

Aus der Klinik für Allgemein-, Visceral- und Transplantationschirurgie der
Medizinischen Fakultät Charite – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Der Einfluss einer Steroidvorbehandlung von Spenderorganen
auf die initiale Transplantatfunktion nach allogener
Nierentransplantation

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charite – Universitätsmedizin Berlin

von

Sabine Hofer (geb. Schulz)

aus Berlin

Datum der Promotion: 18.12.2020

Inhaltsverzeichnis

Abstrakt	7
Abstract	9
1 Einleitung	11
1.1 Entwicklung der Organtransplantation.....	11
1.2 Organspende.....	12
1.2.1 Transplantationsgesetz	12
1.2.2 Organspendestatistik	14
1.3 Transplantationszentren	20
1.3.1 Eurotransplant	20
1.3.2 DSO – Deutsche Stiftung Organtransplantation	21
1.3.3 Transplantationszentren	21
1.4 Voraussetzungen für die Organspende	21
1.4.1 Irreversibler Hirnfunktionsausfall	21
1.4.2 Spenderkriterien	23
1.4.3 Erweiterte Spenderkriterien.....	24
1.5 Immunogenetische Aspekte der Transplantation	25
1.5.1 Blutgruppenkompatibilität	25
1.5.2 Histokompatibilität.....	26
1.5.3 Immunologische Aspekte der Transplantation.....	27
1.5.4 Formen der Transplantatabstoßung.....	28
1.6 Immunsuppression und Immunmodulation.....	30
1.6.1 Kortikosteroide.....	30
1.6.2 Calcineurininhibitoren.....	31
1.6.3 Antimetabolite	33
1.6.4 Antikörper	34
1.7 Ziele der Studie	36
2 Material und Methoden	38
2.1 Studiendesign	38
2.2 Patientenkollektiv.....	38
2.3 Präoperative Vorbereitungen.....	41
2.4 Präoperative Probengewinnung Tag 0	41
2.5 Operationstechnik der Nierentransplantation.....	41
2.6 Probenentnahme Nierenbiopsie Tag 0	42
2.7 Postoperative Probengewinnung Tag 1 - 6	43
2.8 Postoperative Probengewinnung Tag 7.....	43
2.9 Aktenstudium	44
2.10 Statistische Auswertung	44
3 Ergebnisse	45
3.1 präoperative Patientendaten	45
3.2 Alle VS (+) vs. alle VS (-).....	47
3.2.1 Abstoßungsreaktionen.....	47
3.2.2 Kreatinin.....	48
3.2.3 Harnstoff.....	48
3.2.4 Diuretikaverbrauch.....	49
3.2.5 Urinproduktion	49
3.2.6 Postoperative Dialysebehandlungen	50
3.2.7 Kalte Ischämiezeit (CIT).....	50

3.3	ESP + vs. ESP -	51
3.3.1	Abstoßungsreaktionen	51
3.3.2	Kreatinin	52
3.3.3	Harnstoff.....	52
3.3.4	Diuretikaverbrauch.....	53
3.3.5	Urinproduktion	53
3.3.6	Postoperative Dialysebehandlungen	54
3.3.7	Kalte Ischämiezeit (CIT).....	54
3.4	NK + vs. NK -	55
3.4.1	Abstoßungsreaktionen	55
3.4.2	Kreatinin	56
3.4.3	Harnstoff.....	56
3.4.4	Diuretikaverbrauch.....	57
3.4.5	Urinproduktion	57
3.4.6	Postoperative Dialysebehandlungen	58
3.4.7	Kalte Ischämiezeit (CIT).....	58
3.5	Ältere Patienten ≥ 55 Jahre + vs. ältere Patienten ≥ 55 Jahre -	59
3.5.1	Abstoßungsreaktionen	59
3.5.2	Kreatinin	60
3.5.3	Harnstoff.....	60
3.5.4	Diuretikaverbrauch.....	61
3.5.5	Urinproduktion	61
3.5.6	Postoperative Dialysebehandlungen	62
3.5.7	Kalte Ischämiezeit (CIT).....	62
3.6	Patienten < 55 Jahre + vs. Patienten < 55 Jahre -	63
3.6.1	Abstoßungsreaktionen	63
3.6.2	Kreatinin	64
3.6.3	Harnstoff.....	64
3.6.4	Diuretikaverbrauch.....	65
3.6.5	Urinproduktion	65
3.6.6	Postoperative Dialysebehandlungen	66
3.6.7	Kalte Ischämiezeit (CIT).....	66
3.7	ESP + vs. NK +	67
3.7.1	Abstoßungsreaktionen	67
3.7.2	Kreatinin	68
3.7.3	Harnstoff.....	68
3.7.4	Diuretikaverbrauch.....	69
3.7.5	Urinproduktion	69
3.7.6	Postoperative Dialysebehandlungen	70
3.7.7	Kalte Ischämiezeit (CIT).....	70
3.8	ESP - vs. NK -	71
3.8.1	Abstoßungsreaktionen	71
3.8.2	Kreatinin	72
3.8.3	Harnstoff.....	72
3.8.4	Diuretikaverbrauch.....	73
3.8.5	Urinproduktion	73
3.8.6	Postoperative Dialysebehandlungen	74
3.8.7	Kalte Ischämiezeit (CIT).....	74
3.9	Lebenspender	75

3.9.1	Abstoßungsreaktionen.....	75
3.9.2	Kreatinin.....	75
3.9.3	Harnstoff.....	75
3.9.4	Diuretikaverbrauch.....	75
3.9.5	Urinproduktion.....	76
3.9.6	Postoperative Dialysebehandlungen.....	76
3.9.7	Kalte Ischämiezeit (CIT).....	76
3.10	Patienten < 55 Jahre + sowie Patienten < 55 Jahre - vs. LS.....	77
3.10.1	Abstoßungsreaktionen.....	77
3.10.2	Kreatinin.....	78
3.10.3	Harnstoff.....	78
3.10.4	Diuretikaverbrauch.....	79
3.10.5	Urinproduktion.....	79
3.10.6	Postoperative Dialysebehandlungen.....	80
3.10.7	Kalte Ischämiezeit (CIT).....	80
4	Diskussion.....	81
4.1	Rejektionsraten.....	83
4.1.1	VS + vs. VS -.....	83
4.1.2	ESP + vs. ESP -/ Patienten ≥ 55 Jahre + vs. Patienten ≥ 55 Jahre -.....	84
4.1.3	ESP vs. NK.....	86
4.1.4	NK + vs. NK - / Patienten < 55 Jahre + vs. Patienten < 55 Jahre -.....	89
4.1.5	LS.....	91
4.2	Transplantatfunktion / Funktionsparameter.....	93
4.2.1	alle VS + vs. VS -.....	93
4.2.2	ESP + vs. ESP -.....	94
4.2.3	Ältere Patienten ≥ 55 Jahre + vs. ältere Patienten ≥ 55 Jahre -.....	95
4.2.4	ESP vs. NK.....	96
4.2.5	NK + vs. NK - sowie Patienten < 55 Jahre + vs. Patienten < 55 Jahre -.....	98
4.2.6	LS.....	100
4.2.7	Patienten < 55 Jahre + sowie Patienten < 55 Jahre – vs. LS.....	101
5	Zusammenfassung.....	105
6	Literaturverzeichnis.....	110
7	Anhang.....	117
7.1	Abkürzungsverzeichnis.....	117
7.2	Eidesstattliche Versicherung.....	119
7.3	Lebenslauf.....	120
7.4	Danksagung.....	122

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abb. 1:	Organspender 2010 Deutschland (14).....	14
Abb. 2:	Postmortale Organspender 2009 Deutschland im internationalen Vergleich (14).....	15
Abb. 3:	Organspender 2017 Deutschland (14).....	16
Abb. 4:	Organspender 2017 Deutschland (14).....	17
Abb. 5:	Postmortale Organspender 2016 Deutschland im internationalen Vergleich (14).....	18
Abb. 6:	Alter der Organspender von 2008 - 2017 (21).....	19
Abb. 7:	Wirkmechanismus von Ciclosporin und Tacrolimus (Quelle: H Rupprecht et al. Urban & Fischer. 1. Ausgabe 2005).....	31
Abb. 8:	alle VS + vs. VS-; li: Gesamtreaktionen; mi: akute Rejektionen < d7; re: akute	

Rejektionen > d7	47
Abb. 9: alle VS + vs. VS-; li: Kreatinin (mg/dl), re: Harnstoff (mg/dl).....	48
Abb. 10: alle VS + vs. VS-; li: Diuretikaverbrauch (mg/h); re: Urinproduktion (ml/24h)	49
Abb. 11: alle VS + vs. VS-; li: Dialyse post Tx; re: CIT (min)	50
Abb. 12: ESP + vs. ESP -; li: Gesamtrejektionen; mi: akute Rejektionen < d7; re: akute Rejektionen > d7	51
Abb. 13: ESP + vs. ESP -; li: Kreatinin (mg/dl), re: Harnstoff (mg/dl).....	52
Abb. 14: ESP + vs. ESP -; li: Diuretikaverbrauch (mg/h); re: Urinproduktion (ml/24h)	53
Abb. 15: ESP + vs. ESP -; li: Dialyse post Tx; re: CIT (min).....	54
Abb. 16: NK+ vs. NK -; li: Gesamtrejektionen; mi: akute Rejektionen < d7; re: akute Rejektionen > d7	55
Abb. 17: NK + vs. NK -; li: Kreatinin (mg/dl); re: Harnstoff (mg/dl)	56
Abb. 18: NK + vs. NK -; li: Diuretikaverbrauch (mg/h); re: Urinproduktion (ml/24h).....	57
Abb. 19: NK + vs. NK -; li: Dialyse post Tx; re: CIT (min).....	58
Abb. 20: Ältere Patienten ≥ 55 Jahre + vs. ältere Patienten ≥ 55 Jahre -; li: Gesamtrejektionen; mi: akute Rejektionen < d7; re: akute Rejektionen > d7.....	59
Abb. 21: Ältere Patienten ≥ 55 Jahre + vs. ältere Patienten ≥ 55 Jahre -; li: Kreatinin (mg/dl), re: Harnstoff (mg/dl).....	60
Abb. 22: Ältere Patienten ≥ 55 Jahre + vs. ältere Patienten ≥ 55 Jahre -; li: Diuretikaverbrauch (mg/h); re: Urinproduktion (ml/24h).....	61
Abb. 23: Ältere Patienten ≥ 55 Jahre + vs. ältere Patienten ≥ 55 Jahre -; li: Dialyse post Tx; re: CIT (min).....	62
Abb. 24: Pat. < 55 Jahre + vs. Pat. < 55 Jahre -; li: Gesamtrejektionen; mi: akute Rejektionen < d7; re: akute Rejektionen > d7	63
Abb. 25: Pat. < 55 Jahre + vs. Pat. < 55 Jahre -; li: Kreatinin (mg/dl); re: Harnstoff (mg/dl).....	64
Abb. 26: Pat. < 55 Jahre + vs. Pat. < 55 Jahre -; li: Diuretikaverbrauch (mg/h); re: Urinproduktion (ml/24h)	65
Abb. 27: Pat. < 55 Jahre + vs. Pat. < 55 Jahre -; li: Dialyse post Tx; re: CIT (min).....	66
Abb. 28: ESP+ vs. NK+ ; li: Gesamtrejektionen; mi: akute Rejektionen < d7; re: akute Rejektionen > d7	67
Abb. 29: ESP+ vs. NK+ ; li: Kreatinin (mg/dl); re: Harnstoff (mg/dl)	69
Abb. 30: ESP+ vs. NK+ ; li: Diuretikaverbrauch (mg/h); re: Urinproduktion (ml/24h).....	70
Abb. 31: ESP+ vs. NK+ ; li: Dialyse post Tx; re: CIT (min).....	70
Abb. 32: ESP- vs. NK-; li: Gesamtrejektionen; mi: akute Rejektionen < d7; re: akute Rejektionen > d7.....	71
Abb. 33: ESP- vs. NK- ; li: Kreatinin (mg/dl); re: Harnstoff (mg/dl).....	72
Abb. 34: ESP- vs. NK- ; li: Diuretikaverbrauch (mg/h); re: Urinproduktion (ml/24h)	73
Abb. 35: ESP- vs. NK- ; li: Dialyse post Tx; re: CIT (min).....	74
Abb. 37: Pat. < 55 Jahre + und Pat. < 55 Jahre - vs. LS; li: Gesamtrejektionen; mi: akute Rejektionen < d7; re: akute Rejektionen > d7.....	77
Abb. 38: Pat. < 55 Jahre + und Pat. < 55 Jahre - vs. LS, li: Kreatinin (mg/dl); re: Harnstoff (mg/dl).....	79
Abb. 39: Pat. < 55 Jahre + und Pat. < 55 Jahre - vs. LS; li: Diuretikaverbrauch (mg/h); re: Urinproduktion (ml/24h)	80
Abb. 40: Pat. < 55 Jahre + und Pat. < 55 Jahre - vs. LS; li: Dialyse post Tx; re: CIT (min).....	80
 Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien.....	40
Tabelle 2: präoperative klinische Daten aller Patienten (exklusive LS).....	45
Tabelle 3: präoperative klinische Daten ESP.....	45

