angaben über die erste warme Ischämiezeit vor, im Mittel erfolgte die Organentnahme nach 1,5 Minuten (<1 bis 5 Minuten). Von 35 operativen

Eingriffen lagen uns Daten über die zweite warme Ischämiezeit vor, der Mittelwert hier betrug 35,5 Minuten (23 bis 58 Minuten).

Bei keinem der 40 Spender sind uns perioperative Komplikationen bekannt. Direkt auf die Organentnahme zurückzuführende Komplikationen fanden sich bei 4 der 40 Spender (10%). Hierbei handelte es sich um eine Fall mit einer postoperativen Anämie mit einem Hb von 9,4 g/dl bei Entlassung, einen Harnwegsinfekt, ein Fall mit postoperative Narbenschmerzen sowie eine allergische Reaktion auf Verbandsmaterial. Perioperative Todesfälle sowie Todesfälle bis zum Stichtag der Nachbeobachtungszeit traten auf Spenderseite nicht auf.

Die häufigste Komplikation auf Empfängerseite waren Lymphozelen in 15 Fällen (38,47%). Bei 2 Empfänger (5%) kam es nach Beendigung des operativen Eingriffs zu einer Thrombose der Transplantatvenen. In dem einen Fall war die Ursache eine mechanische Drainagestörung, die zur zweifachen Revision und schlussendlich am 9.Tag postoperativ zum Transplantatverlust führte, im anderen Fall führte ein perirenales Hämatom zur Thrombose und Transplantatverlust am 8.Tag postoperativ. Bei weiteren drei Patienten kam zu einer verspäteten Funktionsaufnahme des Transplantates („delayed graft function“ = DGF). Bei zwei Empfängern (5,13%) kam es perioperativ zu stärkeren Blutungen mit Abfall des Hämatokrits und Transfusionspflicht im postoperativen Verlauf. In jeweils einem Fall kam es zu einer Transplantatarterienstenose oder zu einer DGF nach Spasmus der A. renalis, ebenfalls einmal zu einer Ruptur der Transplantatniere mit Blutung und retroperitonealem Hämatom. In einem Fall komplizierten sehr beengte intraabdominelle Raumverhältnisse den operativen Eingriff. Bei keinem der 40 beschriebenen Eingriffe kam es zu perioperativen Todesfällen im Verlauf der ersten 30 Tage.

In der Gruppe der Empfänger blutsverwandter Lebendspenden lagen uns von 26 der insgesamt 27 Patienten Kreatininwerte bei stationärer Entlassung vor, hier betrug der mittlere Serumkreatininwert 1,84 mg/dl (0,9 bis 4,7 mg/dl, SD 0,85 mg/dl). Der Harnstoff-Stickstoff im Serum betrug im Mittel 32,9 mg/dl (9 bis 76

mg/dl, SD 14,5 mg/dl). Bei 13 der 27 LRD-Empfängern lagen uns Informationen über die Proteinurie nach Transplantation vor, hier betrug die durchschnittliche tägliche Proteinausscheidung 0,38 g/die (0,0 bis 1,3 g/die, SD 0,36 g/die). Blutdruckwerte nach Transplantation lagen uns bei 14 LRD-Empfängern vor, der mittlere systolische Wert betrug  $138,6 \pm 17,9$  mmHg, der mittlere diastolische Wert  $85,4 \pm 8,1$  mmHg.

In der Gruppe der Empfänger von nicht-blutsverwandten Organen (LURD) lagen uns von 11 der 13 Eingriffe Daten über die initiale Nierenfunktion bei stationärer Entlassung vor. Der durchschnittliche gemessene Serumkreatininwert betrug hierbei  $2,6 \pm 2,4$  mg/dl (0,9 bis 9,6 mg/dl), der BUN betrug im Mittel  $36,8 \pm 18,9$  mg/dl (20 bis 73 mg/dl). Blutdruckwerte lagen in dieser Gruppe nur von 4 der 13 Transplantatempfänger vor, hier betrug der mittlere systolische Blutdruckwert  $135 \pm 11,2$  mmHg, der mittlere diastolische Wert  $83,8 \pm 4,2$  mmHg.

Eine Zusammenfassung aller erhobenen Werte für beide Gruppen zeigen die folgenden Tabellen:

	<b>MW <math>\pm</math> SD</b>	<b>Bereich</b>
<b>Kreatinin (mg/dl)</b>	$1,84 \pm 0,85$	0,9 – 4,7
<b>Harnstoff-BUN (mg/dl)</b>	$32,9 \pm 14,5$	9 – 76
<b>Proteinurie (g/die)</b>	$0,38 \pm 0,36$	0 - 1,3
<b>RR systolisch (mmHg)</b>	$138,6 \pm 17,9$	110 - 185
<b>RR diastolisch (mmHg)</b>	$85,4 \pm 8,1$	65 - 100

Tabelle 1: Postoperative Nierenfunktionswerte der LRD-Transplantatempfänger

	<b>MW <math>\pm</math> SD</b>	<b>Bereich</b>
<b>Kreatinin (mg/dl)</b>	$2,58 \pm 2,37$	0,9 – 9,6
<b>Harnstoff-BUN (mg/dl)</b>	$36,8 \pm 18,9$	20 – 73
<b>Proteinurie (g/die)</b>	$2,7 \pm 2,2$	0,1 – 6,5
<b>RR systolisch (mmHg)</b>	$135,0 \pm 11,8$	120 – 150

<b>RR diastolisch (mmHg)</b>	83,8 ± 4,2	80 – 90
------------------------------	------------	---------

Tabelle 2: Postoperative Nierenfunktionswerte der LURD-Transplantatempfänger

### 3.9. Langzeitverlauf nach Organspende

Im weiteren Verlauf wurden die Organspender regelmäßig aufgefordert, sich nachuntersuchen zu lassen. Alle Spender wurden bereits präoperativ auf die Notwendigkeit einer strukturierten Nachbetreuung hingewiesen. Vom Zentrum werden routinemäßig Nachkontrollen 3 und 6 Monate nach Organspende sowie im Folgenden dann jährliche Nephrologische Kontrolluntersuchungen empfohlen. Im Folgenden werden Daten bis zum Stichtag dieser Untersuchung (31.12.2003) präsentiert. Der längste erfasste Verlauf belief sich auf 132 Monate, d.h. 11 Jahre.

#### 3.9.1 Beurteilung der Funktion der verbliebenen Niere

Den Verlauf des Serumkreatinins nach Lebendnierenspende ( Mittelwert und Standardabweichung) zeigt die Abbildung 8. Der durchschnittliche Kreatininwert der Spender nach vollzogener Organentnahme bewegte sich über einen Zeitraum von maximal 132 Monaten durchgehend im Normbereich von 0,8-1,4 mg/dl. Der höchste gemessene Wert betrug an zwei aufeinander folgenden Zeitpunkten 1,8 mg/dl; beide Werte wurden beim gleichen Spender gemessen. Klinische Zeichen der Niereninsuffizienz fanden sich nicht.

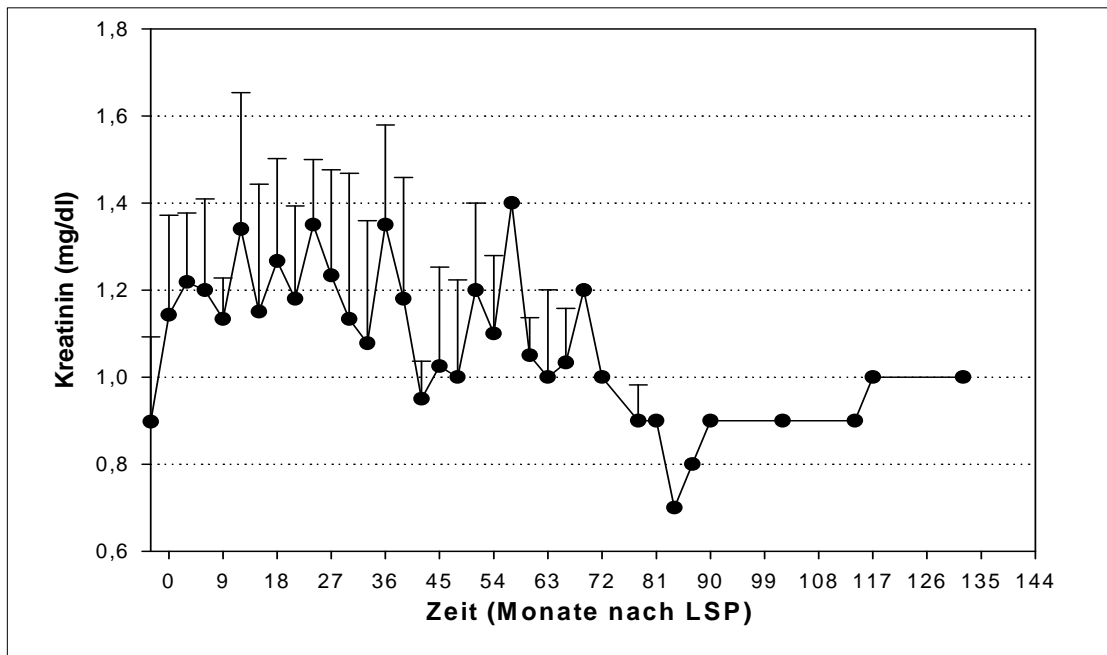


Abb. 8: Serumkreatinin-Verlauf in mg/dl bei den Spendern nach Lebendspende, MW  $\pm$  SD

Abbildung 9 zeigt den Verlauf des Harnstoff-BUN der Spenderpopulation zu bestimmten Zeitpunkten. Es zeigt sich, dass das Mittel der BUN-Werte der Nierenspende-Gruppe sich durchgehend zwischen 14 und 23 mg/dl bewegt; dies entspricht bei einem Referenzbereich von 6-25 mg/dl Normalwerten.

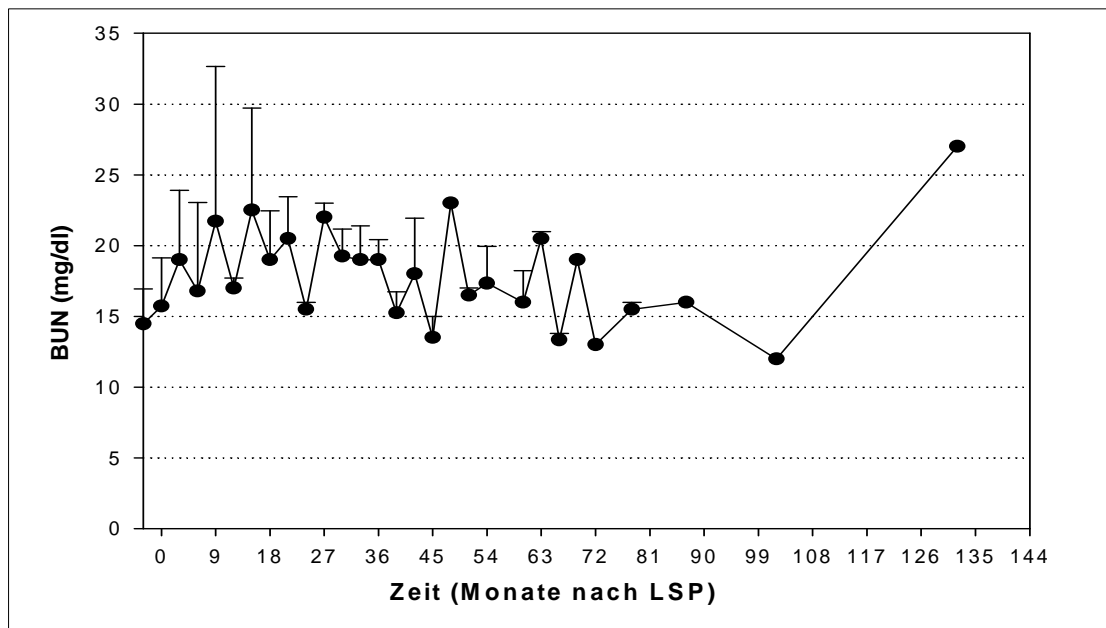


Abb. 9: BUN-Verlauf in mg/dl der Spender nach Nierenlebendspende, MW  $\pm$  SD



Zur weiteren Beurteilung der Nierenfunktion wurde die Gesamt-Urineiweißausscheidung in g/die im 24h-Sammelurin erfasst, die in Abbildung 10 dargestellt sind.

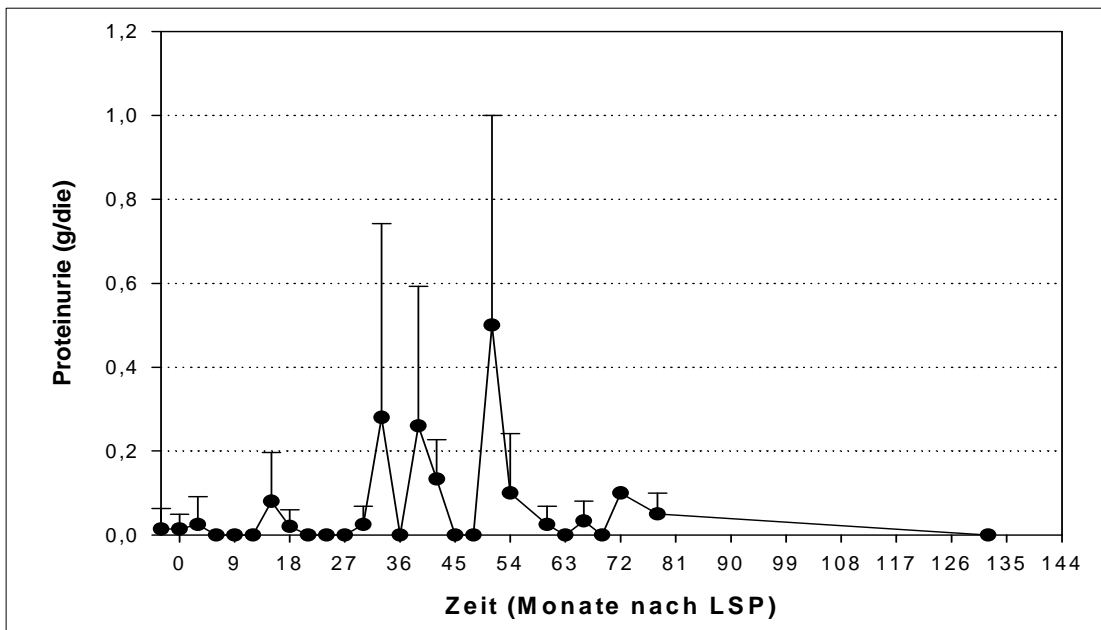


Abb. 10: Verlauf der Proteinurie der Organspender nach Nierenlebenspende, MW  $\pm$  SD

Geht man von einer normalen täglichen Proteinausscheidung von 0 bis 0,2 g/die aus, bewegen sich die erhobenen Werte fast durchgehend im Normbereich. In unserem gesamten Kollektiv von 40 Individuen befand sich ein Spender, der im postoperativen Verlauf eine signifikante Proteinurie mit Werten von über 1 g/die entwickelte (maximal 1,2 g/die 18 Monate nach Explantation).