Tabelle 4: präoperative klinische Daten NK.....	45
Tabelle 5: präoperative klinische Daten Patienten ≥ 55 Jahre.....	46
Tabelle 6: präoperative klinische Daten Patienten < 55 Jahre.....	46
Tabelle 7: präoperative klinische Daten Patienten LS.....	46

Abstrakt

Fragestellung

In verschiedenen Studien wurde nach Transplantation von Organen älterer Spender eine erhöhte Transplantatimmunogenität und eine verstärkte Immunantwort im Empfänger beobachtet, mit der Konsequenz einer reduzierten Transplantatfunktion und erhöhten Abstoßungsraten. Zusätzlich wird die Transplantatfunktion durch weitere Alloantigen-unabhängige Faktoren wie Empfängeralter, Hirntod und kalte Ischämiezeit beeinflusst. Frühere klinische und experimentelle Studien zeigten den anti-inflammatorischen Effekt einer Spendervorbehandlung mit Steroiden auf die Immunogenität des Transplantats.

Ziel der vorliegenden klinischen Studie war es zu untersuchen, ob eine Methylprednisolonvorbehandlung hirntoter Nierentransplantatspender zu einer Reduktion der Rejektionsraten und einer verbesserten initialen Transplantatfunktion bei Patienten des „European Senior Program“ (ESP) im Vergleich zum Normalkollektiv führt. Zusätzlich sollte der Einfluss der kalten Ischämiezeit in den verschiedenen Kollektiven untersucht werden.

Methoden

Untersucht wurden 134 Empfänger von Transplantaten verstorbener Spender sowie 35 Empfänger von Lebendspenden. Mit Ausnahme der Lebendspenden, erhielten alle randomisiert Nieren von Methylprednisolon-vorbehandelten (n=64) oder unbehandelten (n=70) hirntoten Spendern. Bei erfolgter Vorbehandlung erhielt der Nierenspender 12h vor Organentnahme 500 mg Methylprednisolon i.v. als Bolusgabe, nachfolgend 100 mg/h bis zur Organentnahme. Das Studienkollektiv wurde in verschiedene Altersgruppen unterteilt. Nach Transplantation wurden die einzelnen Gruppen hinsichtlich aufgetretener Abstoßungsreaktionen, initialer Transplantatfunktion und kalter Ischämiezeit verglichen.

Ergebnisse

Im Vergleich vorbehandelter vs. unbehandelter Spenderorgane zeigte sich in keiner der gewählten Gruppen ein signifikanter Unterschied bezüglich der Gesamtrejektionsraten, wengleich die Rejektionsraten in den vorbehandelten Gruppen um durchschnittlich 15,2% niedriger lagen als in den Vergleichsgruppen. Innerhalb der Subgruppen zeigten sich im Vergleich frühe gegen späte Rejektionen (< bzw. ≥ 7 Tage; studienspezifische Einteilung) in

allen Gruppen altersunabhängig signifikant höhere Raten später Rejektionen nach Transplantation unbehandelter Spenderorgane. Bezüglich der initialen Transplantatfunktion wurden keine signifikanten Unterschiede beobachtet. Erwartungsgemäß fiel eine tendenziell schlechtere Initialfunktion marginaler Spenderorgane auf, Unterschiede im Vergleich ESP vs. Normalkollektiv waren jedoch nicht signifikant. Die kalte Ischämiezeit war im ESP-Kollektiv im Vergleich zum Normalkollektiv signifikant verkürzt, so dass ein Ziel des ESP, die kalte Ischämiezeit zu reduzieren, in unserem Patientenkollektiv erreicht wurde. Überraschend waren die hohen Rejektionsraten der Lebendspender-Gruppe, welche denen der verstorbenen Spender vergleichbar waren. Andererseits zeigten Organe von Lebendspendern gute initiale Transplantatfunktionen, die mit verkürzten kalten Ischämiezeiten assoziiert waren.

Zusammenfassung

Eine Vorbehandlung mit Methylprednisolon scheint einen altersunabhängigen inhibitorischen Effekt auf die immunologischen Rejektionsprozesse nach Transplantation zu haben. Alle vorbehandelten Gruppen wiesen prozentual niedrigere Rejektionsraten als die Vergleichsgruppen auf. Über den Einfluss der Steroide auf die initiale Transplantatfunktion lässt sich kein eindeutiger Schluss ziehen, hierfür wären weitere Studien mit höherer Fallzahl erforderlich.

Abstract

Background

Increasing donor age is associated with elevated graft immunogenicity and an intensified recipient immune response, leading to increased rates of allograft rejection episodes and delayed graft function (DGF). Additional alloantigen-independent factors such as increased recipient age, donor brain death and prolonged cold storage time (CIT) may amplify these effects. Recent clinical and experimental studies demonstrated the beneficial effect of donor pretreatment with steroids resulting in lower rates of rejection episodes and DGF. The aim of this study was to evaluate whether patients, especially those of the European Senior Program (ESP) may benefit from donor pretreatment with methylprednisolone. Moreover, we wanted to examine the age-dependent impact of CIT on graft function.

Methods

134 recipients of organs from brain dead donors and 35 recipients from living donors were analysed. Except in case of living donor grafts, kidneys from donors with (n=64) or without (n=70) methylprednisolone treatment were randomly allocated to transplant recipients. Steroid pretreated donors received 500 mg methylprednisolone intravenously as a bolus 12 hours before explantation and consecutively 100 mg/h until explantation. The classification of each group occurred from age. After transplantation each group was analysed with regard to rejection and DGF. CIT was compared between all study groups.

Results

There was no significant difference regarding rejection rates between control and steroid pretreated groups, although rejection rates were up to 15,2% lower on average in the pretreated groups. Furthermore, we observed a significant higher number of late acute rejections (after > 7 days) in all untreated groups, regardless of age. Initial graft function was comparable in both, recipients of pretreated or untreated grafts. As expected, DGF was more pronounced in older organs, although there was no significant difference between the ESP and the normal cohort. According to the objective of the ESP, CIT was indeed significantly reduced in the ESP group. Surprisingly, we observed a high number of rejections in the living donor cohort, comparable to those in the brain dead donor group. However, the initial function in the living donor group was

excellent and was associated with a very short CIT.

Conclusion

Donor pretreatment with methylprednisolone seems to have an inhibitory effect on the immune response after transplantation, independent of age. All pretreated groups showed reduced rejection rates when compared to the respective controls. To further clarify the impact of steroid pretreatment on the initial graft function, higher number of patients have to be included in further studies.

1 Einleitung

1.1 Entwicklung der Organtransplantation

Die Organtransplantation entwickelte sich aus der schon seit Jahrhunderten praktizierten plastischen Chirurgie. Die Behandlung von Schäden sowie die Korrektur von Anomalien an der Körperoberfläche gehörte zu den traditionellen chirurgischen Aufgaben und daher verwundert es nicht, dass der Versuch der Wiederanheilung von abgetrennten Körperteilen bzw. der Transplantation von Geweben ein großes Interesse hervorrief. Die ersten Transplantationen waren Hauttransplantationen, doch schon zu Ende des 19. Jahrhunderts kam es zu experimentellen Transplantationen von Gewebeteilen, hier vor allem der Schilddrüse, des Pankreas, der Nebennieren, des Ovars, des Hodens sowie der Niere (1). Die Mediziner erkannten schon damals, dass in diesen Organen Substanzen produziert werden, welche für die physiologischen Funktionen des Körpers notwendig sind. Es entwickelte sich die Theorie der "Inneren Sekretion". Patienten, welche an einer Störung der "Inneren Sekretion" litten, wurden mit Gewebetransplantationen des jeweiligen Organs behandelt, wobei als Transplantationsort meist die Bauchhöhle bzw. die Subkutis gewählt wurde (1). Diese Versuche zeigten allerdings nur kurzfristigen Erfolg, so dass die Forschung auf diesem Gebiet für viele Jahre fast völlig eingestellt wurde.

Wichtige Voraussetzungen für den späteren Erfolg der Transplantation wurden zu Beginn des 20. Jahrhunderts geschaffen. Zum einen entdeckte Karl Landsteiner die Blutgruppen sowie deren Vererbungsmodus, zum anderen entwickelten eine Reihe von Chirurgen die ersten Methoden der Gefäßnaht (1). Alexis Carrel baute diese Methoden in den ersten beiden Jahrzehnten des 20. Jahrhunderts weiter aus und erhielt 1912 den Nobelpreis "In Anerkennung seiner Arbeit über die Gefäßnaht und die Transplantation von Blutgefäßen" (2). Er galt damit als Begründer der heutigen Gefäßchirurgie. 1902 erfolgte die erste Nierentransplantation. Der Wiener Chirurg Emerich Ulmann transplantierte hierbei die Niere eines Hundes an dessen Hals. Das Organ nahm für 5 Tage seine Funktion auf, eine Infektion führte aber letztendlich zum Organversagen (1). Ulmann hatte hiermit bewiesen, dass eine Organtransplantation prinzipiell möglich ist.

Es folgten weitere Versuche auf dem Gebiet der auto-, allo- sowie xenogenen Transplantation. Hierbei fiel auf, dass die Überlebenszeiten bei autologen Transplantationen deutlich länger waren als bei allo- bzw. xenogenen Transplantationen (1). Man kam zu der Erkenntnis, dass der Wirtsorganismus auf das transplantierte Organ reagiert. Auf der Grundlage der Erkenntnisse von

Karl Landsteiner über die Blutgruppen sowie deren Vererbungsmodus, wurde die Transplantation erstmals unter dem Gesichtspunkt der Gewebeunverträglichkeit betrachtet. 1923 erkannte Carl Williams das Prinzip der immunologischen Abstoßungsreaktion (3). Es folgten Versuche, die Reaktion des Wirtsorganismus durch Gabe von verschiedenen Substanzen zu unterdrücken. So wurden Patienten zunächst mit Benzol oder Röntgenstrahlen behandelt (3), bevor erste Immunsuppressiva wie Kortison und Azathioprin zum Einsatz kamen.

1954 führte Dr. Joseph Murray aus Boston die erste als “erfolgreich” bezeichnete Nierentransplantation zwischen eineiigen Zwillingen durch (2). Der transplantierte Zwillings lebte weitere neun Jahre und verstarb schließlich aufgrund einer anderen Grunderkrankung (3).

1958 entdeckte Prof. Dausset aus Paris das HLA-System und dessen Bedeutung für die Organtransplantation (2). In den folgenden Jahren und unter Weiterentwicklung der Immunsuppressiva, erfolgten weitere erfolgreiche Transplantationen. 1959 gelang die erste Organübertragung zwischen zwei zweieiigen und somit genetisch unterschiedlichen Zwillingen. 1966 wurde erstmals das Pankreas transplantiert (2). Es folgten Übertragungen von Leber, Herz, Lunge, Dünndarm bis hin zu Multiorgantransplantationen.

1.2 Organspende

1.2.1 Transplantationsgesetz

Am 1. Dezember 1997 trat in Deutschland das Transplantationsgesetz in Kraft. Es regelt die Spende, Entnahme und Übertragung von menschlichen Organen, Organteilen sowie Geweben (4). Es ist in acht Abschnitte untergliedert, in welchen genaue Festlegungen über die Organentnahme bei verstorbenen bzw. lebenden Organspendern, die Vermittlung und Übertragung der Organe, Organteile bzw. Gewebe getroffen wurden. Des Weiteren werden die Vorschriften über Meldungen, Datenschutz und Richtlinien zum Stand der Erkenntnis der medizinischen Wissenschaft, das Verbot des Organhandels sowie Straf- und Bußgeldvorschriften geregelt (5). Mit dem Transplantationsgesetz schreibt der Gesetzgeber den Hirntod als unabdingbare Entnahmevoraussetzung vor (4), auch wurde festgelegt, wer über die Organspende entscheiden darf. Hierbei gilt der zu Lebzeiten geäußerte Wunsch des Patienten als bindend. Sollte dieser nicht nachvollziehbar sein, obliegt die Entscheidung den nächsten Familienangehörigen; somit galt in Deutschland zunächst die erweiterte Zustimmungslösung. Darüber hinaus wurde eine organisatorische Trennung von Organentnahme, -vermittlung und -

übertragung festgelegt. Hierdurch soll eine unabhängige und patientenbezogene Organtransplantation unter dem Prinzip der Chancengleichheit gewährleistet werden (4). Die Koordination der Organentnahme übernimmt die Deutsche Stiftung Organtransplantation (DSO) mit ihren sieben Organspenderegionen. Die Organvermittlung obliegt der internationalen Stiftung Eurotransplant (ET) mit ihrem Sitz in Leiden/ Niederlande, die Organtransplantation ist Aufgabe des jeweilig bestimmten Transplantationszentrums. Ziel des 1997 verabschiedeten Transplantationsgesetzes war es, die Anzahl der Spenderorgane zu erhöhen. Schon 2007 zeigten Statistiken, dass dieses Ziel nicht erreicht wurde, 2011 warteten bereits 11.586 Personen auf eine Organspende. Laut Umfragen der Krankenkassen stand zum damaligen Zeitraum ein Großteil der Menschen einer Organspende positiv gegenüber (lt. Techniker Krankenkasse ca. 86 Prozent), jedoch besaßen davon nur ca. 18 Prozent auch tatsächlich einen Organspendeausweis (6). Dies führte u.a. dazu, dass 2012 ein Änderungsentwurf des Transplantationsgesetzes auf den Weg gebracht und das neue Transplantationsgesetz am 01.11.2012 verabschiedet wurde (7). Nach den Änderungen werden künftig Bürger ab dem vollendeten 16. Lebensjahr regelmäßig (alle 2-5 Jahre) nach ihrer Bereitschaft zur Organspende befragt. Somit wurde ein Wechsel von der erweiterten Zustimmungs- zur Entscheidungslösung vorgenommen. Ziel ist, die Diskrepanz zwischen der hohen Organspendebereitschaft und dem tatsächlich dokumentierten Willen zur Organspende zu verringern (8). Darüber hinaus werden vor allem die Pflichten der am Organspendeprozess Beteiligten, d.h. der Entnahmekrankenhäuser, der DSO als Koordinierungsstelle und der Transplantationszentren weiter ausgestaltet (9). Die Aufgaben der Entnahmekrankenhäuser im Prozess der postmortalen Organspende werden durch eine eigenständige Vorschrift gesetzlich verankert (9). Die Rolle der DSO als Koordinierungsstelle wird gestärkt, sie nimmt eine wichtige Stellung im Prozess der Qualitätssicherung ein, hier vor allem durch Festlegung und Durchführung von Verfahrensanweisungen für sämtliche Schritte des Organspendeprozesses (9). Darüber hinaus sind die Entnahmekrankenhäuser verpflichtet, mindestens einen Transplantationsbeauftragten zu benennen, der für die Umsetzung der gesetzlichen Regelungen sowie den Handlungsablauf innerhalb der Transplantationskliniken im Falle einer Transplantation verantwortlich ist (10). Ebenso soll eine Rechtsverordnung der Grundsätze der Organ- und Spendercharakterisierung sowie der Rückverfolgbarkeit und Meldung von schwerwiegenden Zwischenfälle und schwerwiegenden unerwünschten Reaktionen erlassen werden.

1.2.2 Organspendestatistik

Seit 1963 wurden in Deutschland insgesamt bis einschließlich 31.12.2017 131.356 Organe transplantiert (11).

Bis zu den Jahren 2010 hatte die Bereitschaft zur Organspende in der deutschen Bevölkerung leicht zugenommen. So wurden in Deutschland im Jahr 2008 von insgesamt 1098 Personen Organe gespendet, 2010 waren es bereits 1.296 (12, 13).

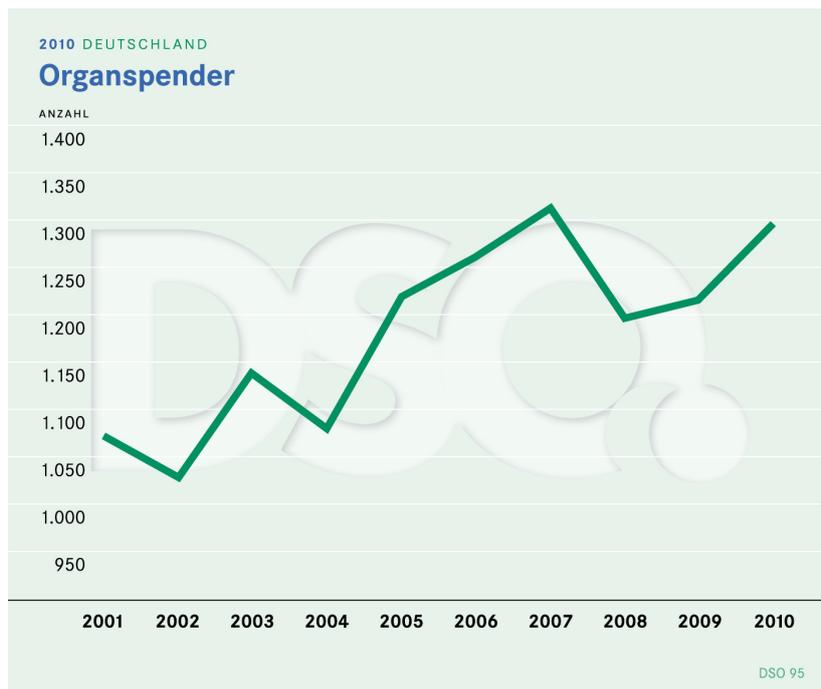


Abb. 1: Organspender 2010 Deutschland (14)

Die Zahl der transplantierten Organe lag 2008 bei 4.288 (inkl. LS 4915), 2010 waren es 4.316 (inkl. LS 5.353) (15).

Damit rangierte Deutschland im internationalen Vergleich auf Platz 13 von 20.

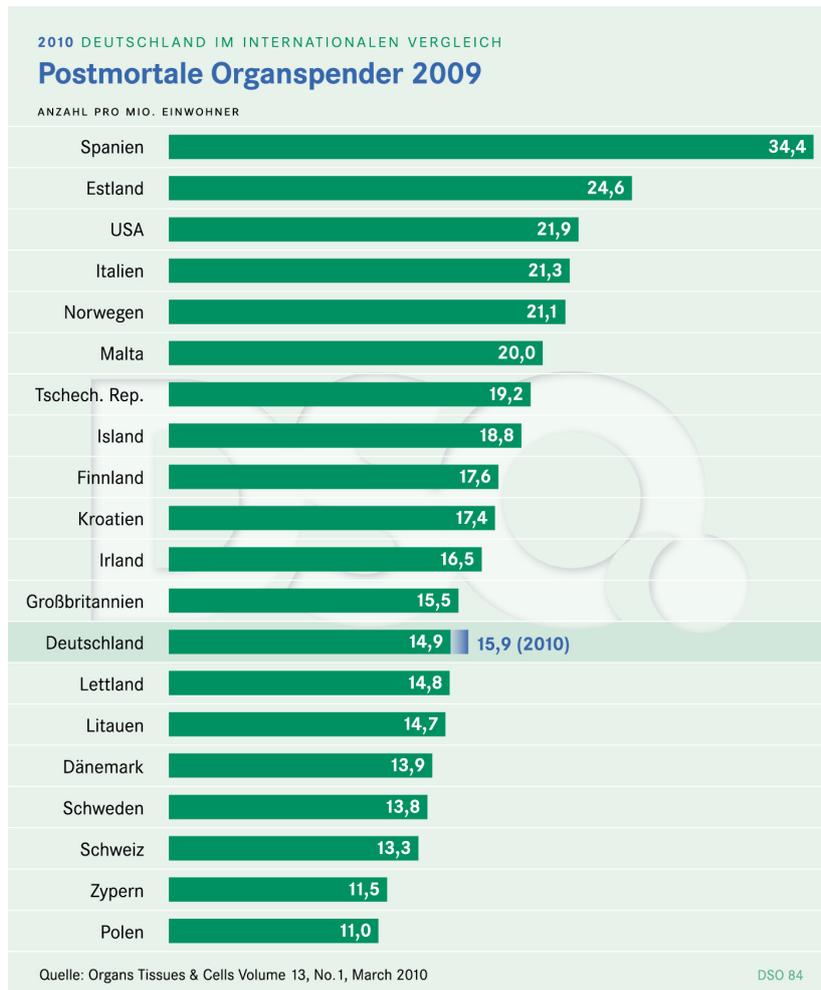


Abb. 2: Postmortale Organspender 2009 Deutschland im internationalen Vergleich (14)

Diese Zunahme erklärte sich durch eine verbesserte Aufklärung der Bevölkerung sowie die zunehmende Bereitschaft einer Lebend-Organspende. So nahm z.B. der Anteil der Lebendniere spendender von 343 Patienten (entspricht 14,7 % der Gesamtniere spendender) im Jahr 1998 auf 665 Patienten (entspricht 22,64 % der Gesamtniere spendender) im Jahr 2014 zu (13, 16).

Im Jahr 2011 wurde Deutschland vom sogenannten “Organspendeskandal” erschüttert, in welchem Manipulationen der Daten von Patienten auf Wartelisten von Seiten der behandelnden Ärzte aufgedeckt wurden. Hieraus resultierte ein massiver Vertrauensverlust mit nachfolgend deutlichem Einbruch der Spenderbereitschaft. So lagen die Zahlen für die Organspender im Jahr 2011 bei 1.200, 2014 waren es nur noch 864, 2017 reduzierte sich die Zahl weiter auf nur noch 797 und somit auf einen historischen Tiefstand.



Abb. 3: Organspender 2017 Deutschland (14)

Die Zahl der transplantierten Organe sank deutlich ab, 2014 waren es 3.488 (inkl. LS 4.169), 2017 nur noch 2.594 (inkl. LS 3.385)(15).

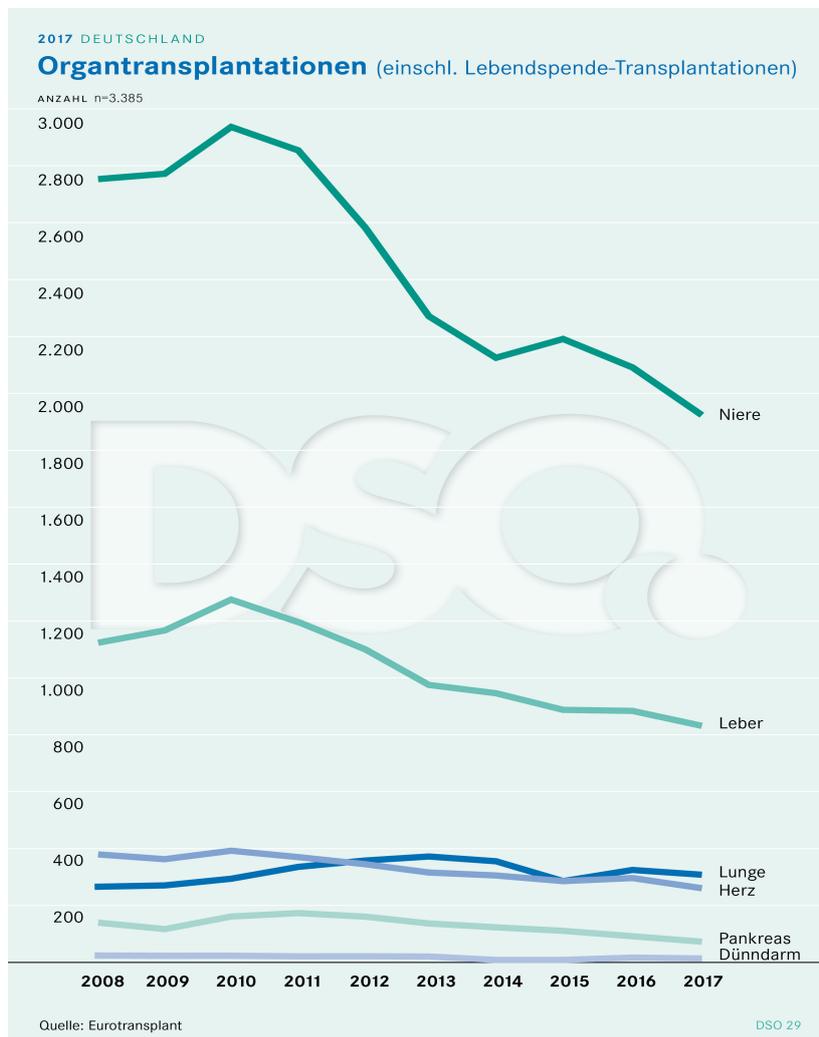


Abb. 4: Organspender 2017 Deutschland (14)

Auch im internationalen Vergleich büste Deutschland mehrere Plätze ein und rangierte 2016 auf dem vorletzten Platz.