### 3.9.2 Arterieller Blutdruck nach Lebendnierenspende

Ein wichtiger Faktor in der Verlaufsbeurteilung nach Lebendnierenspende ist der systolische sowie der diastolische Blutdruck. Die Entwicklung einer arteriellen Hypertonie nach Nierenspende kann eine Verschlechterung der Funktion der

verbliebenen Niere bedingen. Die folgende Abbildung 11 zeigt den mittleren systolischen und diastolischen Blutdruck der Spenderpopulation im Zeitverlauf.

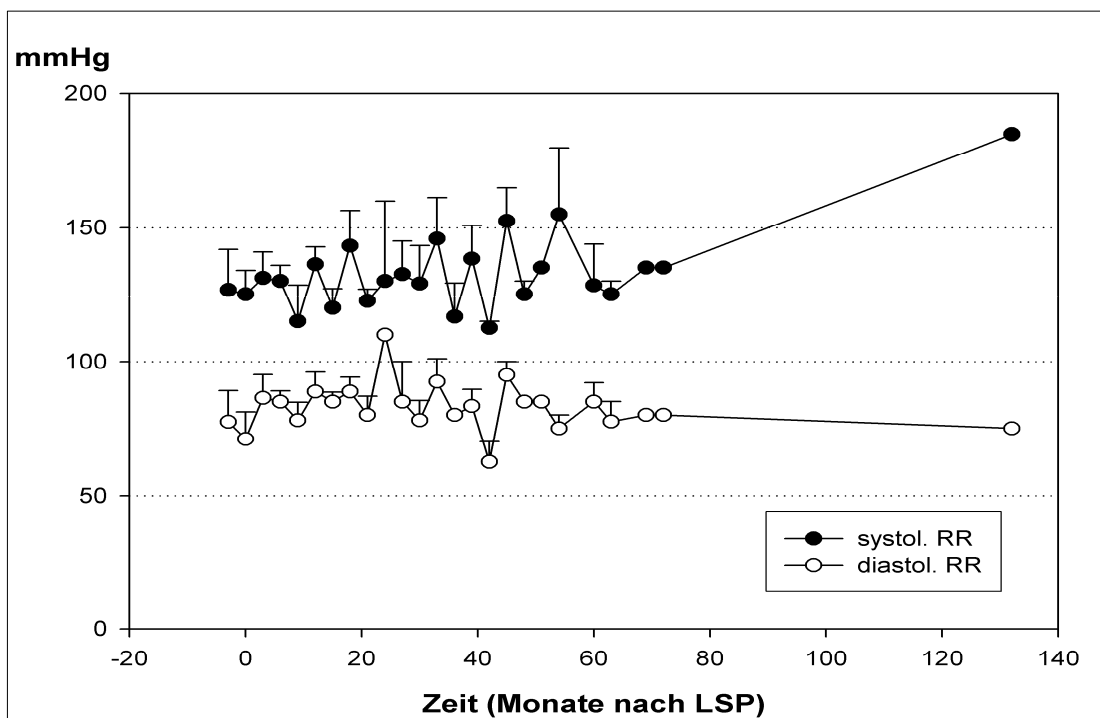


Abb. 11: Verlauf des systolischen und diastolischen Blutdrucks in mmHg nach Nierenlebensspende, alle Spender, MW  $\pm$  SD

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sich bei 40 Spendern insgesamt 14 mit deutlich oder grenzwertig hypertensiven Blutdruckwerten finden (systolisch  $>135$  mmHg, diastolisch  $>90$  mmHg); dies entspricht 35% der Gesamtheit. Davon sind bei 6 Patienten (15% der Gesamtpopulation) die hypertensiven Werte erstmals nach Nierenspende aufgetreten, bei zwei dieser Patienten wird die Hypertonie medikamentös behandelt, bei weiteren zwei Patienten wurde im Rahmen der letzten Nachuntersuchung eine medikamentöse Therapie empfohlen, aber bisher nicht eingeleitet. Den Verlauf bei dieser hypertensiven Untergruppe zeigt die Abbildung 12.

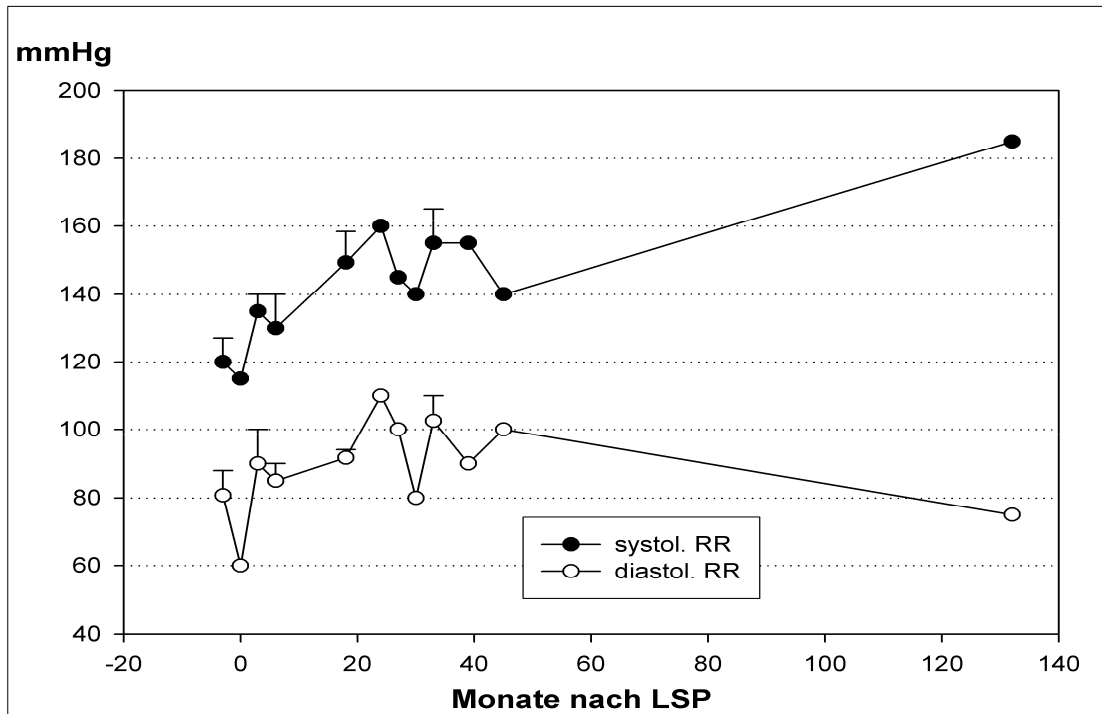


Abb. 12: RR-Verlauf bei den sechs hypertensiven Patienten nach Nierenlebensspende, MW  $\pm$  SD

### 3.9.3 Komplikationen im Langzeitverlauf nach Lebendnierenspende

Im Folgenden werden ausschließlich die nach Nierenspende neu aufgetretenen Krankheitsbilder bzw. Symptome betrachtet. Eine arterielle Hypertonie wurde, wie oben bereits angeführt, in 6 von 40 Fällen (15%) und damit am häufigsten beobachtet. Bei 3 von 40 Patienten (7,5%) wurden im Rahmen der Nachuntersuchungen bei der Echokardiographie morphologische Veränderungen des linken Ventrikels festgestellt; bei einem Patienten fiel eine linksventrikuläre Dilatation auf, bei zwei Patienten eine konzentrische Hypertrophie (bei einem dieser Patienten in Zusammenhang mit einer arteriellen Hypertonie).

Bei drei Patienten (7,5%) wurde eine Hypercholesterinämie festgestellt, die in einem Fall zur medikamentösen Behandlung mit einem CSE-Inhibitor führte.

Bei zwei ehemaligen Spenders (5% der Grundgesamtheit) wurde im Langzeitverlauf ein Malignom diagnostiziert. In einem Fall handelte es sich um ein sechs Jahre nach Lebendspende festgestelltes Nierenzell-Karzinom im Stadium pT1N0MO, das komplikationslos enukleiert werden konnte; die Nierenfunktion blieb auch nach der Tumorenukleation normal mit Kreatininwerten von 0,8 mg/dl bei Entlassung nach der OP und 1,0 mg/dl bei der letzten Nachuntersuchung, die 3 Jahre nach Enukleation stattfand. In dem zweiten Fall handelte es sich um ein viereinhalb Jahre nach Spende erstmals diagnostiziertes Mamma-Karzinom.

Bei weiteren zwei Patienten (5%) bestanden postoperativ länger anhaltende Beschwerden (Schmerzen, Parästhesien) im Narbenbereich.

Ansonsten traten in Einzelfällen folgende Komplikationen auf:

- Ulcus duodeni
- Ätiologisch unklare Schmerzen im Skrotalbereich
- Hörverlust und Tinnitus
- Ätiologisch unklare Kombination aus Hyperkaliämie (bei V.a. Hypoaldosteronismus), Leukopenie und Anämie
- Polyklonale Gammopathie unklarer Genese
- Verschlechterung einer vorbekannten Zykllothymie

### 3.10 Langzeitverlauf bei den Empfängern einer Lebendnierenspende

Wir beobachteten die Gruppe von 40 Lebendspendeempfänger ab dem Zeitpunkt der Entlassung nach Transplantation standardisiert nach. Der längste erfasste Verlauf erstreckt sich über insgesamt 120 Monate bis zum Stichtag 31.12.2003. Von 39 Empfängern lagen uns Resultate von Verlaufsuntersuchungen vor, bei einem Empfänger, der erst kurz vor dem Stichtag transplantiert wurde, lagen uns noch keine Informationen über den Verlauf vor. Zum 31.12.2003 waren alle

Organempfänger am Leben. Bei sechs Empfängern (15%) kam es in der Zwischenzeit zum Organverlust.

### 3.10.1 Transplantatfunktion nach Lebendnierentransplantation

Den Verlauf des Serumkreatinins post transplantationem in der Empfängergruppe als ein Parameter zur Beurteilung der Transplantatfunktion zeigt Abbildung 13. Hier zeigt sich, dass der größte Teil der Empfänger hochnormale bis leicht pathologische Kreatininwerte aufweist (Normwerte 0,8-1,3 mg/dl). Die höhere Standardabweichung im längeren Verlauf lässt sich durch die geringe Anzahl an Empfängern mit größeren Schwankungen im Serumkreatinin erklären. In dieser Berechnung sind auch Werte von sechs Patienten (15%) inkludiert, bei denen es im Langzeitverlauf zu einem Transplantatverlust kam. Diese traten zwischen 0 und 108 Monaten (MW 39,8 Monate) nach Transplantation auf. Bei zwei Empfängern wurde ursächlich eine Thrombose der Nierenvene festgestellt, bei einem Empfänger kam es zu einer Stenosierung der Nierenarterie. Bei zwei Patienten führte eine gesicherte andauernde Non-Compliance bei der Einnahme der immunsuppressiven Therapie zum Transplantatverlust. Bei einem Patienten wurde die Ursache des Transplantatverlustes nicht gesichert, wobei in diesem Fall eine chronisch progrediente Transplantatfunktionsverschlechterung dokumentiert wurde.