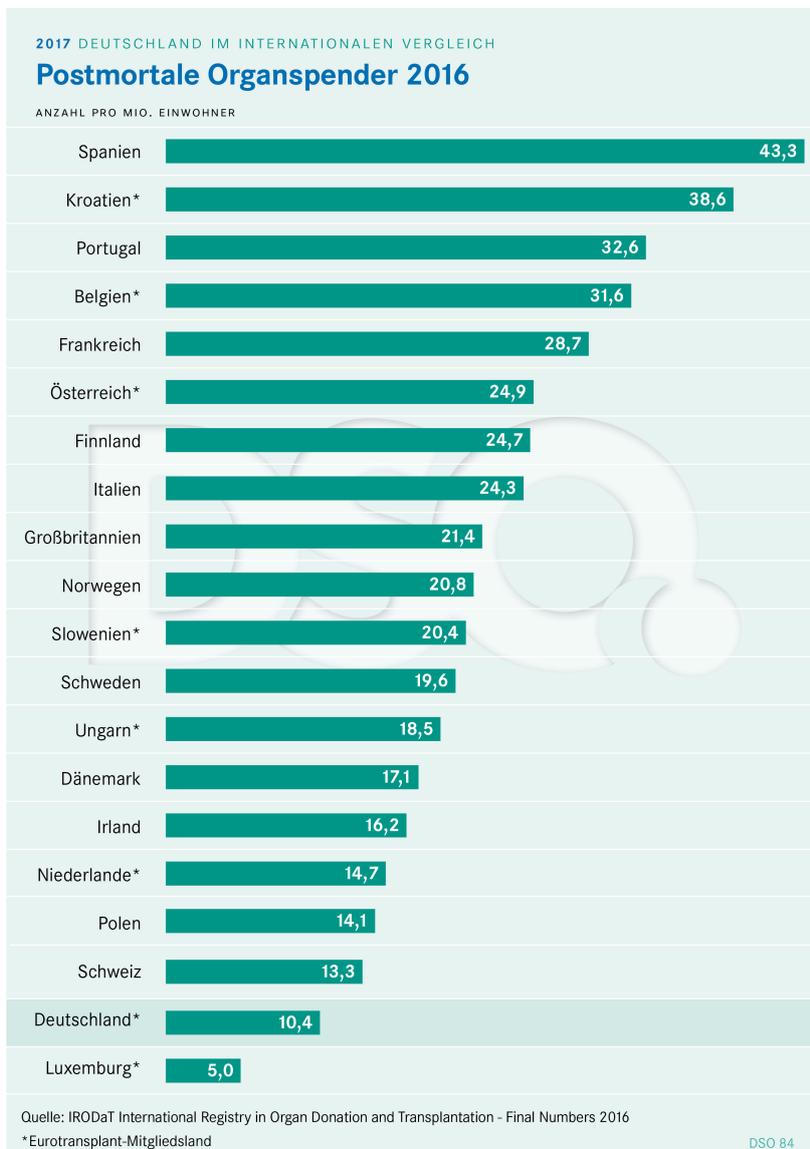


Abb. 5: Postmortale Organspender 2016 Deutschland im internationalen Vergleich (14)

Der abnehmenden Spendebereitschaft steht ein hoher Bedarf an Organenspenden gegenüber, zum 31.12.2017 warteten 10.101 Patienten auf ein neues Organ (17).

Hieraus ergibt sich eine deutliche Differenz zwischen Organangebot und Organbedarf. Dies wird noch dadurch verstärkt, das nicht alle zur Transplantation gemeldeten Organe auch tatsächlich transplantabel sind. So konnten z.B. in den Jahren 2000 bis 2007 durchschnittlich nur 90,5 % der gemeldeten Nieren tatsächlich transplantiert werden (18), 2015 waren es 89 %, 2017 88,8% (19).

Ebenso hat die stetig wachsende Lebenserwartung einen nicht unerheblichen Einfluss auf die Anzahl der benötigten Spenderorgane. Während Menschen die 1950 geboren wurden, eine Lebenserwartung von 74,8 Jahren (Männer 71,1/ Frauen 78,4 Jahre) aufwiesen, stieg die Lebenserwartung bei im Jahr 2000 Geborenen auf durchschnittlich 84,4 Jahre (Männer 81,3/ Frauen 87,5 Jahre) (20). Dank der besseren sozialen Bedingungen sowie der fortschrittlichen Medizin werden die Menschen heutzutage im Durchschnitt 10 Jahre älter als noch vor ca. 50 Jahren. Dies hat auch Auswirkungen auf die Organtransplantation. Es gibt eine immer grössere Zahl an älteren Menschen die sowohl als Empfänger, aber auch als Spender in Frage kommen. Waren 1998 ca. 15% der Organspender über 65 Jahre, stieg deren Anteil auf 24,7% im Jahr 2015 (19).

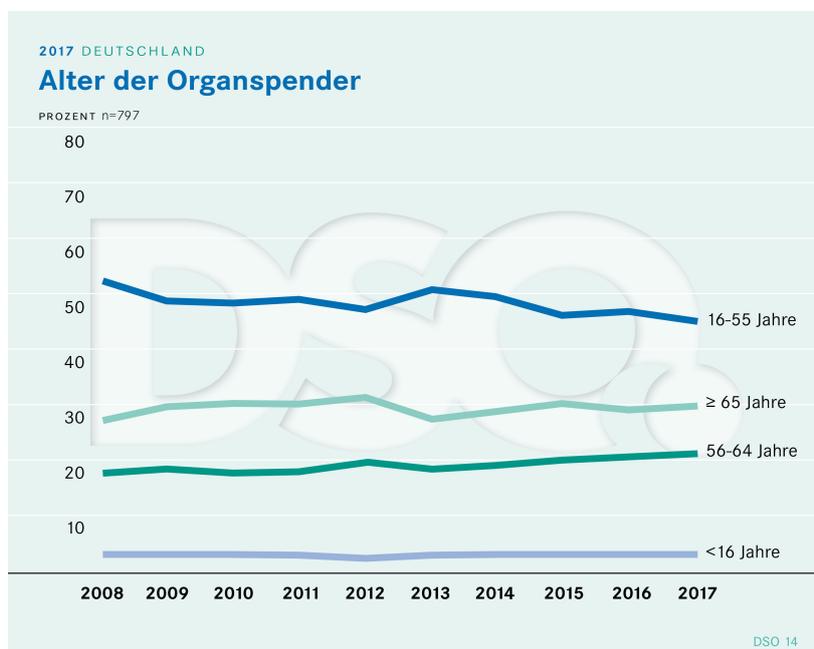


Abb. 6: Alter der Organspender von 2008 - 2017 (21)

Aufgrund der starken Diskrepanz zwischen Organangebot und –nachfrage und dem damit verbundenen Mangel an transplantierbaren Organen, wurde eine Erweiterung der bis dahin gültigen Spenderkriterien vorgenommen. Hierbei wurde das Spenderalter heraufgesetzt, die kalte Ischämiezeit verlängert sowie Organe von Spendern mit bestimmten Vorerkrankungen als transplantabel akzeptiert (5). Des Weiteren wurde von ET in Zusammenarbeit mit der DSO das European Senior Program (ESP) oder “Old for Old” Programm initiiert. Hierbei werden Nieren von Spendern über 65 Jahre an Empfänger über 65 Jahre vermittelt. Die Vergabe der Spenderorgane erfolgt hierbei anhand der Wartezeit auf der Transplantationsliste sowie der

Blutgruppenkompatibilität (22), auf die zeitintensive Analyse des sogenannten HLA (Human Leucocyte Antigen=Histokompatibilitätsantigen)- Matches wird verzichtet. Hierdurch kann die kalte Ischämiezeit (Cold ischemic time, CIT) deutlich reduziert werden; da in verschiedenen Studien gezeigt werden konnte, dass sich eine kurze CIT positiv auf die Funktionsraten von alten Spenderorganen auswirkt (23, 24). Auch aus diesem Grund werden die marginalen Spenderorgane bevorzugt regional vergeben, erst wenn sich in regionaler Nähe kein passender Organempfänger ermitteln lässt, wird das Organ überregional “angeboten”. Insgesamt soll durch das “Old-for-Old” Programm die Zahl der Nierenspenden, insbesondere für ältere Patienten, erhöht werden, erste Evaluationen erbrachten positive Ergebnisse (25).

1.3 Transplantationszentren

1.3.1 Eurotransplant

1967 wurde ET von Johannes Joseph van Rood in Leiden/ Niederlande gegründet (2). ET ist eine gemeinnützige Organisation und vermittelt als zentrale Station die postmortal gespendeten Organe von derzeit acht Mitgliedsländern (Belgien, Niederlande, Luxemburg, Österreich, Ungarn, Slowenien, Kroatien und Deutschland). Die Hauptaufgabe liegt hierbei in der Vermittlung von passenden Spendern und Empfängern. Durch die hohe Einwohnerzahl in den Mitgliedstaaten von immerhin 136 Millionen, wird durch Vergrößerung des Spender- und Empfängerpools, eine Optimierung der Verträglichkeit durch Berücksichtigung der unterschiedlichen Gewebeeigenschaften geschaffen. Somit soll die Chance auf eine erfolgreiche Transplantation sowie die Gleichbehandlung aller wartenden Patienten erreicht werden (5). Ist eine Spendermeldung eingegangen, wird unter Berücksichtigung des jeweiligen Spenderprofils eine computergestützte Allokationsliste (Matchliste) erstellt. Diese enthält die potentiellen Empfänger gemäss ihrer Rangfolge unter der Berücksichtigung der Allokationskriterien. Basierend auf dieser Liste, werden die Organe dem Patienten mit dem höchsten Rang und dem entsprechenden Transplantationszentrum angeboten. Wird das Organ vom Transplantationszentrum aus bestimmten Gründen abgelehnt, wird das Organ dem nächst folgenden Patienten angeboten.

1.3.2 DSO – Deutsche Stiftung Organtransplantation

1984 wurde die DSO gegründet. Sie hat die Aufgabe in Zusammenarbeit mit ET und den regionalen Transplantationszentren, die Organspenden und –transplantationen zu koordinieren (5). Die DSO ist bundesweit in sieben Organspenderegionen unterteilt (Regionen Baden-Württemberg, Bayern, Mitte, Nord, Nordost, Nordrhein-Westfalen, Ost) (4). Ihr unterstehen ca. 1.400 Krankenhäuser mit Intensivstationen, welche mögliche Organspender melden können. Die DSO hat sich zum Ziel gesetzt, wenigstens einen Teil der Versorgungsengpässe in der Organtransplantation zu beseitigen (5). Hierbei bietet die DSO rund um die Uhr umfassende Unterstützung im Organspendeprozess an, z.B. Hilfe zur Klärung der Spendereignung, Vermittlung von Ärzten für die Hirntoddiagnostik, Hilfe beim Angehörigengespräch, Hilfe bei der Spenderbetreuung und Spenderuntersuchung sowie allen weiteren organisatorischen Maßnahmen. Wurde ein Spender ermittelt, meldet das jeweilige Krankenhaus diesen an die regionale DSO, diese übernimmt anschließend die Übermittlung aller relevanter Daten an ET. Hat ET einen geeigneten Empfänger lokalisiert, ist die DSO mit der weiteren Organisation der Organentnahme sowie des Organtransportes betraut.