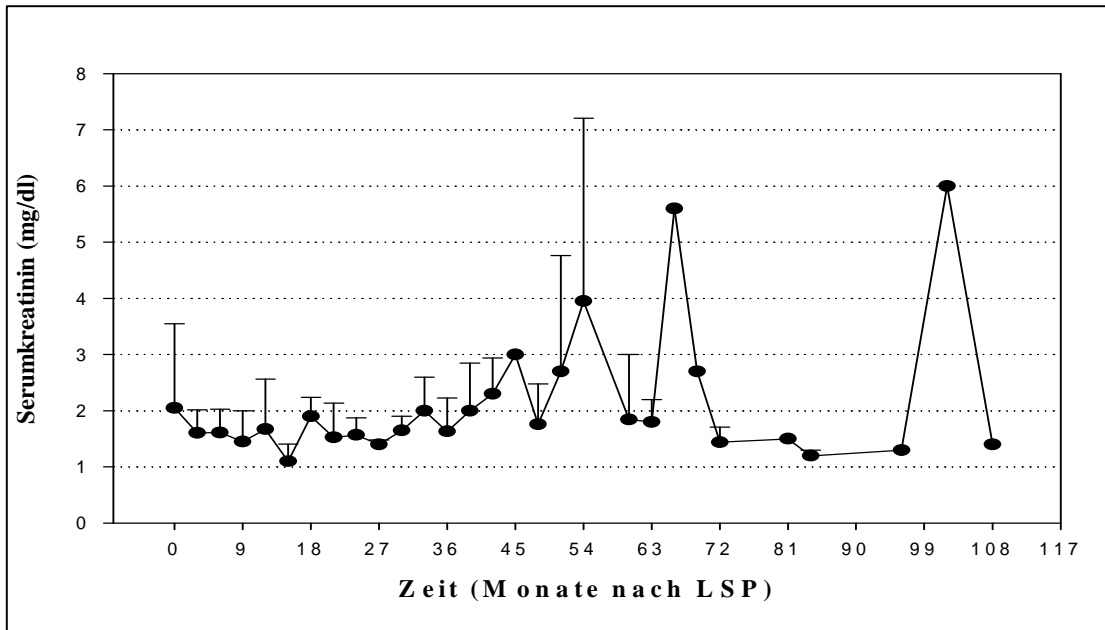


Abb. 13: Serum-Kreatinin nach Lebendnierentransplantation in mg/dl, MW  $\pm$  SD

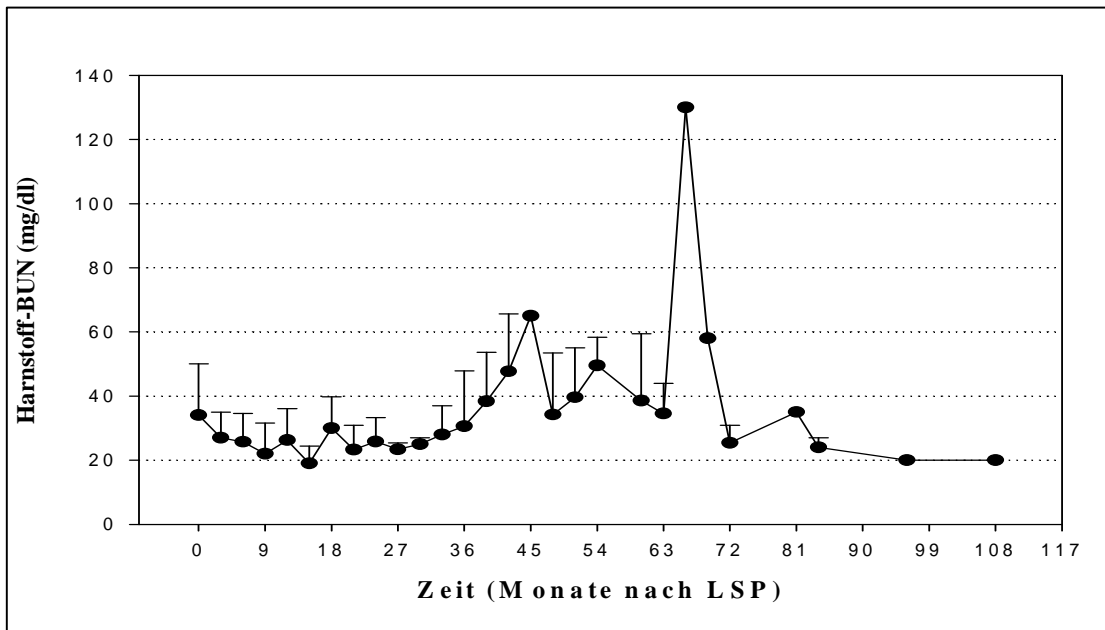


Abb. 14: Serum-BUN nach Lebendnierentransplantation in mg/dl, MW  $\pm$  SD

Abbildung 14 zeigt den Verlauf des mittleren BUN-Wertes über die Zeit in der Empfängergruppe. Auch der durchschnittliche BUN-Wert der Empfängerpopulation

bewegt sich (bei Normwerten von 6-25 mg/dl) im hochnormalen bis beginnend pathologischen Bereich.

Weiterhin erhoben wir für die Empfängergruppe die tägliche Proteinausscheidung im Urin in g/die, die in der folgenden Abbildung graphisch dargestellt werden.

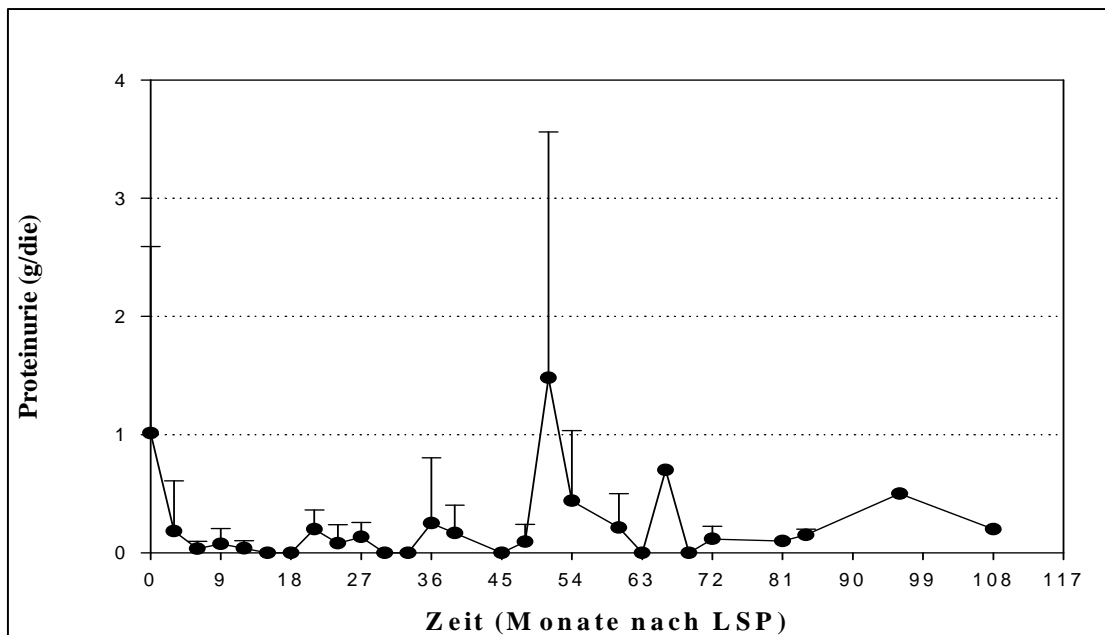


Abb. 15: Urineiweißausscheidung in g / die nach Lebendnierentransplantation, MW ± SD

Wir fanden unmittelbar nach stationärer Entlassung eine erhöhte Urineiweißausscheidung von im Mittel 1,58 g/die (beeinflusst vor allem von Werten von 5 Patienten). Im weiteren Verlauf normalisierten sich die Werte weitgehend und bewegten sich im physiologischen (0-150 mg/die) bis niedrig pathologischen (150-1000 mg/die) Bereich. Bei 4 Patienten (10%) wurden im weiteren Verlauf eine Proteinurie von >1 g/die gemessen (bei zwei Patienten wiederholt, bei zwei Patienten einmalig).

### 3.10.2 Immunsuppression nach Lebendnierentransplantation

Grundsätzlich werden am Würzburger Transplantationszentrum verschiedene Basisimmunsuppressiva nach Nierentransplantation eingesetzt, welche in standardisierter Weise in Abhängigkeit von verschiedenen Empfängervariablen (Alter, Anzahl an Vortransplantationen, PRA's, HLA-Antigen-Übereinstimmung zwischen Spender und Empfänger, Begleiterkrankungen) zum Einsatz kommen. Zur Induktionstherapie wurden der polyklonale Antikörper ATG-F<sup>®</sup> sowie seit 2002 der monoklonale Antikörper Basiliximab eingesetzt. Weiterhin wurden die Calcineurininhibitoren Cyclosporin A (CsA) und Tacrolimus (Tac) verwendet, als Purinantagonisten Mycophenolat-Mofetil (MMF) und Azathioprin (AZA) sowie Prednisolon (Pred) als Steroid. Die neueren zugelassenen Immunsuppressiva Sirolimus und Everolimus sowie EC-Mycophenolat wurden bisher nicht eingesetzt. Bei insgesamt 20 Patienten wurde eine sequentielle Quadrupletherapie mit Induktionstherapie durchgeführt, die Induktion erfolgte dabei bei 12 Patienten mit dem polyklonalen Antikörper ATG-Fresenius, bei 8 mit Basiliximab. Diese Induktionstherapie wurde zu Beginn des Lebendspendeprogramms bei erhöhtem immunologischen Risiko (präformierte PRA's >20%, mehr als 3 Mismatche gesamt in HLA-A, B und DR oder 2 Mismatche im HLA-DR)

Insgesamt 26 von 40 Patienten erhielten eine immunsuppressive Erhaltungstherapie mit Prednisolon, Cyclosporin A und Mycophenolat-Mofetil (MMF). Bei 5 Patienten wurde im Verlauf das Cyclosporin A durch Tacrolimus ersetzt; ein Patient erhielt Azathioprin statt Mycophenolat-Mofetil (MMF) bei Unverträglichkeit. Vier Patienten wurden mit Tacrolimus / MMF / Prednisolon als Erhaltungstherapie behandelt, zwei Patienten erhielten eine Dualtherapie mit Cyclosporin und Prednisolon. Ein Patient wurde mit Cyclosporin A, Prednisolon und Azathioprin behandelt, bei einem Patienten lagen uns keine Informationen über die verwendeten Immunsuppressiva vor. Die folgenden Abbildungen zeigen die durchschnittlich verwendeten Tagesdosen der Immunsuppressiva:



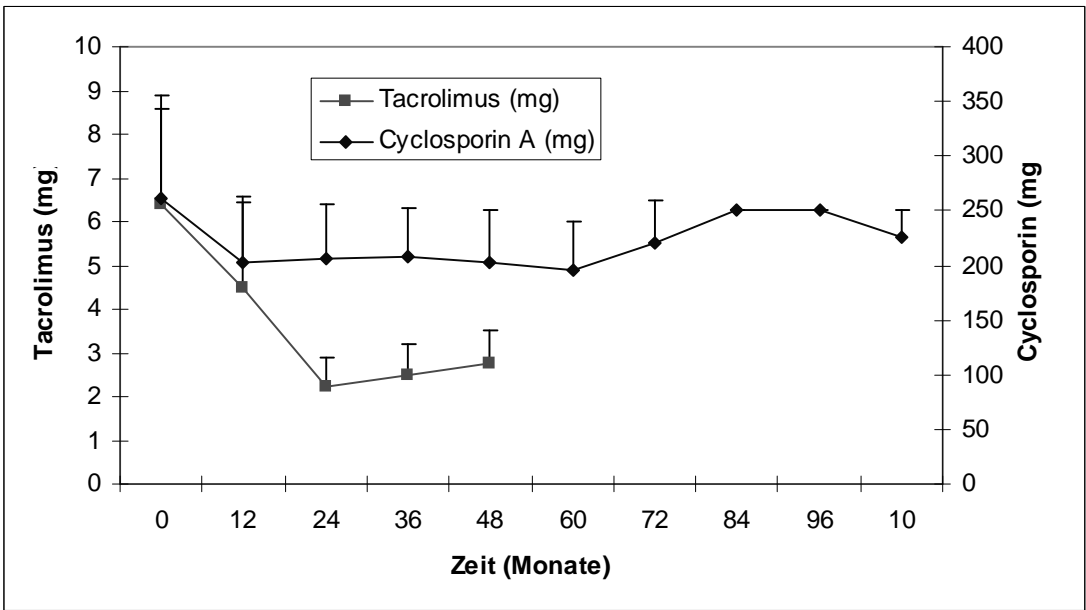


Abb. 16: Tägliche Tagesdosen der Calcineurininhibitoren Cyclosporin A und Tacrolimus in mg/die nach Lebendnierentransplantation (35 ausgewertete Patienten mit CsA; 9 ausgewertete Patienten mit Tacrolimus, MW  $\pm$  SD)

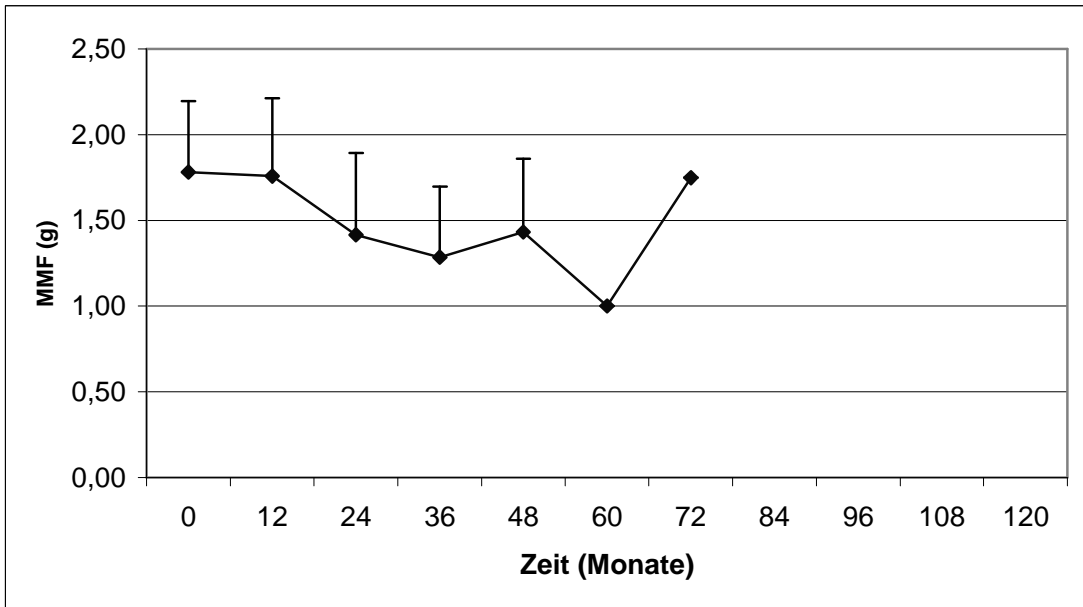


Abb. 17: MMF-Tagesdosen in g/die nach Lebendnierentransplantation, 36 ausgewertete Patienten, MW  $\pm$  SD