1.3.3 Transplantationszentren

In Deutschland gibt es derzeit ca. 50 Transplantationszentren. Diese sind verantwortlich für das Führen der Wartelisten, die Transplantation der Organe sowie für die Nachbetreuung der Transplantatempfänger bzw. der Lebendspender.

1.4 Vorraussetzungen für die Organspende

1.4.1 Irreversibler Hirnfunktionsausfall

Der irreversible Hirnfunktionsausfall ist vom Gesetzgeber als unabdingbare Vorraussetzung für die Organspende benannt worden (4), einzige Ausnahme stellt die Lebendspende (LS) dar.

Die Feststellung des endgültigen, nicht behebbaren Ausfalls der Gesamtfunktion des Großhirns, des Hirnstamms sowie des Kleinhirns, wodurch naturwissenschaftlich-medizinisch der Tod des Menschen definiert wird, hat in Deutschland durch mindestens zwei hierfür qualifizierte und voneinander unabhängige Fachärzte (mind. 1 Facharzt für Neurologie oder Neurochirurgie) übereinstimmend und nach festgeschriebenen Richtlinien zu erfolgen. Eine Ausnahme bilden Kinder bis zum vollendeten 14. Lebensjahr, hierbei muss einer der Fachärzte ein Arzt für Kinder- und Jugendmedizin sein (26). Die feststellenden Ärzte dürfen in den Prozess der Organ-/

Gewebespende, – vermittlung oder – übertragung nicht involviert sein, auch dürfen diese nicht einem an der Organ/ Gewebespende, -vermittlung oder -übertragung beteiligten Arztes, welcher ihnen weisungsberechtigt ist, unterstehen (26). Zusätzlich müssen sie über langjährige Erfahrung in der Intensivbehandlung von Patienten mit schwersten Hirnschädigungen verfügen.

Eine Voraussetzung für die Diagnose eines irreversiblen Hirnfunktionsausfalles ist die Feststellung einer akuten primären (intrakranielle Blutungen, Hirninfarkte, Hirntumore, akuter Verschluss-Hydrozephalus) bzw. sekundären (Folge z. B. von Hypoxie, Kreislaufstillstand oder protahiertem Schock) Hirnschädigung. Hierbei muss die Schwere sowie die Ursache der zum Tod führenden Hirnschädigung eindeutig dokumentiert werden (26). Zusätzlich müssen alle anderen möglichen reversiblen Schädigungsursachen ausgeschlossen werden, wie z.B. Intoxikationen, medikamentöse Behandlung beispielsweise mit Muskelrelaxantien, reversible Erkrankungen des Hirnstamms oder des peripheren Nervensystems, Hypothermie, Schockzustände oder Koma mit metabolischen Ursachen (27). Sollten zweifelhafte Ergebnisse vorliegen, ist zusätzlich eine zerebraler Zirkulationsstillstand nachzuweisen (26). Zu den Symptomen des irreversiblen Hirnfunktionsausfalles zählen Koma als vollständiger und andauernder Bewusstseinsausfall, Ausfall der Spontanatmung, weite lichtstarre Pupillen, bds. fehlender okulozephaler bzw. vestibulo- okulärer Reflex, bds. fehlender Kornealreflex, bds. fehlende Trigeminus – Schmerzreaktion sowie nicht nachweisbarer Pharyngeal-/ Trachealreflex (4, 26). Zur weiteren Sicherung der Diagnose wird als letzter klinischer Test (aufgrund der physiologischen Wirkung der Hyperkapnie) der sogenannte Apnoe – Test durchgeführt. Hierbei wird der CO₂-Spiegel des Blutes künstlich erhöht, so dass der CO₂ Spiegel den ultimativen Atemtrieb darstellt. Dieser Test erfolgt erst nach vollständigem Erlöschen aller Hirnstammreflexe und gilt als positiv, wenn in einer vorgeschriebenen Zeitspanne keine Spontanatmung nachweisbar ist.

Zum Nachweis der Irreversibilität der Ausfallssymptome muss die klinische Untersuchung nach entsprechenden Zeitintervallen (bei primärer supratentorieller Hirnschädigung nach mind. 12 Stunden, bei sekundärer Hirnschädigung nach mind. 72 Stunden) erneut durchgeführt werden bzw. durch geeignete Zusatzuntersuchungen (ohne entsprechende erneute klinische Untersuchung und ohne Wartezeit) ergänzt werden. Zu den ergänzenden Verfahren zählt ein EEG mit über 30 Minuten nicht nachweisbaren Gehirnströmen, der Nachweis nicht vorhandener früher akustischer evozierter Hirnstammpotentialle mit beidseitigem Erlöschen der Wellen III

und IV sowie einer Doppler-/Duplexsonographie, zerebraler Perfusionsszintigraphie oder CT-Angiographie der Hirngefäße mit Nachweis eines zerebralen Perfusionsstillstandes.

Besondere Zeitintervalle in der klinischen Verlaufsuntersuchung liegen allerdings bei Kindern vor dem vollendeten 2. Lebensjahr vor. So beträgt die Wartezeit bei reifen Neugeborenen (≥ 37 SSW postmenstruell/ im Lebensalter von 0 – 28 d) mind. 72 Stunden und bei Kindern ab dem Lebensalter von 29 d bis zum vollendeten zweiten Lebensjahr mindestens 24 Stunden. Die Irreversibilität ist nur durch entweder ein isoelektrisches EEG oder einen Ausfall der frühen akustisch evozierten Potentiale oder durch einen zerebralen Durchblutungsstillstand bewiesen (26).

Alle Untersuchungsergebnisse müssen schriftlich festgehalten, chronologisch geordnet und durch Unterschrift bestätigt werden (27).

Im Falle einer LS müssen ebenso bestimmte Voraussetzungen erfüllt sein. Es muss die Einwilligung des Spenders vorliegen, dieser muss volljährig und einwilligungsfähig sein. Des Weiteren muss sichergestellt werden, dass die Organspende auf einer freiwilligen Basis erfolgt, Notlagen und materielle Vorteile müssen als unfreiwillig betrachtet werden. Ebenso muss der Organspender über alle möglichen Risiken sowie Nachteile der Operation aufgeklärt werden. Darüber hinaus muss eine Kompensationsfähigkeit des Spenderkörpers bei "Verlust" eines gesunden Organs vorraussehbar sein (27). Erst wenn alle Voraussetzungen erfüllt sind, kann eine Lebendorganspende erfolgen.

1.4.2 Spenderkriterien

Ein Spender gilt als geeignet, wenn die Zustimmung zur Organspende gegeben wurde, der irreversible Hirnfunktionsausfall zweifelsfrei belegt ist und keine Kontraindikationen vorliegen. Zu den Kontraindikationen zählt der Nachweis einer HIV-Infektion, einer floriden Tuberkulose, einer nicht behandelten Sepsis (im Besonderen mit multiresistenten Keimen), nicht behandelbarer Infektionen (Tollwut, Creutzfeldt-Jakob) sowie nicht kurativ behandelte maligne Tumore (mit Ausnahme primärer Hirntumore), wobei hier jedoch auch eine Einzelfallentscheidung in Absprache mit dem DSO Koordinator möglich ist (5, 11). Diese Kontraindikationen gelten dem Schutz des Organempfängers.

Des Weiteren gibt es für jedes Organ spezifische traditionelle Spenderkriterien, z.B. gilt im Falle einer Herztransplantation, dass der Spender < 40 Jahre, die kalte Ischämiezeit < 4 Stunden und

das Spender-Empfänger-Gewichtsmismatch $< 0,8$ sein muss. Ebenso darf keine koronare Herzkrankheit (KHK) vorliegen und bestimmte hämodynamische Kriterien dürfen bei der Organentnahme nicht unterschritten werden (27). Im Falle einer Nierenspende gelten als traditionelle Spenderkriterien ein Alter < 65 Jahren, eine kalte Ischämiezeit < 20 Stunden sowie ein Serum-Kreatininwert im Normbereich (5).

1.4.3 Erweiterte Spenderkriterien

In Zeiten der mangelnden Verfügbarkeit von Spenderorganen wird, in Anbetracht der ständig wachsenden Wartezeit auf den Transplantationslisten und der damit erhöhten Mortalität der Patienten, auch auf Organe mit schlechterer Qualität zurückgegriffen. Diese Organe werden unter dem Begriff “Spenderorgane mit erweiterten Spenderkriterien” zusammengefasst (5). Heutzutage werden auch Organe von Spendern mit Virushepatitis, Sepsis mit positiven Blutkulturen, Meningitis, malignen Tumoren in der Anamnese sowie Drogenabhängigkeit akzeptiert. Auch die Rolle des Spenderalters rückt in den Hintergrund, vielmehr wird die vorliegende Funktion bzw. Funktionsreserve der Organe als entscheidendes Kriterium angesehen (11). So werden z.B., in Anlehnung an die Bsp. in Abschnitt 1.4.2., auch Herzen als Spenderorgane akzeptiert, bei denen der Patient > 40 Jahre ist, die kalte Ischämiezeit > 4 Stunden liegt, eine KHK bekannt ist und die Größe des Spenderorgans nicht dem des Empfängers entspricht. Sogar Klappenanomalien oder linksventrikuläre Funktionsstörungen werden akzeptiert. Im Falle der Niere erhöht sich das Spenderalter auf > 65 Jahre, die kalte Ischämiezeit auf > 40 Stunden und auch Grundkrankheiten wie ein Diabetis mellitus, arterielle Hypertonie, Glomerulosklerose und ein Serum-Kreatininwert von $> 1,5$ mg/dl gelten nicht mehr als Ausschlusskriterium. Oftmals bietet diese Erweiterung der Spenderkriterien, insbesondere bei “high urgency” gemeldeten Patienten, die einzige Möglichkeit einer rechtzeitigen Transplantation, bedenkt man, dass heutzutage die “Wartelistenmortalität” bei Leber-, Herz- und Lungentransplantaten bei 30–45 % liegt. Auch bei Patienten mit terminaler dialysepflichtiger Niereninsuffizienz korreliert die Länge der Dialysezeit negativ mit dem Patienten- und Transplantatüberleben nach einer erfolgten Nierentransplantation (5, 28, 29, 30).

1.5 Immunogenetische Aspekte der Transplantation

Bei einer Transplantation kommt es zu einer Übertragung von Zellen, Geweben oder Organen. Hierbei kann man verschiedene Arten der Transplantation unterscheiden. Autologe Transplantationen sind Übertragungen von Geweben im selben Individuum, ein Bsp. hierfür ist die Autotransplantation von Hautteilen nach Verbrennung. Unter isogener bzw. syngener Transplantation versteht man die Übertragung von Geweben zwischen genetisch identischen Individuen wie eineiige Zwillinge. Kommt es zu Organübertragungen zwischen genetisch unterschiedlichen Individuen der gleichen Spezies, nennt man dies allogene Transplantation. Diese Form stellt die häufigste Form dar. Xenogene Transplantationen schlussendlich, stellen Verpflanzungen von Geweben und Organen zwischen Angehörigen unterschiedlicher Spezies dar, dies findet jedoch in der modernen Medizin wenig bis kaum Anwendung (27).

Autologe und isogene Transplantationen sind meist ohne grössere Probleme durchführbar, da die genetischen Differenzen nicht bzw. nur minimal ausgebildet sind. Bei allogenen Transplantationen besteht allerdings ein deutlicher genetischer Unterschied, so dass es zu Abstoßungsreaktionen gegen das Spenderorgan kommt. Um dem vorzubeugen, kommen verschiedene Immunsuppressiva sowie Immunmodulatoren zum Einsatz. Hierdurch wird das Immunsystem des Empfängers supprimiert und so versucht eine Abstoßungsreaktion von vorneherein zu vermeiden.

1.5.1 Blutgruppenkompatibilität

Beim Menschen gibt es vier verschiedene Blutgruppen A, B, AB und 0. Diese Blutgruppen zeichnen sich durch unterschiedliche Antigene (Ag), die als A, B oder H bezeichnet werden, aus. A und B sind gegenüber 0 dominant, untereinander aber kodominant. Fehlen die Ag A und B resultiert daraus die Blutgruppe 0, sind beide vorhanden, die Blutgruppe AB. Diese Ag finden sich auf den Erythrozyten sowie auf fast allen weiteren Zellen.

Besitzt ein Individuum ein Ag, werden gegen die fehlenden Ag Antikörper (AK), sogenannte Isoagglutinine (Anti-A/ Anti-B), gebildet, welche sich im Blutplasma befinden. So bildet eine Person mit dem Ag H, dementsprechend der Blutgruppe 0, Isoagglutinine Anti-A und Anti-B, eine Person mit beiden Ag, damit Blutgruppe AB, keine Isoagglutinine. Da, wie oben bereits erwähnt, die Ag auf fast allen Zellen vorzufinden sind, kommt den Blutgruppen eine wichtige Bedeutung in der Transplantation zu. Demzufolge wird normalerweise, um

Abstoßungsreaktionen zu verringern, Blutgruppen-kompatibel transplantiert. In Ausnahmefällen ist auch eine Blutgruppen-inkompatible Transplantation möglich, allerdings auch hier nur bei dem Blutgruppenmerkmal A2 (nur gering exprimiert), oder bei zuvor durchgeführter Plasmapherese (Entfernung der AK aus dem Blut des Empfängers) (5).

1.5.2 Histokompatibilität

Jedes Individuum besitzt auf seinen Zellen bestimmte Gewebemerkmale, die als HLA-Antigene bezeichnet werden. Hierbei handelt es sich um Glykoproteine, die an der Zelloberfläche exprimiert werden. Die Gene, die für diese Proteine kodieren, sind auf dem Chromosom 6 angesiedelt und werden als MHC (Major Histocompatibility Complex, Haupthistoinkompatibilitätskomplex) bezeichnet. Man unterscheidet hierbei zwei Klassen, HLA-Klasse I und – II (11), die sich jeweils weiter untergliedern lassen. Zur Klasse I zählen HLA-A, -B und -C, zur Klasse II HLA-DR, -DQ sowie -DP. Klasse I-Moleküle kommen auf allen kernhaltigen Zellen vor (Erythrozyten exprimieren kein MHC I auf ihrer Zelloberfläche) und ermöglichen dem Immunsystem die Zellen als eigen zu erkennen. Gelangen körperfremde Substanzen in die Zelle (z.B. Viren) oder weisen Transplantate gänzlich fremde Ag auf, so werden diese fragmentiert präsentiert bzw. als fremd erkannt und das Immunsystem beginnt mit der Eliminierung der Zellen (31). Die Expression von Klasse II-Molekülen beschränkt sich auf immunkompetente, Antigen-präsentierende Zellen (APZ) (27); hierzu zählen B-Lymphozyten, Makrophagen sowie dendritische Zellen. Befinden sich körperfremde Substanzen (Ag) im Organismus, phagozytieren diese professionellen APZ die extrazellulären Ag, fragmentieren diese und präsentieren sie an der Zelloberfläche an naive CD4⁺ T-Helferzellen (31). Klasse I-Moleküle befinden sich auf allen kernhaltigen Zellen und präsentieren intrazelluläre Ag-Peptidstücke zytoplasmatischer Proteine an CD8⁺ zytotoxische T-Lymphozyten.

Bedeutsam für die Transplantation ist der Polymorphismus der vom MHC kodierten HLA-Merkmale (27) und der damit verbundenen erheblichen genetischen Variationen (5). So sind z.B. für den A-Locus 24 unterschiedliche Varianten bekannt, für den B-Locus 52 und für den C-Locus 11 (27). Berücksichtigt man die übrigen Genloci ergibt sich eine ungeheure Vielfalt an genetischen Möglichkeiten.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sich nahezu jedes Individuum durch seine Gewebemerkmale von anderen Individuen unterscheidet. Bei einer Transplantation, bei der

körperfremde Proteine in den Organismus gelangen, erkennt der Empfängerorganismus die HLA-Merkmale des Spenders als körperfremd und beginnt das Transplantat zu zerstören (27).

1.5.3 Immunologische Aspekte der Transplantation

Wie oben bereits beschrieben kommt es bei einem immunkompetenten Empfänger bei Ag-Kontakt zu einer spezifischen, adaptiven Immunantwort. Während die Immunantwort bei Kontakt mit Viren oder Bakterien meist selbstlimitierend ist, so stellt der Kontakt mit einem allogenen Transplantat einen dauerhaften Stimulus dar. Die Immunantwort verläuft hier über zwei Wege, den direkten bzw. den indirekten Weg.

Der direkte Weg setzt die Präsentation der Ag durch spendereigene APZ und anschließende Erkennung des spezifischen HLA-Merkmals des Spenders durch entweder CD4⁺- oder CD8⁺-T-Lymphozyten voraus, wobei CD4⁺-Zellen mit HLA-Klasse II Molekülen und CD8⁺-Zellen mit HLA Klasse I Molekülen interagieren. Hierbei verlassen APZ des Spenders, welche im Transplantat enthalten sind und allogene MHC-Moleküle tragen, das transplantierte Organ und gelangen über das Lymphsystem in die regionalen Lymphknoten des Empfängers. Dort findet eine Aktivierung der alloreaktiven T-Zellen statt, welche nachfolgend in das Transplantat einwandern und dieses direkt angreifen (32). Eine Ausnahme bildet die Transplantation von lymphfreien Organen wie z.B. im Falle einer Hornhautspende.

Beim indirekten Weg nehmen empfängereigene APZ die Ag, welche nach Öffnen der Blutsperrbarriere in den Organismus eingetragen werden, auf und präsentieren diese anschließend mit Hilfe des eigenen MHC-Komplexes auf der Oberfläche. Die Interaktion naiver T-Lymphozyten mit dem MHC-Ag-Komplex führt zur Ausschüttung von IL-2 und in der Folge zur Proliferation und Differenzierung weiterer T-Zellen. T-Lymphozyten sind hierbei auf die Präsentation von Ag in Kombination mit eigenen HLA-Merkmalen angewiesen. B-Lymphozyten hingegen können zusätzlich über die eigenen membranständigen Immunglobuline (Ig; B-Zell-Rezeptoren) Ag direkt binden, aufnehmen, prozessieren und anschließend an CD4⁺ Lymphozyten präsentieren. Diese differenzieren sich in CD4⁺ Helferzellen und beginnen mit der Produktion von Zytokinen, die ihrerseits eine klonale Expansion von AK-sezernierenden Plasmazellen induzieren.

Jede der gebildeten Zellpopulationen besitzt eine spezifische Funktion innerhalb der Immunantwort. So produzieren zytotoxische CD8⁺ Lymphozyten Perforin und Granzym und induzieren somit die Apoptose der als fremd erkannten Zellen. CD4⁺ inflammatorische

Lymphozyten bilden $\text{IFN}\gamma$ sowie $\text{TNF}\alpha$ und aktivieren Makrophagen, u.a. zur Phagozytose und zu Produktion weitere Zytokine. CD4^+ Helferzellen produzieren zudem, wie oben bereits erwähnt, Zytokine wie IL-4 und -5, welche die Plasmazellen zur Produktion spezifischer AK anregen. Auf diese Weise wird, über eine zellvermittelte Immunreaktion, eine direkte Gewebsschädigung verursacht und eine Transplantatabstoßung induziert (5).

Das Verhältnis zwischen direkter und indirekter Allogenerkennung und der damit verbundenen Transplantatabstoßung ist bis heute unbekannt, jedoch geht man davon aus, dass der direkte Weg zum großen Teil für die akute Abstoßungsreaktion verantwortlich ist. Hingegen wird angenommen, dass der indirekte Weg über eine Aktivierung von Makrophagen eine Gewebeschädigung sowie eine Fibrose verursacht und an der Bildung von AK, welche gegen das Transplantat gerichtet (Alloantikörper) sind, beteiligt ist (32).

1.5.4 Formen der Transplantatabstoßung

Es gibt drei Arten der Abstoßungsreaktion, die hyperakute, die akute und die chronische Abstoßung.

Hyperakute Abstoßung

Sie findet innerhalb von Minuten bis Stunden nach Freigabe der Blutzirkulation statt und kann meist nicht behoben werden. Hierbei kommt es zu einer Aktivierung und Aggregation von Thrombozyten sowie zur Aktivierung der Komplementkaskade, wodurch Gefäßthrombosen und somit meist irreversible ischämische Schäden am Transplantat entstehen. Voraussetzung für die hyperakute Abstoßungsreaktion sind präformierte AK gegen HLA-Ag des Transplantats oder gegen Blutgruppenmerkmale (4). Die präformierten AK können sich bei vorherigen Transplantationen, stattgefundenen Bluttransfusionen, einer Schwangerschaft und gelegentlich auch spontan (5) bilden. Sie binden an das Gefäßendothel des Transplantates und führen zur Aktivierung der Endothelzellen mit Ausschüttung des von-Willebrandt-Faktors und anschließender Thrombozytenaktivierung. Um eine hyperakute Abstoßung auszuschließen, wird im Vorfeld der Transplantation mittels Cross-match auf AK gescreent. Sollten AK, die gegen das Transplantat gerichtet sind, vorliegen, kann eine Plasmapherese mit dem Ziel einer Entfernung der präformierten AK durchgeführt werden. Gelingt dies nicht, verbietet sich eine Transplantation (4).

Akute Abstoßung

Sie tritt häufig in den ersten Tagen bis Wochen sogar Monaten nach Transplantation auf. Die akute Abstoßung beruht vorwiegend auf einer zellulären Immunantwort. Bedingt durch die initiale Ischämie mit nachfolgender Reperfusion, werden im Spenderorgan ansässige Makrophagen aktiviert und verlassen innerhalb der ersten Wochen das Spenderorgan (5). Nach Eintritt in sekundäre Lymphorgane aktivieren sie dort naive T-Lymphozyten, die sich in alloreaktive CD4+/ CD8+-T-Lymphozyten differenzieren und durch direkte Zellzerstörung (CD8+) bzw. Freisetzung von Zytokinen (CD4+) die Antigen-spezifische Immunantwort einleiten. Die Diagnose wird mittels Biopsie gesichert und stellt sich histologisch als Endothelitis (vaskulär bedingt) oder Tubulitis (interstitiell) dar (5). Diese Reaktion kann, bei rechtzeitiger Diagnose, recht gut über eine Steigerung oder Modifizierung der immunsuppressiven Therapie beherrscht werden (4).

Chronische Abstoßung

Die chronische Organabstoßung ist ein langsam fortschreitender Prozess, der sich während weniger Wochen, Monate oder Jahre manifestiert. Hierbei kommt es zu einer progredienten Funktionseinschränkung bis hin zum totalen Funktionsverlust bei meist geringen oder fehlenden Entzündungszeichen. Da häufig weitere Begleiterkrankungen wie Hypertonie oder Virusinfektionen bestehen, spricht man heutzutage daher meist von einem chronischen Transplantatversagen, im Falle der Niere von einer chronischen Allotransplantat-Nephropathie (CAN) (4). Histologisch fällt allgemein eine progressive Gefäßobliteration mit arteriosklerotischen Veränderungen sowie eine Verdickung der Intima auf, im Nierentransplantat kommt es zudem zu einer interstitiellen Fibrose, einer erneuten Infiltration von Entzündungszellen, zur tubulären Atrophie und Glomerulosklerose. Es wird angenommen, dass Antigene des Spenders von Spender-APZs kontinuierlich an T-Lymphozyten präsentiert werden, was zu einer permanenten Aktivierung neuer T-Lymphozytenklone mit immer neuer Spezifität (5) und somit zu einer persistierenden Immunantwort führt. Dies könnte auch die Therapierefrakterität bei einer Steigerung der Immunsuppression erklären.