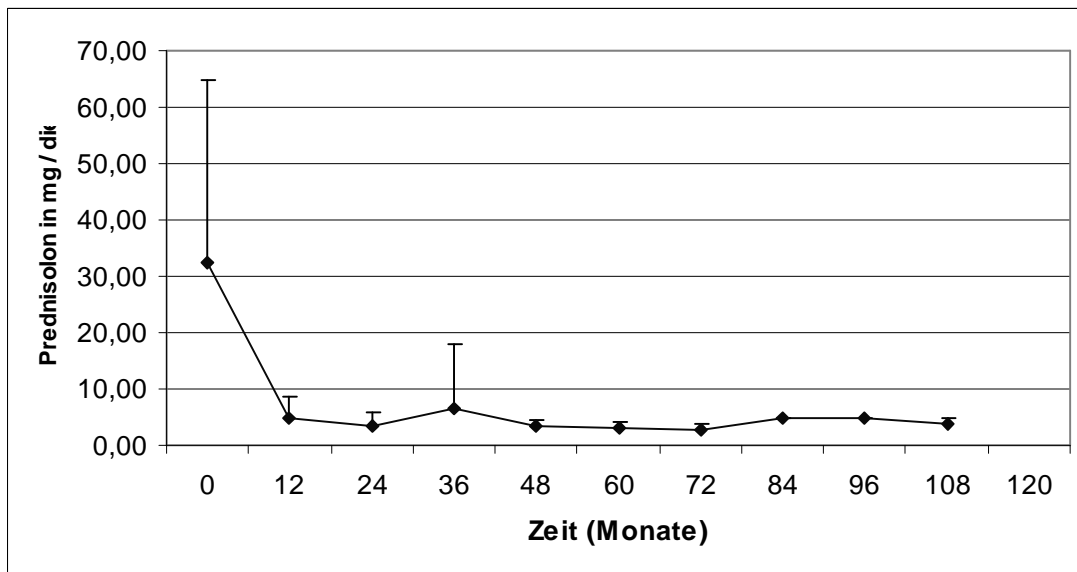
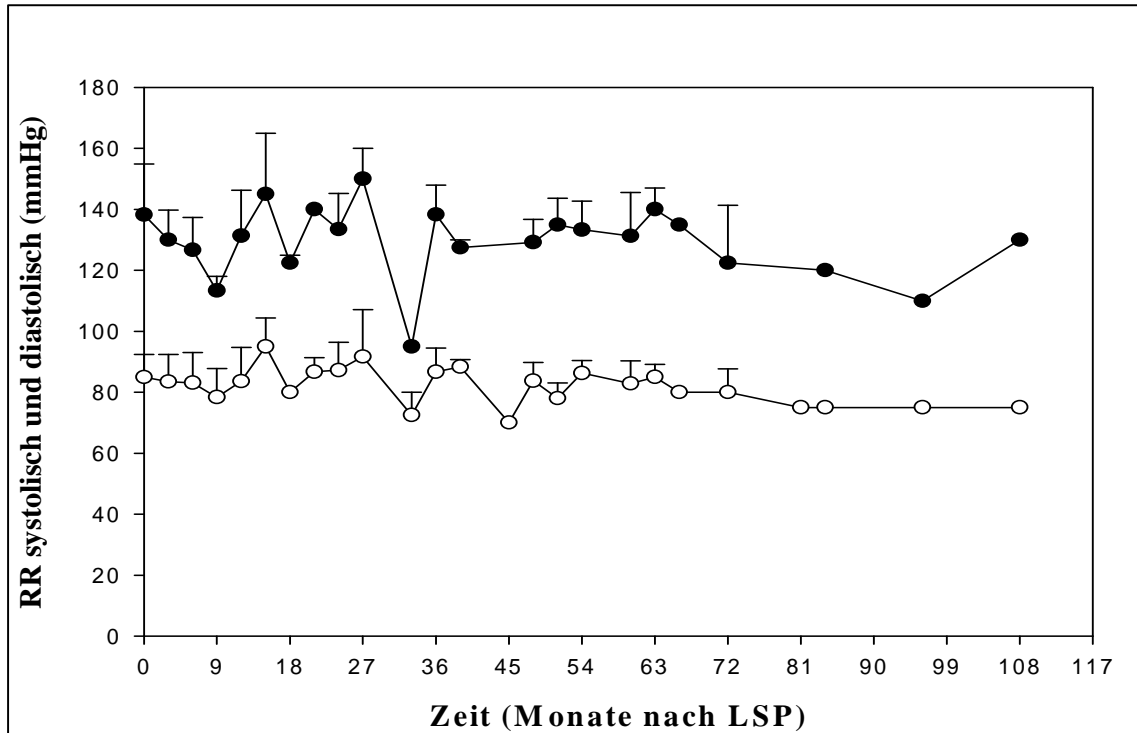


Abb. 18: Prednisolon-Tagesdosis in mg/die nach Lebendnierentransplantation bei 39 ausgewerteten Patienten, MW ± SD

### 3.10.3 Blutdruckverhalten nach Lebendnierentransplantation

Bei insgesamt acht Empfängern (20%) wurden im weiteren Verlauf mehrfach hypertensive Blutdruckwerte größer 140 / 90 mmHg gemessen. Fünf dieser Patienten (62,5%) werden aktuell antihypertensiv behandelt. Insgesamt fällt auf, dass sich die Blutdruckwerte vieler Patienten trotz engmaschiger Nachbetreuung häufig in Bereichen oberhalb der empfohlenen Grenzwerte (bei Nierenerkrankten  $\leq$  130/80 mmHg) bewegen. Das folgende Diagramm zeigt die mittleren systolischen und diastolischen Blutdruckwerte nach Lebendnierentransplantation.

Abb. 19: Systolisches und diastolisches Blutdruckverhalten der Empfänger von Lebendnieren-



transplantaten, MW  $\pm$  SD

### 3.10.4 Komplikationen im Langzeitverlauf nach Lebendnieren-Tx

Als häufigste Komplikation traten Infektionen bei insgesamt 21 Patienten (52,5 %) auf. 20% der Empfänger erlitten unter Immunsuppression eine Zytomegalievirus-Infektion, davon trat bei zwei Patientinnen definitionsgemäß eine CMV-Erkrankung auf. Bei zwei Empfängern fand sich eine Infektion mit dem Herpes-simplex-Virus. Jeweils drei Patienten erlitten im weiteren Verlauf behandlungsbedürftige Infekte des Respirationstraktes, bei zwei weiteren kam es zu radiologisch nachweisbaren Pneumonien. Zwei Patienten litten an behandlungsbedürftigen anhaltenden Diarrhoen, bei einem Patienten kam es hierunter auch zu einem akuten prärenalen Nierenversagen. Bei drei Patienten kam es zu rezidivierenden Harnwegsinfekten,

in einem Fall mit konsekutiver Urosepsis. In jeweils einem Fall wurde eine Endokarditis, eine pseudomembranöse Kolitis, eine auf einen Staphylokokkeninfekt zurückzuführende Phlegmone der Weichteile, rezidivierende Tonsillitiden sowie eine Otitis media beobachtet.

Bei insgesamt 7 Patienten (entsprechend 17,5%) kam es im Verlauf zu einer akuten Abstoßungsreaktion, die in 5 Fällen steroidsensibel und in zwei Fällen nicht mit Steroiden ausreichend behandelbar war, so dass eine Antikörpertherapie durchgeführt werden musste. In zwei Fällen (5%) mit langsam progredientem Funktionsverlust des Transplantats wurde bioptisch im weiteren Verlauf eine chronische Allograft-Nephropathie gesichert. In ebenfalls zwei Fällen wurde ein Rezidiv der Grunderkrankung histologisch gesichert, es handelte sich um eine membranöse Glomerulonephritis und eine IgA-Nephritis.

Bei drei Patienten (7,5%) wurde im Langzeitverlauf ein Malignom diagnostiziert (ein Prostata-Karzinom, ein Basaliom, ein Keratoakanthom und ein Spinaliom).

An typischen Nebenwirkungen der immunsuppressiven Therapie mit Cyclosporin A fanden wir bei drei Patienten eine Gingivahyperplasie. In drei Fällen kam es zu einer am ehesten steroidbedingten Hüftkopfnekrose mit der Notwendigkeit einer endoprothetischen Versorgung. In zwei Fällen traten rezidivierend Arthritiden auf, die in einem Fall auf eine CsA-Nebenwirkung zurückgeführt werden konnten, da es zu einem Sistieren nach Umsetzung auf Tacrolimus kam.

Bei zwei Patienten kam es zu kardiologischen Komplikationen; in einem Fall handelte es sich hierbei um eine neu auftretende absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern, sowie um einen Fall eines Vorhofflatterns.

Jeweils bei zwei Patienten beobachteten wir Hautulcera unklarer Genese, eine sensible Polyneuropathie sowie eine Polyglobulie.

In insgesamt 13 Fällen zeigten sich Komplikationen, die in Abbildung 20 unter „Sonstiges“ aufgeführt sind. Hier fanden sich:

- eine Deckplattenimpression im Wirbelbereich LWK III-V
- ein Hirnorganisches Psychosyndrom (HOPS) bei Hyponatriämie

- ein angioneurotisches Ödem unter ACE-Hemmer-Therapie
- eine Hypermenorrhö
- zwei Fälle von arteriovenöser Fistelung nach Nierenpunktion
- eine obere gastrointestinale Blutung
- rezidivierende Pyodermien
- ein Fall einer eingeschränkter Glucosetoleranz
- eine manifeste Hyperthyreose
- eine Ovarialzyste
- ein CMV-assoziiertes Guillain-Barré-Syndrom
- eine tiefe Beinvenenthrombose (TBVT)

Eine Übersicht aller in der Empfängergruppe aufgetretenen Komplikationen zeigt die folgende Abbildung .

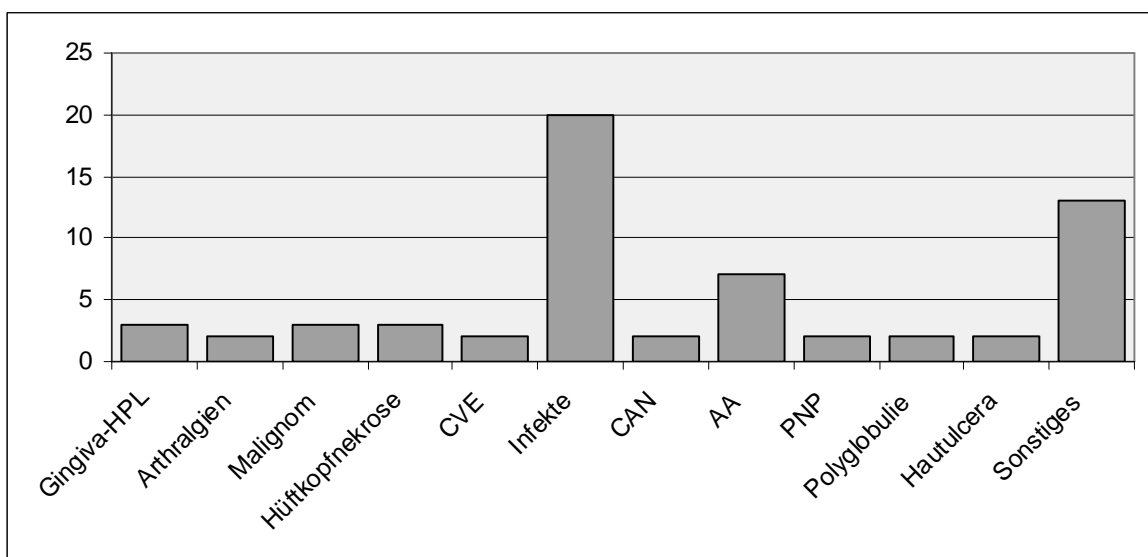


Abb. 20: Anzahl und Art der bei Lebendspenden-Empfängern diagnostizierten Komplikationen (CAN = chronische Allograft-Nephropathie; aRej: akute Abstossungsreaktion)

### 3.10.5 Vergleich des Outcomes nach Verwandtenlebendspende / Nicht-Verwandten-Lebendspende zu den Ergebnissen der postmortalen Nierentransplantation am Zentrum Würzburg

Insgesamt erhielten 27 Empfänger ihr Transplantat von einem blutsverwandten Spender (LRD: living related donation), 13 von einem nicht-blutsverwandten Spender (LURD: living unrelated donation). 18,5% der LRD-Empfänger erlitten bis zum Ende der Beobachtungszeit einen Transplantatfunktionsverlust, während es bei den LURD-Empfängern nur ein Patient (entsprechend 7,5%) war. 59% der LRD-Empfänger erlitten eine infektiöse Komplikation im Vergleich zu 38,5% der LURD-Empfänger. Alle sieben Patienten mit akuten Abstoßungsreaktionen waren Empfänger eines LRD-Transplantats. Die folgenden Abbildungen 21 bis 23 zeigen die Kaplan-Meier-Überlebenskurven von Patienten und Transplantaten nach Nierentransplantation.