1.6 Immunsuppression und Immunmodulation

Um Abstoßungsreaktionen von vornherein zu vermeiden bzw. aufgetretene Rejektionen zu behandeln, kommen heute eine Vielzahl immunsuppressiver Medikamente zum Einsatz. Nachdem Anfang der 60er Jahre zunächst Azathioprin und Kortison als Immunsuppressiva in der Transplantationsmedizin Anwendung fanden, gibt es inzwischen eine immer weiter fortschreitende Entwicklung auf diesem Gebiet. Nach der Entdeckung und dem Einsatz von Ciclosporin Anfang der 80er Jahre kam es zu erheblichen Verbesserungen der Transplantationsergebnisse, viele Kliniken begannen daraufhin mit der Teilnahme an den Transplantationsprogrammen (4). In den letzten Jahren kamen immer neue Medikamente, mit erweiterten Wirkmechanismen auf den Markt, die eine individuelle Therapie und eine weitere Reduktion der Abstoßungsraten ermöglichen.

1.6.1 Kortikosteroide

Bei den Kortikosteroiden handelt es sich um Hormone, die in geringer Menge vom Körper selbst produziert werden. In der Organtransplantation werden sie sowohl in der Dauertherapie als auch im Falle einer akuten Abstoßungsreaktion eingesetzt (27). Kortikosteroide haben neben einer breiten unspezifischen immunsuppressiven sowie antiinflammatorischen Wirkung auch eine relativ spezifische Wirkung auf T-Lymphozyten sowie Makrophagen. Die unspezifische Wirkung ergibt sich aus dem hemmenden Effekt auf die Bildung von Zytokinen. Hierbei diffundieren die Kortikosteroide in die Zelle, binden dort an bestimmte zytoplasmatische Rezeptoren und dringen anschließend als Steroid-Rezeptor-Komplex in den Zellkern ein. Durch Bindung an spezielle DNA-Sequenzen sowie Hemmung des Transkriptionsfaktors NF κ B, inhibieren sie die Bildung verschiedener Zytokine (4). Die direkte Wirkung auf T-Lymphozyten und Makrophagen ergibt sich aus der Hemmung von IL-1, -2, -4, -6, TNF α , IFN γ sowie verschiedener Wachstumsfaktoren. Hiermit wird vor allem das Wachstum und die Reifung der T-Lymphozyten gehemmt und die Ag-Erkennung sowie deren Präsentation durch die Makrophagen beeinflusst (27). Des Weiteren führen Kortikosteroide zu einer Vasodilatation und einer Lymphopenie durch Einwanderung von Lymphozyten in das Lymphgewebe. Hierdurch wird eine Migration von immunkompetenten Zellen an den Entzündungsherd vermindert. Da Steroidrezeptoren an fast jeder Zelle des Körpers zu finden sind, ergibt sich hieraus eine breite Wirksamkeit, erklärt aber auch die Vielzahl der Nebenwirkungen. Hierzu zählen z.B. die Verschlechterung der diabetogenen Stoffwechsellage, Hyperlipidämie, Hypertonie, Adipositas, Osteoporose sowie Katarakt. Aufgrund dessen werden die Dosierungen der Kortikosteroide im Verlauf unter die

Cushing-Schwelle reduziert bzw. ganz ausgeschlichen (4). Hervorzuheben ist jedoch die hohe Wirksamkeit einer Kortikosteroid-Stoßtherapie zur Behandlung von akuten Abstoßungsreaktionen.

1.6.2 Calcineurininhibitoren

Calcineurin ist eine Calcium- und Calmodulin abhängige Proteinphosphatase in T-Lymphozyten, welche für die Aktivierung des NF-AT (nuclear factor of activated T cells) verantwortlich ist. Der aktivierte NF-ATc transloziert in den Zellkern, bindet dort zusammen mit der Untereinheit NF-ATn an eine Promoter-Region der DNA und löst somit die Transkription von Zytokinen wie z.B. IL-2 aus. Die Bildung von IL-2 führt anschliessend zur Aktivierung weiterer T-Lymphozyten. Calcineurininhibitoren hemmen Calcineurin und verhindern somit die Bildung von IL-2 und die Aktivierung von T-Lymphozyten (33). Zu den Calcineurininhibitoren zählen Ciclosporin A und Tacrolimus.

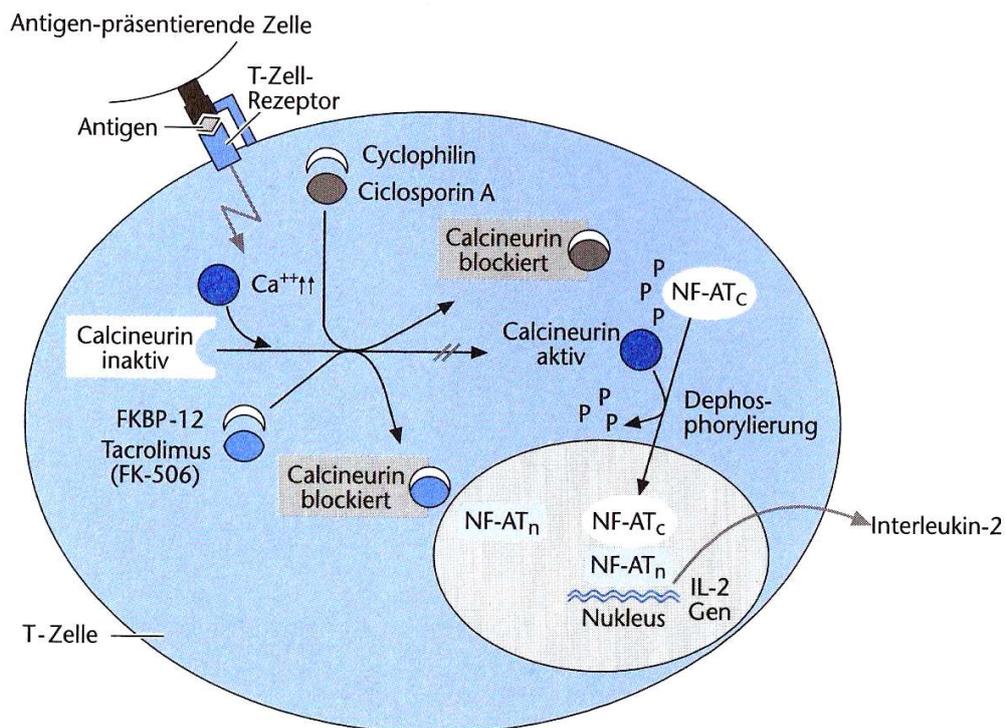


Abb. 7: Wirkmechanismus von Ciclosporin und Tacrolimus (Quelle: H Rupprecht et al. Urban & Fischer. 1. Ausgabe 2005)

Ciclosporin A

Ciclosporin A ist ein zyklisches Polypeptid, welches aus dem Pilz *Tolypocladium inflantus* Gams isoliert wurde (4). Es bindet intrazellulär an das Immunophilin Cyclophilin und inhibiert hierdurch die Aktivierung von Calcineurin. Seine Wirkung liegt vor allem in der Synthesehemmung von IL-2, aber auch von weiteren Zytokinen wie $\text{IFN}\gamma$, IL-3, IL-4, IL-6, IL-8 und $\text{TNF}\alpha$. Durch die Hemmung der IL-2-Produktion werden die T-Lymphozyten in ihrer Zellteilung blockiert und verbleiben in der G0- bzw. G1-Phase des Zellzyklus (33). Besonders betroffen hiervon sind diejenigen T-Helferzellen, welche die Aktivität der zytotoxischen T-Zellen im Rahmen einer akuten Abstoßungsreaktion steigern. Ebenso kommt es zu einer Reduktion der AK-Bildung durch B-Lymphozyten, da auch dieser Prozess IL-2 abhängig ist (27).

Zu beachten ist allerdings die geringe therapeutische Breite des Arzneimittels mit der erhöhten Gefahr einer Nephrotoxizität. Bei kurzfristig erhöhten Werten kommt es zu einer reversiblen renalen Vasokonstriktion mit Hypertonie und nachfolgender Dysfunktion. Liegen dauerhaft erhöhte Ciclosporinspiegel vor, kommt es zu einer irreversiblen Schädigung der renalen Tubuluszellen mit vermehrter Vakuolisierung sowie Lipidablagerungen bis hin zum Zelltod. Ebenso beobachtete man fokale arterioläre Medianekrosen, proximale Tubulusnekrosen und diffuse interstitielle Fibrose. Um dies zu vermeiden, müssen regelmässige Blutspiegelkontrollen durchgeführt werden, in Abhängigkeit des gemessenen Wertes erfolgt die nächste Dosiseinstellung.

Tacrolimus/ FK 506

Tacrolimus ist ein Makrolid, welches aus dem Pilz *Streptomyces tsukubaensis* isoliert wurde. Tacrolimus hat denselben Wirkmechanismus wie Ciclosporin A (siehe oben), allerdings wird die Hemmung von Calcineurin hier durch eine Komplexbildung von Tacrolimus mit dem Immunophilin "FK-BP 12" erreicht (33). Jedoch scheint Tacrolimus einen günstigeren Effekt bei der Therapie von akuten steroidresistenten Rejektionen zu haben, mehrere Studien zeigten eine Revision bei Umstellung der immunsuppressiven Basistherapeutika auf Tacrolimus (4).

Das Risiko der Nephrotoxizität ist mit dem des Ciclosporin A vergleichbar. Häufiger wurde jedoch bei Tacrolimus eine Neurotoxizität mit Kopfschmerzen und Tremor, Diarrhoen sowie ein ausgeprägter diabetogener Effekt beobachtet.

1.6.3 Antimetabolite

Antimetabolite sind Substanzen die unspezifisch den Zellzyklus in der S-Phase hemmen und somit die Zellproliferation unterdrücken.

Azathioprin

Azathioprin war eines der ersten Immunsuppressiva und wird bereits seit den 60er Jahren eingesetzt. Es gehört zu den Purinanaloga und wird in der Leber zu 6-Mercaptopurin unter Entstehung des Antimetaboliten 6-TGN umgewandelt. 6-TGN wird anstelle der normalen Purinbasen Adenin und Guanin in die DNA und RNA eingebaut. Bei der Neusynthese der DNA/RNA kommt es an diesen Stellen zum Kettenabbruch, die Zellteilung von Lymphozyten sowie die Vermehrung weiterer Zellen wird dadurch unterbunden.

Da dieser Prozess unselektiv ist, ergeben sich eine ganze Reihe von Nebenwirkungen so z.B. die Myelosuppression (5) mit Ausbildung von Leukopenien, aplastischen Anämien, Thrombopenien und Agranulozytosen (33). Zu den Risiken bei Langzeitgaben gehören vor allem die malignen Entartungen, hier besonders die Non-Hodkin-Lymphome, Kaposi-Sarkome, Hauttumore und mesenchymale Tumore (33). Heute findet Azathioprin Anwendung in Kombination mit weiteren Immunsuppressiva; hierdurch können die jeweiligen Dosen herabgesetzt und die Häufigkeit akuter Rejektionen reduziert werden.

Mycophenolsäure (MPA)

MPA gehört ebenso zu den Purinanaloga, bindet jedoch spezifisch an das Enzym IMPDH, welches für die de-novo-Synthese von Guanosin benötigt wird. Lymphozyten sind im Gegensatz zu anderen Zellen auf eine de-novo-Synthese von Purinen angewiesen, somit hemmt MPA nahezu selektiv die DNA-Synthese in B- und T-Lymphozyten (5) und deren Proliferation sowie die AK-Bildung. Darüber hinaus konnte nachgewiesen werden, dass MPA in aktivierten T-Lymphozyten Apoptosevorgänge auslöst und hierdurch die Zahl der bereits aktiven Lymphozyten dezimiert (33). Ebenso kommt es zu einer verminderten Ausbildung von Adhäsionsmolekülen auf Lymphozyten und damit zu einer verminderten Bindung von Lymphozyten an das Gefäßendothel. Weiterhin wird die Immigration von mononukleären Zellen in das Transplantat vermindert (5).