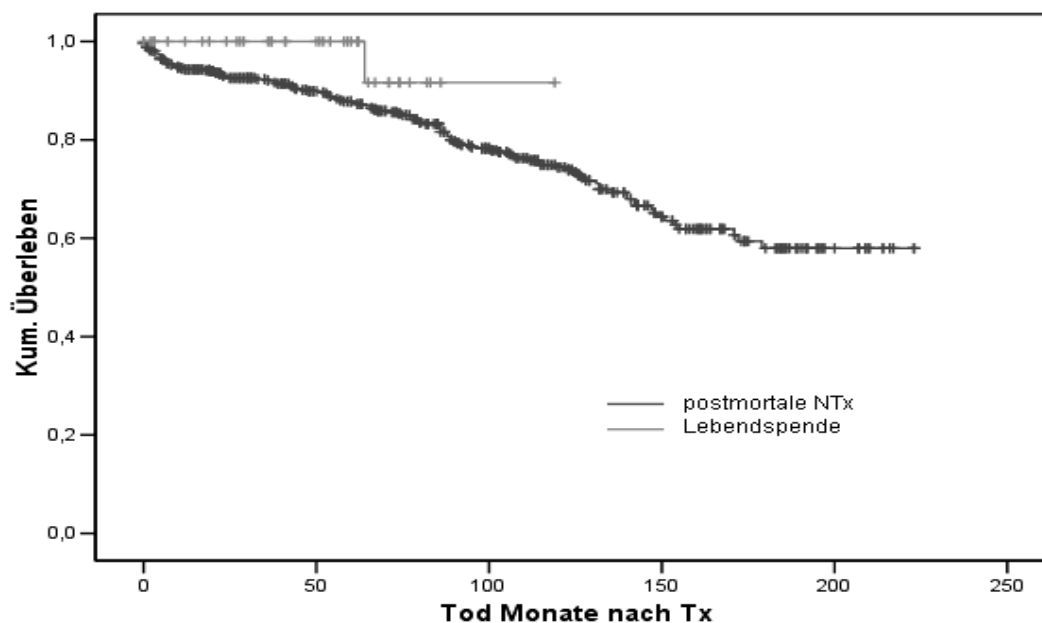


Abb. 21: Patientenüberleben, Vergleich Lebendspende vs. postmortaler NTx ( $p = 0,114$  im log-rank-Test)

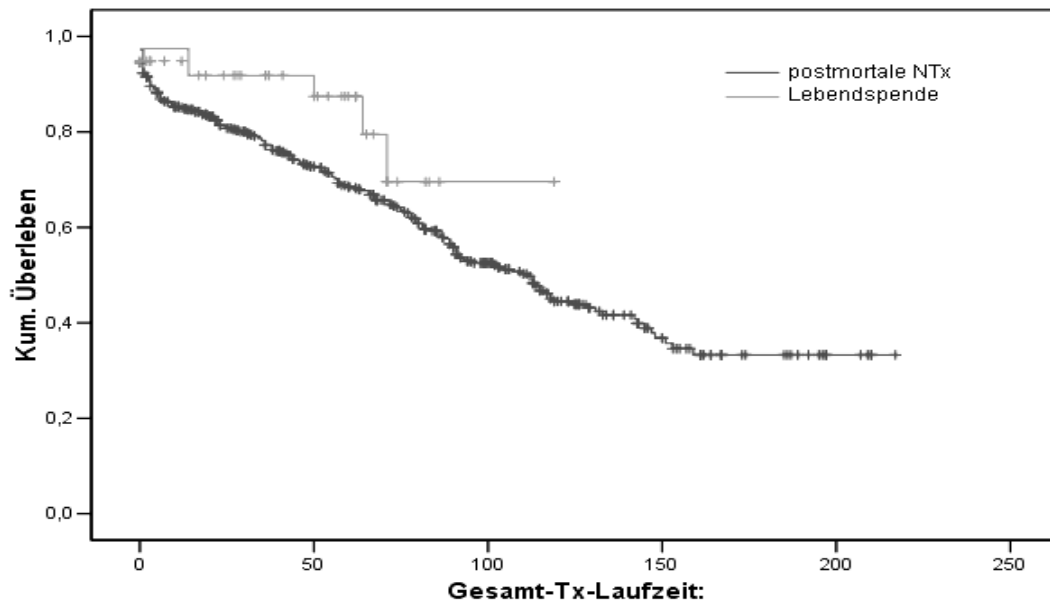


Abb. 22: Transplantatüberleben, Vergleich Lebendspende vs. postmortaler NTx ( $p = 0,10$  im log-rank-Test)

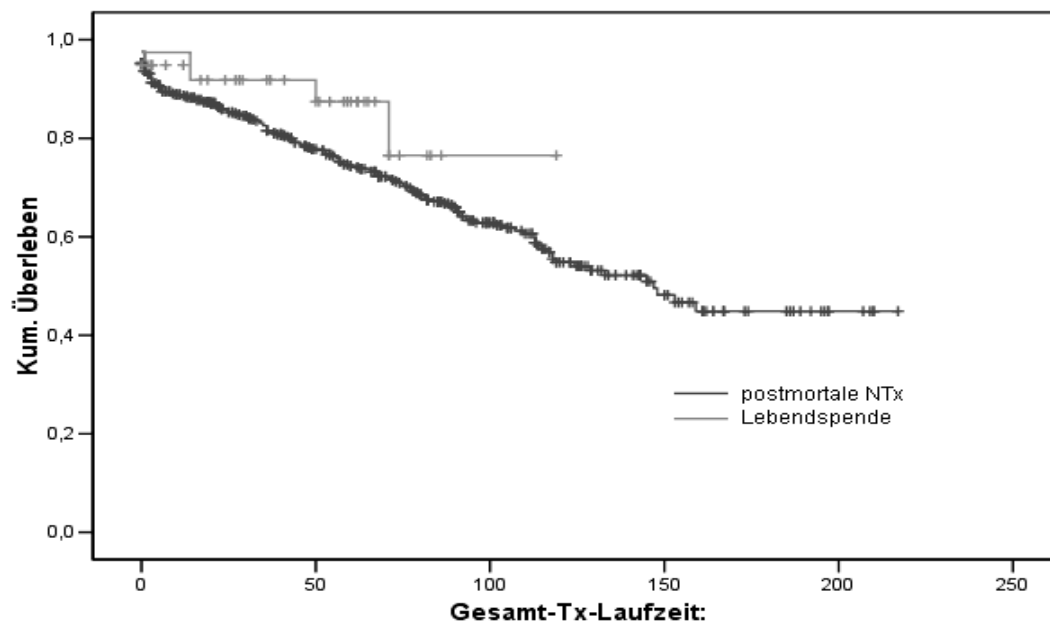


Abb. 23 : Transplantatüberleben, death-censored, Vergleich Lebendspende vs. postmortaler NTx ( $p=0,18$  im log-rank-Test)

Die Kaplan-Meier-Kurven belegen die (bisher nur tendenziell) besseren Überlebensraten der Empfänger nach Lebendnierentransplantation sowie die besseren Transplantat-Überlebensraten. Im Beobachtungszeitraum kam es zu keinem Todesfall bei den Empfängern von Lebendnierenspenden.



## 4. Diskussion

### 4.1. Präoperative Abklärung der Nierenspender

Es liegen mehrere internationale Studien vor, die Lebendnierenspender vor und nach der Nephrektomie beobachteten. Als erstes wollen wir die präoperative Situation und die verwendeten Selektionskriterien mit den in Würzburg erhobenen Daten vergleichen.

In einer schwedischen Studie liegt das Durchschnittsalter der Nierenspender 12 Jahre nach Transplantation bei 61 Jahren (17). In der Universitätsklinik Düsseldorf betrug im Zeitraum von 1997 bis 2001 das Durchschnittsalter  $49,7 \pm 9,2$  für die verwandten und  $50,3 \pm 9,1$  für die nicht-verwandten Spender (36). Eine in mehreren Zentren durchgeführte französische Studie stellte fest, dass 80% der Transplantationszentren in Frankreich sog. Cut-Off-Ages benutzen, der Mittelwert des zugelassenen Altermaximums betrug hierbei 58 Jahre (45-75 Jahre) (20). In Würzburg liegt der Alterdurchschnitt 4,8 Jahre nach Spende bei 55,8 Jahren und ist damit leicht höher als in vergleichbaren Studien. Es wird kein Cut-Off-Age vorgegeben, die Altersspanne reicht von 35 bis 71 Jahren.

Im Zentrum Düsseldorf waren von insgesamt 62 Spender-Empfänger-Paaren 38 verwandt (LRD; 61,3%) und 24 nicht verwandt (LURD; 38,7%) (36). Dies entspricht den Zahlen des Zentrums Würzburg, in dem 67,5 % der Spenden zwischen Verwandten und 32,5 % zwischen Nicht-Verwandten stattfanden.

Wir erhoben bei unseren Nierenspendern präoperativ mittlere Blutdruckwerte von 126 mmHg systolisch (100-150 mmHg) und 76,5 mmHg diastolisch (50-95); insgesamt 20% der Spender litten unter einer leichten Hypertonie, die damit den häufigsten präoperativen Risikofaktor darstellte. Ähnlich präsentiert sich die Situation in anderen Zentren, wo z.B. bei 24,1% bzw. 16,2% der Patienten eine leichte Hypertonie präoperativ festgestellt wurde (36,37). Eine türkische Studie

bestimmte einen mittleren systolischen Blutdruckwert von 131,7 mmHg für 102 beobachtete Lebendspender (26). Es zeigt sich also, dass auch an anderen Zentren eine milde Hypertonie kein Ausschlusskriterium für die Nierenspende ist; eine Studie konnte bestätigen, dass eine vorbestehende milde arterielle Hypertonie beim Donor keine negativen Effekte auf das Outcome des Empfängers hat (37). Das in Würzburg benutzte Ausschlusskriterium – arterielle Hypertonie mit mehr als Einfachmedikation – wird auch von 64% der US-amerikanischen Zentren benutzt (25).

30% der in Würzburg transplantierten Patienten litten unter Stoffwechselstörungen, hierbei waren Fettstoffwechselstörungen die häufigste Ursache. In Frankreich schließen 30% der Zentren Patienten mit Hyperlipidämien von der Spende aus.

Ebenfalls häufig war bei unserem Kollektiv ein Nikotinabusus (17,5% der Gesamtpopulation), der in Frankreich in schwereren Formen in 36% der Fälle als Ausschlusskriterium gesehen wird, wobei über die genaue Anzahl an zum Ausschluss führenden Pack-Years keine Angaben zu finden sind. Ein Drittel der Zentren zwingen Patienten zu einer Aufgabe des Zigarettenkonsums vor der Transplantation (20).

10% unserer Spenden litten unter einer Adipositas, definiert als BMI > 25 kg/m<sup>2</sup>. Eine solche leichte Übergewichtigkeit gilt in 16% der Zentren in den USA als Ausschlusskriterium (25).

Ein manifester Diabetes mellitus gilt in Frankreich in allen Zentren als Ausschlusskriterium (20), während ein pathologischer Glucose-Toleranz-Test, der in Würzburg zum Ausschluss des potentiellen Spenders führt, nur bei 41% der Zentren den Patienten von der Nierenspende ausschließt.

Bei 7,5% der Würzburger Spender lagen anatomische Anomalien an der transplantierten Niere vor, dies ist im Vergleich zu anderen Zentren eine geringe Anzahl; an der Universitätsklinik Düsseldorf wurden bei 23,5% der verwandten und bei 20,8% der nicht-verwandten Spender anatomische Anomalien in Form von multiplen Gefäßanlagen oder auch geringen fibromuskulären Dysplasien festgestellt (36).

Die präoperative Nierenfunktion erbrachte im Rahmen der Spendeevaluation Normalwerte, so betrug der durchschnittliche Serumkreatininwert in Würzburg 0,89 mg/dl (0,6-1,3 mg/dl; SD 0,19) und der Serum-BUN-Wert 14,4 mg/dl (8-19 mg/dl; SD 2,5); bei 3 Patienten konnte eine minimale Proteinausscheidung (0,1-0,2 g) im 24-Stunden-Urin dokumentiert werden. Eine vergleichbare türkische Studie stellte präoperativ Serumkreatininwerte von 0,73 mg/dl (0,4 – 1,0 mg/dl) fest (26).

Die Proteinurie wird unterschiedlich bewertet, so befanden sich in manchen Zentren keine Patienten mit Proteinurie im Spenderkollektiv (26), andere wiederum schlossen Patienten mit Proteinurie ab 0,3 g im 24-Stunden-Urin aus (25,20). In Würzburg gilt ein Proteinurie von mehr als 0,25 g im 24-Stunden-Urin als Ausschlusskriterium.

Als weitere absolute Kontraindikation zur Lebendspende wird in Würzburg die Nephrolithiasis gesehen; in den USA schließen 34% aller Zentren ebenfalls bei Nierensteinen den Spender aus; 8% der Zentren akzeptieren die Spende, wenn akut keine Steine nachweisbar sind, 48% wenn keine Steine und keine metabolischen Anomalitäten nachweisbar sind.

Insgesamt wird am Transplantationszentrum Würzburg die Lebendnierenspenden-Evaluation vergleichbar zu anderen internationalen Zentren durchgeführt, auch Ausschlusskriterien zur Lebendnierenspende gehen konform mit dem Vorgehen vieler anderer Zentren. Unterschiede bestehen zum Beispiel beim Alter des Spender, hier wird in Würzburg keine Obergrenze definiert; eine Praktik, die sich an vielen größeren Zentren als Konsequenz des Spenderorganmangels immer weiter durchsetzt, da bei von älteren Patienten gespendeten Nieren keine Verschlechterung des Outcomes festgestellt werden konnte (38). Ähnliches gilt die moderate Hypertonie des Spenders, auch hier konnten keine negativen Effekte auf den Empfänger festgestellt werden. Auffällig bleibt weiterhin die große Spannweite an internationalen Selektionskriterien; eine Vereinheitlichung aufgrund von Studienergebnissen und klinischer Erfahrung würde zu einer Effizienzverbesserung führen und – dank erweiterter Selektionskriterien z.B. in

Hinblick auf Alter und Blutdruck – einen Beitrag zur Bekämpfung der Organknappheit leisten.

#### 4.2. Status der Empfänger zum Transplantationszeitpunkt

Am Zentrum Würzburg betrug das Durchschnittsalter der Transplantatempfänger 44 Jahre (23-72 Jahre), dies ist vergleichbar zu Altersdurchschnitten, die auch von anderen Zentren reportiert wurden, hier betrug das Alter  $37.7 \pm 12,1$  für LRD-Empfänger und  $53,6 \pm 7,8$  Jahre für LURD-Empfänger (36).

Die häufigste Erkrankung, die im Zentrum Düsseldorf zur Transplantationspflichtigkeit führte, war mit 29,0% die mesangial-proliferative Glomerulonephritis vom IgA-Typ. Mit 8,0% der Fälle war die polyzystische Nierenerkrankung ebenfalls häufig. 33,87% der ursächlichen Erkrankungen sind mit „Sonstiges“ gekennzeichnet und nicht näher beschrieben (36). Bei einer weiteren Studie war die Glomerulonephritis mit 26% ebenfalls häufigste Ursache für Transplantationspflichtigkeit, gefolgt von Vaskulitiden, die in Würzburg nur in einem von 40 Fällen festgestellt wurde (7). Im hier untersuchten Kollektiv litten 45% der Patienten an einer Glomerulonephritis, auch hier war mit 44,4% die mesangial-proliferative Glomerulonephritis die häufigste Unterform. 10% der Patienten litten unter einer autosomal-dominante polyzystischen Nierenerkrankung. Weitere mehrfach vorkommende Grunderkrankungen waren die diabetische Nephropathie bei Diabetes mellitus Typ 2 sowie die fokal-sklerosierende Glomerulosklerose.

In Würzburg betrug die durchschnittliche Dauer der Dialyse vor Transplantation 29 Monate (1-226 Monate). In Düsseldorf betrug die Dialysedauer  $23.11 \pm 26$  Monate bei den verwandten und  $28 \pm 20,9$  Monate bei den nicht-verwandten Nierenspendern (36).

15% der Nierenspenden in Würzburg erfolgten präemptiv, d.h. bevor beim Empfänger eine Dialysepflichtigkeit eintrat. In einer englischen Studie waren 11% der Nierenspenden präemptiv, in Norwegen im Jahre 1998 15% (11,13).

Als häufigste Begleiterkrankungen fanden sich bei den Transplantatempfängern in Würzburg ein arterieller Hypertonus (65% der Patienten), eine renale Anämie (25%) und ein sekundärer Hyperparathyreoidismus (57% der Patienten). In Spanien hatten 75,8% der Hämodialyse-Patienten eine hypertensive Erkrankung, 74,4% davon wurden antihypertensiv behandelt. Auch der sekundäre Hyperparathyreoidismus (definiert mit Parathormon-Spiegeln von über 300 pg/ml) und die Anämie waren häufige Begleiterkrankungen bei dialysepflichtigen Patienten. (56)

In Hinblick auf die immunologische Kompatibilität der Empfänger und Transplantate wies in Würzburg die Gruppe der LRD (Living related donors) durchschnittlich 2,4 Mismatche pro Spende auf, während in der Gruppe der LURD 4,1 Mismatche pro Spende festgestellt wurden. Dies entspricht internationalen Studien, in denen die Anzahl der Mismatche in der LURD-Gruppe signifikant höher war als in der LRD-Gruppe (36,39).

### 4.3 Operationsverlauf und perioperative Phase

In Würzburg erfolgte die Organentnahme durchschnittlich nach 1,5 Minuten (1-5 Min.) dabei wurde bei allen Patienten eine offene Donornephrektomie durchgeführt. Diese erste warme Ischämiezeit ist ähnlich wie in vergleichbaren Studien, hier lag der Schnitt bei 2 (-2) Min. bzw. bei 3 Minuten und 1 sec (40,41).

Auf Spenderseite kam es in Würzburg in 10% aller Operationen zu leichten perioperativen Komplikationen wie z.B. Narbenschmerzen oder allergischen Reaktionen auf das Verbandsmaterial. Zu schweren Komplikationen oder gar

Todesfällen kam es nicht. In internationalen Studien liegt die Rate an leichten Komplikationen zwischen 4,7 und 21,5%, häufig ist dabei z.B. ein asymptomatischer Pneumothorax (28,42). Die Rate an schwereren Komplikationen wurde mit 4,8 bis 7,9% angegeben, hier sind z.B. Blutungen häufig (28).

Auf Empfängerseite ist in Würzburg die Lymphozele mit 38,5% die häufigste Komplikation. In 3 Fällen (7,5%) kam es zu einer verspäteten Funktionsaufnahme des Transplantates (Delayed graft function = DGF), bei 2 Fällen (5%) kam es aus unterschiedlichen Gründen zu Thrombosen der Transplantatvenen. Ebenfalls in 2 Fällen kam es zu postoperativen Blutungen mit Transfusionspflichtigkeit. Als schwerste Komplikationen verzeichneten wir in einem einzelnen Fall eine Ruptur des Spenderorgans mit Blutung und retroperitonealem Hämatom und konsekutivem Organverlust aufgrund einer eigenmächtigen Mobilisation des Empfängers an Tag 3 post transplantationem. Perioperativ kam es innerhalb der ersten 30 Tage nach Operation zu keinem Todesfall.

Wenn man die Komplikationsraten in unterschiedlichen Studien betrachtet, die 2002 in einer deutschen Arbeit zusammengefasst wurden, so ist dort die Lymphozele mit circa 1% eine eher seltene Komplikation. Zu einer DGF (Delayed Graft Function) kam es in 3,4% der Fälle. Thrombosen traten in 3,1% der Fälle auf, allerdings ist nicht weiter aufgeführt, ob es sich hierbei um Thrombosen der Transplantatvene handelt. Über Blutungen gibt es kaum Angaben, eine Studie mit 99 Patienten verzeichnete keine. In Hinblick auf schwerere Komplikationen kam es in 2% aller Fälle zu Todesfällen, in 2,1% der Fälle zu einem hämolytisch-urämischem Syndrom (HUS), in 2% der Fälle zu Septikämien (28).

Zusammenfassend kam es in Würzburg häufiger zu kleineren Komplikationen im unmittelbar postoperativen Verlauf, während schwere Komplikationen im Verlauf eher selten waren.

Die Nierenfunktion des Empfängers, gemessen am Serumkreatinin bei Entlassung nach der Nephrektomie, lag in Würzburg bei 1,84 mg/dl (0,9-4,7; SD 0,85 mg/dl)

für die blutsverwandten Spender und bei 2,6 mg/dl (0,9-9,6; SD 2,4 mg/dl) für die nicht-verwandten Spender. In anderen Studien werden die Werte für alle Empfänger mit 1,81 mg/dl 1 Woche nach OP bzw. mit 1,48 mg/dl 1 Woche nach OP angegeben werden (28). Eine Studie aus den USA beschrieb, dass bei Entlassung 44,9% aller Empfänger Serumkreatininwerte von über 1,4 mg/dl und 19,5% aller Empfänger Werte von über 2,0 mg/dl aufwiesen (30). Ein weiteres amerikanisches Zentrum beschrieb Werte von  $1,8 \pm 0,2$  mg/dl 1 Woche postoperativ.

Die initialen Blutdruckwerte der Empfänger in Würzburg lagen bei 138,6 mmHg systolisch (SD 17,6 mmHg) und 85,4 mmHg diastolisch (SD 8,1 mmHg) für die verwandten Spender (LRD) und bei 135 mmHg systolisch (SD 11,8) und 83,8 mmHg diastolisch (SD 4,2) für die nicht-verwandten Spender (LURD).

Insgesamt ist die Nephrektomie für den Spender ein in den allermeisten Fällen komplikationsloser Eingriff. Weder in Würzburg noch in der Literatur wurden intra- oder direkt postoperative Todesfälle auf Spenderseite beschrieben. Die in der Literatur beschriebenen schwereren Komplikationen wie Pneumothoraces oder Blutungen sind in der Chirurgie bekannt und kontrollierbar und führen nicht zu gesundheitlichen Folgeschäden.

Für den Empfänger verläuft der operative Eingriff in den meisten Fällen ebenfalls komplikationslos. Postoperativ kommt es – nach anfänglich erhöhten Proteinurie und Serumkreatininwerten – mit Aufnahme der vollständigen Funktion des Transplantates zu einer deutlichen Normalisierung der Nierenfunktionswerte.

#### 4.4 Langzeitverlauf nach Lebendnierenspende

Die Spender wurden in Würzburg nach Explantation nach 3 und 6 Monaten zur Nachuntersuchung gebeten, im weiteren Verlauf sind dann jährliche lebenslange

Kontrollen geplant. Dabei wurden neben einer ausführlichen körperlichen Untersuchung Blutwerte bestimmt, wobei das Augenmerk besonders auf den renalen Funktionsparametern wie Serumkreatinin, BUN und Proteinurie lag. Die Patienten wurden gebeten, über 24 Stunden Urin zu sammeln, so dass die tägliche Proteinausscheidung exakt bestimmt werden konnte. Neben einer Blutdruckmessung an beiden Armen wurde zusätzlich eine Ultraschalluntersuchung der Niere und eine echokardiographische Untersuchung durchgeführt. Dies entspricht der Routine der meisten Zentren in Frankreich, wo 86% jährliche Nachuntersuchungen lebenslang empfehlen und selber durchführen. Ultraschalluntersuchungen der Niere und Echokardiographien gehören jedoch nicht zur Routine und werden nicht von allen Zentren durchgeführt (20). Auch in Düsseldorf wurden neben der körperlichen Untersuchung nach einem Jahr hauptsächlich die Blutwerte und der Blutdruck untersucht, allerdings mit Hilfe einer 24-Stunden-Blutdruckmessung (36). Die Qualität und Anzahl der Nachuntersuchungen in Würzburg entspricht den internationalen Empfehlungen. In der Würzburger Spenderpopulation gab es bis zum Ende der Datenaufnahme keinen Todesfall zu verzeichnen. Dies bestätigt internationale Ergebnisse, dass die Lebenserwartung durch eine Nierenspende nicht negativ beeinträchtigt wird (42, 44, 16).

In Hinblick auf die Funktion der verbliebenen Niere bewegten sich die Serumkreatininwerte der Spenderpopulation im Langzeitverlauf in Würzburg durchgehend im Normalbereich. Im Vergleich zu den präoperativen Werten ist ein Anstieg festzustellen, die Werte belaufen sich auf 0,9 mg/dl präoperativ im Vergleich zu 1,2 mg/dl als erstem postoperativen Wert. Bei einem Normbereich von 0,8 bis 1,4 mg/dl ist dieser Wert nicht als pathologisch anzusehen. Diese Ergebnisse werden in der Literatur bestätigt: am Transplantationszentrum Düsseldorf kam es zum einem Anstieg der Kreatininwerte von 0,88 mg/dl präoperativ auf 1,24 mg/dl 3-24 Monate postoperativ (36). Eine Studie aus Taiwan berichtete von einem präoperativen Kreatininwert von 0,95 mg/dl, der 6 Monate



postoperativ auf 1,22 mg/dl angestiegen war. Auch 3 Jahre nach Operation betrug der durchschnittliche Kreatininwert in der Spenderpopulation 1,29 mg/dl (48).

Auch die Harnstoff- (BUN-) Werte der Nierenspender zeigten postoperativ einen leichten Anstieg, von 14,4 mg/dl präoperativ auf 15,7 mg/dl postoperativ. Auch hier bewegen sich die Werte im Normbereich von 6-25 mg/dl. Leider finden sich in der Literatur keine Angaben zum Verlauf der Harnstoff-Werte bei Nierenlebenspendern.

Ebenfalls ein wichtiger Faktor in der Verlaufsbeurteilung von Nierenspendern ist die tägliche Proteinausscheidung im Urin. Hier bewegten sich in Würzburg der Mittelwert der Proteinurie (g/die) des Spenderkollektivs durchgehend im Normbereich von 0-0,2 g/die. Ein Spender entwickelte im Verlauf eine signifikante Proteinurie von über 1 g/die. Die Literatur bestätigt diese Zahlen, so betrug in Düsseldorf die durchschnittliche Urineiweißausscheidung in einem Zeitraum von 3-24 Monaten nach Spende 0,17 g/die (36). Bei sehr langen Verläufen von über 10 Jahren fiel jedoch bei einigen Studien eine höhere Prävalenz von Proteinurien auf (17,18), ohne dass dabei die sonstige Nierenfunktion beeinträchtigt gewesen wäre. Die Ergebnisse in Würzburg bestätigen, dass die Spende einer Niere nicht zu einer signifikanten Verschlechterung der Nierenfunktion führt. Auch nach längeren Zeiträumen ist kein Anstieg der Retentionswerte festzustellen. Die verbliebene Niere kann den Ausfall des gespendeten Organs vollständig kompensieren. Die in einigen Studien festgestellt erhöhte Proteinausscheidung im Urin bei sehr langen Verläufen ist zu überwachen, hat aber wohl keinen Krankheitswert.

Ein wichtiger und in der Literatur häufig diskutierter Wert nach Nierenspende ist der arterielle Blutdruck. Ein nach Nephrektomie aufgetretener Hypertonus kann zum Beispiel durch eine eingeschränkte Funktion der verbliebenen Einzelniere verschuldet sein.

In Würzburg waren die Blutdruckwerte der Spender nach Transplantation im Schnitt hochnormal. Bei 35% fanden sich während der Nachsorgeperiode

grenzwertig oder deutlich erhöhte Blutdruckwerte, bei 15% der Gesamtpopulation traten der Hypertonus erstmalig nach der Nierenspende auf. 2 Patienten wurden medikamentös eingestellt, bei weiteren 2 wurde eine Einstellung empfohlen.

Ähnliche Resultate finden sich in anderen Studien: in einer schwedischen Studie entwickelten fanden sich bei 35% der Patienten hypertensive Blutdruckwerte, 20% wurden antihypertensiv behandelt (44). Weitere Studien geben die Prävalenz der Hypertonie nach Nephrektomie mit 38% bzw. mit 10% an (17,49).

Sharma et al. stellten 2004 im Rahmen der HYDRA-Studie fest, dass die Prävalenz einer arteriellen Hypertonie bei Patienten in deutschen Arztpraxen 39% für die unter 60jährigen bzw. 67% für über 60jährige Patienten beträgt (50). Man kann also schlussfolgern, dass die Prävalenz von erhöhten Blutdruckwerten in einer Population von Nierenspendern im Vergleich zu einer Normalpopulation nicht erhöht ist. Zu den gleichen Schlussfolgerungen kamen die weiter oben genannten Studien von Fehrman-Ekholm et al. und Rizvi et al. Wohl aber kann ein nicht überwachter Hypertonus die Funktion der verbliebenen Niere schädigen, deswegen sind bei Nierenspendern engmaschige Blutdruckkontrollen indiziert.

Wie angeführt, war in Würzburg die arterielle Hypertonie mit 15% die nach Nierenspende im Langzeitverlauf am häufigsten entwickelte Komplikation. Bei 7,5% der Spender wurde zusätzlich eine linksventrikuläre Dilatation als möglicher Anhalt für eine Endorganschädigung echokardiographisch diagnostiziert. Bei 7,5% der Patienten wurde eine Hypercholesterinämie festgestellt. 5% der ehemaligen Spender entwickelten ein Malignom, das allerdings nicht in Beziehung mit der Nephrektomie zu setzen war. Bei ebenfalls 5% der Patienten bestanden über einen längeren Zeitraum Beschwerden im Narbenbereich.

In internationalen Studien ist die Hypertonie ebenfalls eine häufige Langzeitkomplikation (26,51). Über die Größe des linken Ventrikels finden sich keine Angaben, da in vielen Studien keine Echokardiographien bei Nachsorgeuntersuchungen durchgeführt wurden. Narbenbeschwerden finden sich

ebenfalls in der Literatur (51). Bei sehr langen Verläufen findet sich eine höhere Prävalenz von signifikanten Proteinurien, die jedoch meist keinen Krankheitswert haben. Über Erhöhungen der Blutfettwerte finden sich keine Angaben. Die Literatur berichtet von Todesfällen durch Malignome, die jedoch allesamt nicht in Zusammenhang mit der Nierenspende zu sehen sind.

Zusammengefasst gibt es keine Angaben über Erkrankungen, die sich in direktem Zusammenhang mit der Nierenspende entwickeln. Die Hypertonie als häufigste angetroffene Pathologie tritt in der Population der Nierenspender nicht häufiger auf als in einer normalen, altersentsprechenden Population, sie ist nach Lebendspende allerdings engmaschiger zu kontrollieren und konsequent zu therapieren. Bei langen Verläufen kann es zu Erhöhungen der Proteinausscheidung im Urin kommen, die jedoch nicht in Zusammenhang mit einem Funktionsverlust der verbliebenen Niere zu sehen sind. Allerdings ist auch hier eine regelmäßige Kontrolle der Proteinurie im 24-Stunden-Urin indiziert, um zum Beispiel sekundäre glomeruläre Pathologien mit Einfluss auf Nierenfunktion und Überleben möglichst frühzeitig zu identifizieren. Die in 5% der Fälle angetroffenen Narbenschmerzen nach offener Donornephrektomie sind eine nach operativen Eingriffen bekannte Komplikation, die jedoch selten so ausgeprägt ist, dass man ihr Krankheitswert zuschreiben könnte. Die Ergebnisse nach in Würzburg durchgeführter Lebendnierenspende bestätigen, dass das Spenden einer Niere heutzutage keine größere gesundheitliche Gefahr für den Spender darstellt.

#### 4.5 Langzeitverlauf nach Lebendnientransplantation

Der durchschnittlich beobachtete Verlaufszeitraum in Würzburg belief sich auf 50,9 Monate, der längste Verlauf betrug dabei 132 Monate. In diesen Zeiträumen kam es zu keinem Todesfall; in 15% der Fälle kam es zu einem Organverlust.

Diese Ergebnisse sind nicht unterschiedlich im Vergleich zu anderen Zentren. In der amerikanischen UNOS-Datenbank finden sich 5-Jahres-Transplantatüberlebensraten von 78% für LURD und 80,7% für LRD (47). In Heidelberg betrug die 5-Jahres-Transplantatüberlebensrate 85%, die 5-Jahres-Patientenüberlebensrate 94% (46). Insgesamt führt die Transplantation einer von einem lebenden Spender stammenden Niere nur in seltenen Fällen zum Tod des Empfängers. In 15-20% der Fälle ist allerdings mit einem Transplantatverlust innerhalb der ersten 5 Jahre zu rechnen.

Die Funktion der gespendeten Niere wurde in Würzburg anhand von Kreatinin-, Harnstoff- und 24-Stunden-Proteinurie-Werten ermittelt. Weiterhin wurden die Blutdruckwerte der Empfänger engmaschig kontrolliert. Die Serumkreatininwerte der Empfängerpopulation bewegten sich durchgehend in niedrig pathologischen Bereichen über 1,5 mg/dl (Normbereich 0,8-1,3 mg/dl). Die durchschnittlichen Kreatininwerte beliefen sich nach 1,3, und 5 Jahren auf 1,67 mg/dl, 1,63 mg/dl und 1,84 mg/dl. Im Vergleich dazu war der mittlere Kreatininwert im Zentrum Düsseldorf nach einem Verlauf von durchschnittlich 19,6 Monaten 1,76 für LRD und 1,62 für LURD und damit nahe an den in Würzburg erhobenen Werten (36). Eine weitere Studie stellte auch bei noch längeren Verläufen von bis zu 16 Jahren bei den untersuchten Patienten einen mittleren Kreatininwert von 1,9 mg/dl fest (52). Die Kreatininwerte der Transplantatempfänger stabilisieren sich nach dem Eingriff auf einem niedrig pathologischen, kontrollierbaren Niveau und steigen auch bei sehr langen Verläufen nur wenig an.

Ähnliche Ergebnisse fanden sich für die Serum-Harnstoff-Werte. Die Urineiweißausscheidung war bei Entlassung nach der Transplantation erhöht, mit durchschnittlich einer Ausscheidung von 1,58 g/die. Die Werte normalisierten sich jedoch in normale bis niedrig pathologische Bereiche. Bei 10% aller Empfänger wurden im Verlauf erhöhte Proteinuriewerte erhoben. Das Vorliegen einer signifikanten Proteinurie fand sich zum Beispiel in einer Heidelberger Serie in 19% aller Fälle (46).

Bei den Patienten, die im weiteren Verlauf einen Transplantatfunktionsverlust erlitten, waren im Verlauf deutlich höhere Proteinuriewerte festzustellen: So betrug die Proteinurie in dieser Gruppe 2 Jahre nach Transplantation 0,4 g/die, während sie im Gesamtkollektiv 0,08 g/die betrug. Dies bestätigt, dass eine Erhöhung der Proteinausscheidung im 24-Stunden-Urin ein wichtiger Hinweis auf einen drohenden Organverlust ist (45).

20% der Patienten in Würzburg zeigten im weiteren Verlauf – trotz antihypertensiver Medikation - erhöhte Blutdruckwerte, insgesamt wurden die empfohlenen Grenzwerte von  $\leq 130/85$  mmHg überschritten, meist waren diese jedoch nicht höher als 140/100 mmHg.

Das Auftreten hypertensiver Blutdruckwerte ist in der Literatur eine häufig beschriebene Komplikation einer Nierentransplantation unabhängig davon, ob eine Lebendnieren- oder eine postmortale Transplantation durchgeführt wurde. Eine Studie berichtet von 49% aller Patienten, die einen Hypertonus innerhalb des ersten Jahrzehntes nach Transplantation entwickelten (52). In Heidelberg entwickelten 27% des Empfängerkollektivs milde Hypertonien (46). Eine amerikanische Studie stellte fest, dass bei nur 55,5% aller Transplantatempfänger nach einem Jahr systolische Blutdruckwerte von unter 140 mmHg gemessen werden konnten. Als Faktoren, die häufig mit der Entwicklung eines Hypertonus korrelieren benannte die Studie männliches Geschlecht, hohes Alter des Empfängers und des Spenders, Diabetes, erhöhter BMI (Body Mass Index) und DGF (Delayed Graft Function) (55).

Als sonstige häufige Komplikation traten im Langzeitverlauf bei den Empfängern Infektionen auf (52,5%), wobei die Zytomegalievirus-Infektion am häufigsten war (20%). Generell sind Infektionen neben der arteriellen Hypertonie die häufigsten Komplikationen nach Lebendnierentransplantation: 36,8% bei LRD bzw. 66,7% bei

LURD (36). Allerdings handelte es sich hier am häufigsten um Infekte der Harnwege, CMV-Infekte kamen in dieser Studie nur in 3 Fällen bei den LRD-Empfängern vor.

Bei 17,5% der Patienten kam es zu einer akuten Abstoßungsreaktion. Akute Abstoßungen kamen in einer amerikanischen Studie in 10% der Fälle vor (53).

Ein Teil der Empfänger litt an Komplikationen, die typische Nebenwirkungen der immunsuppressiven Therapie sind (7,5% mit einer Gingivahyperplasie unter CsA, 7,5% mit einer Hüftkopfnekrose als Folge am ehesten der Steroidverabreichung).

Orthopädische Probleme aufgrund einer langzeitigen Steroideinnahme traten in einer Studie in 20% der Fälle auf, mit längerem Verlauf reduzierte sich die Anzahl auf 4% (52).

Unsere Ergebnisse bestätigen, dass die Entwicklung einer milden Hypertonie und infektiöse Komplikationen die häufigsten bei Lebendnierenspendeempfängern im Langzeitverlauf angetroffenen Komplikationen sind. 30 bis 50% der Patienten sind von Infektionen betroffen. Die Spannweite reicht von Infektionen mit dem Cytomegalievirus, die im Würzburger Kollektiv häufig waren, bis zu Harnwegsinfekten, die in anderen Studien vermehrt beschrieben wurden. Ursache für diese erhöhte Infektanfälligkeit ist sicherlich die nach Transplantation benötigte immunsuppressive Therapie. Zu schweren oder gar lebensbedrohlichen infektiösen Ereignissen kommt es jedoch sehr selten.

#### 4.6 Immunsuppressive Schemata nach Lebendnierentransplantation

Abschließend soll noch das in Würzburg verwendete Immunsuppressionsschema mit den in anderen Studien und Zentren verwendeten Schemata verglichen werden.

Bei 20 unserer Patienten (50%) wurde eine Induktionstherapie mit poly- oder monoklonalen Antikörpern durchgeführt, vergleichsweise dazu wurde in Düsseldorf 35% der Patienten mit Antikörpern induziert (36), eine australische Studie berichtet

von 20% ihrer Patienten, bei denen eine Induktionstherapie durchgeführt wurde (54). 37 unserer 40 Patienten (95%) erhielten nach etwaiger Induktion eine immunsuppressive Triple-Therapie, davon der größte Teil (68%) mit den Medikamenten Prednisolon, Cyclosporin A und Mycophenolat-Mofetil (MMF).

In Düsseldorf erhielten 100% aller Patienten eine Dreifach-Medikamenten-Schema aus einem Steroid, Cyclosporin und MMF (36). Das in Würzburg mehrheitlich verwendete Immunsuppressionsschema entspricht den in anderen Zentren verwendeten Schemata. Ein Unterschied zeigt sich jedoch in der Häufigkeit der Induktionstherapie, die in Würzburg häufiger durchgeführt wird als in anderen europäischen Zentren.

#### 4. Zusammenfassung

Wir untersuchten das Lebendspendeprogramm der Universitätsklinik Würzburg anhand von 40 Transplantationen im Zeitraum von 1992 bis 2003. Retrospektiv wurden bei Spendern und Empfänger die Krankheitsverläufe, Begleiterkrankungen, die wichtigsten Parameter zu Nierenfunktionsbeurteilung und die Outcomes der Operationen erfasst. Des weiteren beurteilten wir die weiteren Verläufe hinsichtlich Nierenfunktion, Blutdruck und Entwicklung von eventuell mit der Transplantation zusammenhängenden Erkrankungen.

Die in Würzburg erhobenen Ergebnisse bestätigen die Nierenlebendspende als für Spender und Empfänger sicheres und effektives Verfahren. Bei den Spendern war die Nierenfunktion nach der Transplantation weiterhin normal, einzig und alleine eine gelegentlich erhöhte Proteinausscheidung im Urin, die allerdings ohne Krankheitswert ist, liess sich nachweisen. 15% der Spender entwickelten eine Hypertonie, was der Prävalenz von erhöhten Blutdruckwerten in der Normalbevölkerung entspricht. Schwere Erkrankungen oder Todesfälle gab es in der Spenderpopulation nicht. Diese gute Ergebnisse werden von mehreren, internationalen Studien bestätigt.

Auch bei den Empfängern waren die Ergebnisse hochgradig zufrieden stellend. Wie in weiteren Studien ebenfalls waren die Entwicklung eines arteriellen Hypertonus und eine erhöhte Anfälligkeit für infektiöse Erkrankungen die häufigsten und wichtigsten Probleme der Transplantatempfänger. Zu Todesfällen kam es im Beobachtungszeitraum nicht. Bei 6 Patienten (15%) kam es zu einem Transplantatverlust. Auch beim Outcome der Transplantatempfänger liegt Würzburg konform mit den guten internationalen Ergebnissen.



## Literaturverzeichnis:

- (1) David Hamilton: Kidney transplantation: A History; aus: Kidney Transplantation: Principles and Practice, 4<sup>th</sup> Ed., Peter Morris, W.B. Saunders, London, England, 2001.
- (2) Terasaki PI, Cecka JM, Gjertson DW, Takemoto S: High survival rates of kidney transplants from spousal and living unrelated donors. N Engl J Med, 333 (1995): 333-336.
- (3) Teraoka S, Toma H, Nihei H, Ota K, Babazono T, Ishikawa I, Shinoda A, Maeda K, Koshikawa S, Takahashi T: Current status of renal replacement therapy in Japan. Am J Kidn Dis, 25 (1995):151-164.
- (4) Vathsala A, Woo KT: Renal transplantation in cyclosporine-treated recipients at the Singapore General Hospital. Clin Transpl, (1999):189-197.
- (5) Cecka JM: The UNOS Scientific Renal Transplant Registry 2000. Clin Transpl, (2000):1-18.
- (6) Foster CE 3rd, Philosophe B, Schweitzer EJ, Colonna JO, Farney AC, Jarrell B, Anderson L, Bartlett ST: A decade of experience with renal transplantation in African-Americans. Ann Surg, 236(2002): 794-804 (and editorial: pp. 804-805).
- (7) Mandal AK, Snyder JJ, Gilbertson DT, Collins AJ, Silkensen JR: Does cadaveric donor renal transplantation ever provide better outcomes than live-donor renal transplantation? Transplantation, 75(2003): 494-500.
- (8) Gjertson DW, Cecka JM: Living unrelated donor kidney transplantation. Kidney Int, 58 (2000): 491-499.

- (9) Nicholson ML, Metcalfe MS, White SA, Waller JR, Doughman TM, Horsburgh T, Feehally J, Carr SJ, Veitch PS: A comparison of the results of renal transplantation from non-heart-beating, conventional cadaveric and living donors. *Kidney Int*, 58 (2000): 2585-2591. (Erratum in: *Kidney Int*, 59 (2001):821).
- (10) Haberal M, Emiroglu R, Basaran O, Tezel E, Karakayaly H, Bilgin N: Effects of HLA mismatching on graft survival in living donor-kidney transplantation. *Tissue Antigens*, 60 (2000): 556.
- (11) Asderakis A, Augustine T, Dyer P, Short C, Campbell B, Parrot RN, Johnson WG R: Pre-Emptive kidney transplantation: the attractive alternative. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 13 (1998): 1799-1803
- (12) Paplois VE, Moss A, Gillingham KJ, Sutherland DE, Matas AJ, Humar A: Pre-emptive transplants for patients with renal failure: an argument against waiting until dialysis. *Transplantation*, 70 (2000): 625-31.
- (13) Vanrenterghem Y, Verberckmoes R: Pre-emptive kidney transplantation. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 13 (1998): 2466-2468
- (14) Johnson EM, Anderson JK, Jacobs C, Suh G, Humar A, Suhr BD, Kerr SR, Matas AJ. Long-term follow-up of living kidney donors: Quality of life after donation. *Transplantation*, 67 (5) (1999) : 717-721
- (15) Isotani S, Fujisawa M, Ichikawa Y, Ishimura T, Matsumoto O, Hamami G, Arakawa S, Iijima K, Yoshikawa N, Nagano S, Kamidono S: Quality of life of living kidney donors: the short-form 36-item health questionnaire survey. *Urology*, 60 (2002): 588-592
- (16) Peters TG, Repper SM, Vincent MC, Schonberg CA, Jones KW, Cruz I, Charlton RK, McCullough CS, Hunter RD: One hundred consecutive living kidney donors, modern

issues and outcomes. Clin. Transplantation, 16 Suppl.7 (2002): 62-68

- (17) Fehrman-Ekholm I, Dunér F, Brink B, Tydén G, Elinder C-G. No evidence of accelerated loss of kidney function in living kidney donors: results from a cross-sectional follow-up. Transplantation, 72 (2001): 444-449
- (18) Saran R, Marshall SM, Madsen R, Keavey P, Tapson JS: Long-term follow-up of kidney donors: a longitudinal study. Nephrology Dialysis Transplantation, 12 (1997): 1615-1621
- (19) Homepage der Deutschen Stiftung Organtransplantation: [www.dso.de](http://www.dso.de); Abruf von Oktober 2003
- (20) Gabolde M, Herve C, Moulin AM: Evaluation, selection, and follow-up of live kidney donors: a review of current practice in French renal transplant centres. Nephrol Dial Transplant, 16(2001): 2048-52.
- (21) Kasiske BL, Cangro CB, Hariharan S, Hricik DE, Kerman RH, Roth D, Rush DN, Vazquez MA, Weir MR; American Society of Transplantation: The evaluation of renal transplantation candidates: clinical practice guidelines. Am J Transplant, (2002):1 Suppl 2:1-95.
- (22) Nelson PW, Helling TS, Shield CF, Beck M, Bryan CF: Current experience with renal transplantation across the ABO barrier. Am. J. Surgery, 164(5) (1992): 541-544
- (23) Tanabe K, Takahashi K, Sonda K, Tokumoto T, Ishikawa N, Kawai T, Fuchinoue S, Oshima T, Yagisawa T, Nakazawa H, Goya N, Koga S, Kawaguchi H, Ito K, Toma H, Agishi T, Ota K: Long-term results of ABO-incompatible living kidney transplantation: a single-center experience. Transplantation, 65 (2) (01/1998): 224-228
- (24) Gloor JM, Lager DJ, Moore SB, Pineda AA, Fidler ME, Larson TS, Grande JP,

- Schwab TR, Griffin MD, Prieto M, Nyberg SL, Velosa JA, Textor SC, Platt JL, Stegall MD: ABO-incompatible kidney transplantation using both A2 and non-A2 living donors. *Transplantation*, 75 (7) (2003): 971-977
- (25) Kasiske BL, Bia MJ: The evaluation and selection of living kidney donors. *Am J Kidney Dis*, 26(1995): 387-98.
- (26) Haberal M, Karakayali H, Moray G, Demirag A, Yildirim S, Bilgin N: Long-term follow-up of 102 living kidney donors. *Clin Nephrol*, 50 (1998): 232-235.
- (24) Rankin SC, Jan W, Koffman CG: Noninvasive imaging of living related kidney donors: evaluation with CT angiography and gadolinium-enhanced MR angiography. *Am J Roentgenol*, 177 (2) (2001): 349-355
- (25) Watarai Y, Kubo K, Hirano T, Togashi M, Ohashi N, Usuki T, Takeuchi I, Nonomura K, Koyanagi T: Intravenous digital subtraction angiography and helical computed tomography in evaluation of living renal donors. *Int.J.Urology*, 8 (8) (2001): 417-422
- (26) Indudhara R, Kenney, Bueschen AJ, Burns JR: Live donor nephrectomy in patients with fibromuscular dysplasia of the renal arteries. *J Urol*, 162 (1999): 678-681
- (28) Giessing M, Deger S, Ebeling V, Roigas J, Turk I, Loening SA: Laparoscopic transperitoneal donor nephrectomy. Technique and results. *Urologe, A* 42 (2003): 218-224.
- (29) Gershbein AB, Fuchs GJ: Hand-assisted and conventional laparoscopic live donor nephrectomy: a comparison of two contemporary techniques. *J Endourol*, 16 (2002): 509-513.
- (30) Troppmann C, Ormond DB, Perez RV: Laparoscopic (vs open) live donor nephrectomy: A UNOS database analysis of early graft function and survival. *Am J*

Transplant, 3 (2003):1295-1301.

- (31) Kaban GK, Czerniach DR, Litwin DE, Litwin DE: Hand-assisted laparoscopic surgery. Surg Technol Int, 11 (2003): 63-70.
- (32) Velidedeoglu E, Williams N, Brayman KL et al: Comparison of open, laparoscopic, and hand-assisted approaches to live-donor nephrectomy. Transplantation, 74 (2002):169-72.
- (33) Pace KT, Dyer SJ, Phan V, Poulin EC, Schlachta CM, Mamazza J, Stewart RT, Honey RJ: Laparoscopic vs. open donor nephrectomy: a cost-utility analysis of the initial experience at a tertiary-care centre. J Endourology, 16(2002): 495-508.
- (34) Lind MY, Liem YS, Bemelman WA, Dooper PM, Hop WC, Weimar W, Ljzermans JN: Live Donor nephrectomy and return to work: does the operative technique matter? Surg Endosc, 17(2003): 591-595.
- (35) Homepage der Stiftung Lebendspende [www.stiftunglebendspende.com](http://www.stiftunglebendspende.com): Stand vom 4.12.2004
- (36) Voiculescu A, Ivens K, Hetzel GR, Hollenbeck M, Sandmann W, Grabitz K, Balzer K, Schneider F, Grabensee B: Kidney transplantation from related and unrelated living donors in a single German centre. Nephrol Dial Transplant, 18(2003): 418-425
- (37) Textor SC, Taler SJ, Driscoll N, Larson TS, Gloor J, Griffin M, Cosio F, Schwab T, Prieto M, Nyberg S, Ishitani M, Stegall M: Blood pressure and renal function after kidney donation from hypertensive living donors. Transplantation, 78 (2) (2004): 276-282
- (38) Morrissey PE, Gohh R, Yango A, Gautam A, Monaco AP: Renal transplant survival from older donors: a single centre experience. Arch Surg 139 (2004): 384-389

- (39) Fuller TF, Feng S, Brennan TV, Tomlanovich S, Bostrom A, Freise CE: Increased rejection in living unrelated versus living related kidney transplants does not affect short-term function and survival. *Transplantation* 78 (7) (2004): 1030-1035
- (40) Sundqvist P, Feuk U, Haggman M, Persson AE, Stridsberg M, Wadstrom J: Hand-assisted retroperitoneoscopic live donor nephrectomy in comparison to open and laparoscopic procedures: a prospective study on donor morbidity and kidney function. *J Urol* 173 (2) (2005): 480-481
- (41) Lewis GR, Brook NR, Waller JR, Bains JC, Veitch PS, Nicholson ML: A comparison of traditional open, minimal-incision donor nephrectomy and laparoscopic donor nephrectomy. *Transpl Int* 17 (10) (2004): 589-595
- (42) Hartmann A, Fauchald P, Westlie L, Brekke IB, Holdaas H: The risk of living kidney donation. *Nephrol Dial Transplant* 18 (2003): 871-873
- (43) Artz MA, Dooper PM, Meuleman EJ, van der Vliet JA, Wetzels JF: Time course of proteinuria after living-donor kidney transplantation. *Transplantation* 77 (4) (2003): 638-639
- (44) Fehrman-Ekholm I, Elinder CG, Stenbeck M, Tydén G, Groth CG: Kidney donors live longer. *Transplantation* 64 (7) (1997): 976-978
- (45) Binet I, Bock AH, Vogelbach P, Gasser T, Kiss A, Brunner F, Thiel G: Outcome in emotionally related living kidney donor transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 12 (1997): 1940-1948
- (46) Mehrabi A, Wiesel M, Zeier M, Kashfi A, Schemmer P, Kraus T, Buchler MW, Schmidt J: Results of renal transplantation using kidneys harvested from living donors at the University of Heidelberg. *Nephrol Dial Transplant* 19 (2004): 48-54

- (47) Cecka JM: The OPTN/UNOS Renal Transplant Registry 2003. *Clin Transpl* 2003: 1-12
- (48) Chen CH, Chen Y, Chiang YJ, Chen HW, Chu SH: Risks and quality-of-life changes in living kidney donors. *Transplant Proc* 36 (7) (2004): 1920-1921
- (49) Rizvi SA, Naqvi SA, Jawad F, Ahmed E, Asghar A, Zafar MN, Akhtar F: Living kidney donor follow-up in a dedicated clinic. *Transplantation* 79 (9) (2005): 1247-1251
- (50) Sharma AM, Wittchen HU, Kirch W, Pittrow D, Ritz E, Goke B, Lehnert H, Tschöpe D, Krause P, Hoffer M, Pfister H, Bramlage P, Unger T, HYDRA Study Group: High prevalence and poor control of hypertension in primary care: cross-sectional study. *J Hypertens* 22 (3) (2004): 479-486
- (51) Thiel GT, Nolte C, Tsinalis D: The Swiss Organ Living Donor Health Registry (SOL-DHR). *Ther Umsch* 62 (7) (2005): 449-457
- (52) Georgi BA, Cacciarelli TV, Sumrani N, Goldberg K, Hong JH, Sommer BG: Outcome of live-related donor renal transplants in their second decade. *Transplant Proc* 25 (3) (1993): 2164-2165
- (53) Kizilisik AT, Ray JM, Nylander WA, Langone AJ, Helderman JH, Shaffer D: Living donor kidney transplantation in a Veterans Administration Medical Center. *Am J Surg* 188 (5) (2004): 611-613
- (54) Campbell SB, Hothersall E, Preston J, Brown AM, Hawley CM, Wall D, Griffin AD, Isbel NM, Nicol DL, Johnson DW: Frequency and severity of acute rejection in live-versus cadaveric-donor renal transplants. *Transplantation* 76 (10) (2003): 1452-1457

- (55) Kasiske BL, Anjum S, Shah R, Skogen J, Kandaswamy C, Danielson B, O'Shaughnessy EA, Dahl DC, Silkensen JR, Sahadevan M, Snyder JJ: Hypertension after kidney transplantation. *Am J Kidney Dis* 43 (6) (2004): 1071-1081
- (56) Portoles J, Lopes-Gomez JM, Aljama P: Cardiovascular Risk in hemodialysis in Spain: Prevalence, management and target results (MAR study). *Nefrologia* 25 (3): 297-306



## **Lebenslauf von Jean-Luc Wagner, geboren am 26.06.1979 in Esch-sur-Alzette (LUX)**

### **Persönliche Daten:**

Geburtsdatum : 26.06.1979

Geburtsort: Esch-sur-Alzette (Großherzogtum Luxemburg)

Staatsangehörigkeit: Luxemburgisch

Personenstand: verheiratet

Eltern: Frau Josée Bettendorff (Grundschullehrerin)

Herr Armand Wagner (Dipl. Psychologe)

### **Schulische Ausbildung:**

*1985-1991:* Schulische Ausbildung an den Grundschulen der Stadt Esch-sur-Alzette

*1991-1998:* Weitere Ausbildung am klassischen Gymnasium Lycée Hubert-Clement in Esch-sur-Alzette, im Juni 1998 Ablegen des Abiturs in Deutsch, Englisch, Biologie, Chemie, Physik, Geschichte, Philosophie und Mathematik

### **Hochschulausbildung:**

*1998:* Beginn des Medizinstudiums am Cours Universitaire de Luxembourg

*Oktober 1999:* Fortsetzen des Studiums an der Julius-Maximilians-Universität in Würzburg

*August 2000:* Physikum

*August 2002:* 1.Staatsexamen

*März 2004:* 2.Staatsexamen

*April 2004:* Beginn des Praktischen Jahres in Würzburg (Pädiatrie, Innere Medizin) und Montpellier (Chirurgie)

*Mai 2005:* 3.Staatsexamen

**Berufliche Laufbahn:** Seit Mai 2005 Assistenzarzt am Kinderzentrum Altötting

### **Sprachkenntnisse:**

Luxemburgisch (Muttersprache), Deutsch, Englisch, Französisch

Alle Sprachen in gesprochener und geschriebener Form