Durch die selektive Wirkung des MPA auf Lymphozyten ergeben sich dementsprechend geringere Nebenwirkungen im Vergleich zu Azathioprin. Zu den häufigsten Problemen zählen gastrointestinale und hämatologische Komplikationen, die allerdings nur selten zum Absetzen der Medikation führen. Bei den gastrointestinalen Beschwerden sind Bauchschmerzen, Übelkeit, Diarrhoe und Gastritis vorherrschend, bei den hämatologischen Nebenwirkungen stehen Leukopenie und Anämie im Vordergrund. Ein erhöhtes Malignomrisiko ist für MPA nicht beschrieben. Aufgrund dessen und einer in klinischen Studien belegten niedrigeren Rate an akuten Rejektionen im Vergleich zu Azathioprin, hat MPA in der heutigen Transplantationsmedizin einen festen Platz eingenommen und Azathioprin, gerade unter Berücksichtigung der Nebenwirkungen, in den Hintergrund gedrängt. Dank des Einsatzes von MPA konnte eine signifikante Verbesserung des Transplantationsoutcomes erzielt werden (33).

1.6.4 Antikörper

Antikörper kommen als polyklonale, monoklonale und chimäre bzw. humanisierte AK zum Einsatz.

Polyklonale AK

Polyklonale AK werden durch Immunisierung verschiedener Spezies z.B. von Pferden oder Kaninchen gewonnen. Den Tieren werden humane Lymphozyten injiziert, woraufhin eine AK-Bildung initiiert wird. Die gebildeten AK werden aufgereinigt und stehen dann als effektive AK-Gemische gegen eine Vielzahl von Zelloberflächenstrukturen von Lymphozyten zur Verfügung. Sie bewirken eine schnelle Elimination von zirkulierenden Lymphozyten und führen somit sehr rasch zu einer Unterdrückung der Immunantwort (5).

Probleme ergeben sich aus der Tatsache, dass es sich um xenogene AK und damit um Fremdproteine handelt, gegen welche der Organismus selbst eine Immunantwort ausbildet. So kann ein erneuter Einsatz wirkungslos verlaufen oder sogar gefährlich für den Patienten werden. Es kann u.a. zu Kreuzreaktionen mit Molekülen auf anderen Zellen sowie unerwünschten Nebenwirkungen wie Übelkeit, Fieber, Erbrechen, Diarrhoe, Thrombozytopenie, Infektions- und Malignomgefahr bis hin zum Kreislaufschock kommen (4).

Monoklonale AK

Monoklonale AK werden ebenso aus Tieren gewonnen (z.B. aus Mäusen), sind allerdings spezifisch gegen eine Struktur gerichtet, wie z.B. im Falle des Muronomab-CD3 gegen das T-Zellrezeptor assoziierte CD3-Molekül. Die Bindung der AK an das Molekül induziert über mehrere Zwischenschritte schliesslich die Lyse und Apoptose der T-Lymphozyten. Jedoch besteht auch hier das Problem der Aktivierung des Immunsystems aufgrund der als fremd erkannten Ag, es bilden sich Anti-Maus-AK, welche den wiederholten Einsatz wirkungslos werden lassen (5).

Aufgrund der erheblichen Nebenwirkungen durch die hohe Zytokinfreisetzung bei der Zerstörung der T-Lymphozyten werden diese AK in der Klinik fast ausschließlich bei steroidresistenten Abstoßungen eingesetzt. Die häufigsten Beschwerden reichen von leichten Formen wie Fieber, Myalgien, Kopfschmerzen bis hin zu Enzephalopathie, aseptischer Meningitis, Krampfanfällen und sogar lebensbedrohlichen Lungenödem. Auch hier wird eine erhöhte Assoziation zu Virusinfekten und Lymphomen gesehen (4).

Chimäre und humanisierte AK

Chimäre AK unterscheiden sich von den monoklonalen AK dadurch, dass sie in den konstanten Bereichen der Ig dem humanen Ig entsprechen, nur die variablen Bereiche entsprechen dem tierischen, z.B. murinen Molekül. Bei den humanisierten AK sind sogar nur die Ag-Bindungsstellen murinen Ursprungs. Aufgrund dessen wird beim Menschen keine Anti-Maus-AK-Bildung initiiert. Die AK Basiliximab und Daclizumab sind gegen eine α -Kette des IL-2 Rezeptors gerichtet und verhindern so die IL-2 vermittelte Proliferation von aktivierten T-Lymphozyten. Rituximab hingegen ist gegen das CD20 Molekül auf B-Lymphozyten gerichtet und daher einsetzbar bei vorhandenen Panel reaktiven AK (5).

1.7 Ziele der Studie

In Deutschland besteht seit Jahren ein Mangel an Spenderorganen, welcher durch die aufgetretenen Organspendenskandale weiter verschärft wurde. Eine Möglichkeit den Spenderpool zu erweitern, ist auf Spenderorgane mit erweiterten Spenderkriterien inklusive älteren Spenderorganen zurückzugreifen.

In verschiedenen Studien (34, 35, 36, 37) konnten altersbedingte Veränderungen des Immunsystems belegt werden. Mit zunehmendem Alter kommt es zu einer erhöhten Immunogenität des Spenderorgans sowie zu einer verstärkten Immunantwort des älteren Empfängers, welches im Falle einer Transplantation zu einer reduzierten Transplantatfunktion sowie zu einer erhöhten Rate akuter und chronischer Abstoßungsreaktionen führen kann (35, 37, 38, 39), im Falle des ESP sogar zu einer deutlich erhöhten Rate an frühen akuten Rejektionen (23, 40, 41, 42).

Ein zusätzlicher Faktor, welcher zu einer reduzierten Transplantatfunktion sowie zu einer erhöhten Rate an Abstoßungsreaktionen führen kann, ist der Hirntod als weiterer alloantigen-unabhängigen Faktor. Pratschke et al. konnten zeigen, dass es im Falle hirntoter Spender bereits vor Organentnahme zu einer Aktivierung des Spender-Immunsystems und somit zu einer Transplantatschädigung kommt (43). Um die Aktivierung des Immunsystems zu reduzieren und somit Komplikationen wie Abstoßungsreaktionen oder eine verzögerte initiale Transplantatfunktion zu vermindern, wurden Studien mit Kortisonvorbehandlung von Spenderorganen noch vor Organentnahme durchgeführt, in welchen eine inhibitorische Wirkung von Steroiden auf die immunologischen Prozesse (44) belegt werden konnte. Es erschienen mehrere z.T. nicht randomisierte Studien, in welchen eine Steroidvorbehandlung zu einer Verbesserung des Transplantatüberlebens geführt hatte (45, 46). In tierexperimentellen Nierentransplantationsstudien unserer Arbeitsgruppe zeigte sich eine verbesserte Langzeitfunktion der Spenderorgane nach Steroidvorbehandlung (43). Des Weiteren zeigte die Steroidvorbehandlung hirntoter Lebertransplantat-Spender in einer klinischen Studie unserer Arbeitsgruppe eine Verringerung akuter Abstoßungsreaktionen assoziiert mit einer Reduzierung proinflammatorischer Zytokine (47).

Darüber hinaus spielt die kalte Ischämiezeit (CIT) als weiterer alloantigen-unabhängiger Faktor für die Transplantation eine entscheidende Rolle. Frühere Studien zu diesem Thema konnten

eine verbesserte Initialfunktion insbesondere von marginalen Spenderorganen im Falle einer reduzierten CIT belegen (23, 24, 48).

Basierend auf diesen Ergebnissen wurde in Zusammenarbeit mit der DSO Berlin-Brandenburg eine klinische Studie initiiert, in welcher die Wirksamkeit einer Steroidvorbehandlung von Nierentransplantat Spendern des ESP im Vergleich zu Spendern anderer Altersgruppen untersucht werden sollte (49).

Ziel der Arbeit war es folgende Fragen zu klären:

1. Lässt sich die Rate der akuten Rejektionen mit einer Steroidvorbehandlung der Spenderorgane bei Nierentransplantatempfängern im Allgemeinen und speziell im Rahmen des ESP reduzieren?
2. Kommt es nach Steroidvorbehandlung der Spenderorgane zu einer verbesserten initialen Transplantatfunktion im ESP im Vergleich zu Patienten des Normalkollektivs?
3. Kann durch das European Senior Programm mit primär regionaler Organvergabe die kalte Ischämiezeit im Gegensatz zu den auch überregional vergebenen Organen des eigenen Normalkollektivs tatsächlich reduziert werden?
4. Führt eine verkürzte kalte Ischämiezeit zu einer Reduktion der Rejektionen sowie zu einer Verbesserung der Initialfunktion?
5. Können die klinischen Ergebnisse mit den Erkenntnissen aus dem experimentellen Teil der Studie, der Analyse der T-Zell-Alloreaktivität von Patienten des ESP im Vergleich zu Patienten des Normalkollektivs, (Dissertationsschrift von Herrn Dr. Johannes Schuller), in Einklang gebracht werden?

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Bei der Studie handelt es sich um eine klinisch prospektiv randomisierte Studie, die in Zusammenarbeit mit der DSO Berlin-Brandenburg über einen Zeitraum von 2 Jahren (06/06-07/08) durchgeführt wurde. Die Patienten wurden zu folgenden Zeitpunkten untersucht:

1. Tag 0 – Blutentnahme zur Bestimmung von Kreatinin/ Harnstoff
2. Tag 1 bis 7 – Blutentnahmen zur Bestimmung von Kreatinin/ Harnstoff; Feststellung der benötigten Menge an Diuretika; Messung der Urinausfuhr über 24 h
3. Ggf. zu abweichenden Zeitpunkten notwendige Zusatzuntersuchungen wie z.B. erneute Nierenbiopsie bei V.a. Abstoßungsreaktion, Doppler-Sonographie

Bei einem Teil des Kollektivs wurden zusätzlich Blutentnahmen (Tag 0 und 7) und Nierenbiopsien (Tag 0) zur Lymphozytentypisierung, zur Bestimmung des Zytokinprofils sowie der T-Zell-Alloreaktivität durchgeführt. Diese experimentellen Untersuchungen wurden von einem weiteren Doktoranden der Arbeitsgruppe, Dr. Johannes Schuller, im Forschungslabor (Experimentelle Chirurgie) der Klinik vorgenommen und ist Thema seiner Dissertation „Immunantwort nach Steroidvorbehandlung hirntoter Organspender bei Nierentransplantation“.

2.2 Patientenkollektiv

Untersucht wurden insgesamt 169 Patienten (Pat.) (m: 101/ w: 68), davon 134 Empfänger von Organen verstorbener Spender (VS; m: 77/ w: 57) und 35 Empfänger von Lebendspenden (LS; m: 24/ w: 11), welche in der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum in der Abteilung für Allgemein-, Visceral- und Transplantationschirurgie während des oben genannten Zeitraumes nierentransplantiert wurden. Die Zuordnung der Patienten zu den verschiedenen Gruppen erfolgte je nachdem ob eine Vorbehandlung des Organspenders mit Methylprednisolon erfolgt war (+) oder nicht (-). Im Fall einer Spendervorbehandlung erhielt der Nierenspender 12 h vor Organentnahme 500 mg Methylprednisolon i.v. als initialen Bolus sowie anschließend eine kontinuierliche Infusion mit 250 mg/50 ml (100 mg/h) bis zur Organentnahme.

Eine weitere Einteilung des Patientkollektivs erfolgte anhand des Alters des Spenders sowie des Empfängers. Hierbei wurden verschiedene Altersgrenzen betrachtet: Patienten des European Senior Programms (ESP; laut Definition Spender sowie Empfänger ≥ 65 Jahre sowie Patienten des Normalkollektivs (NK; Spender und/ oder Empfänger < 65 Jahre. Zusätzlich wurde das Patientenkollektiv mit Hilfe einer selbstgewählten Altersgrenze von 55 Jahren in ältere Pat. ≥ 55 Jahre (Spender und Empfänger ≥ 55 Jahre, inklusive ESP Patienten) und Pat. < 55 Jahre (Spender und/ oder Empfänger < 55 Jahre) eingeteilt. Patienten, die eine Lebendspende (LS) erhalten hatten, wurden als Kontrolle mitgeführt. Die Nachbeobachtungsdauer betrug 6 Monate (bis einschließlich 01/2009). Insgesamt ergaben sich somit 11 unterschiedliche Gruppen mit folgender Einteilung:

- Gruppe 1 (n=64): alle Empfänger eines Organs verstorbener Spender mit Methylprednisolonvorbehandlung
- Gruppe 2 (n=70): alle Empfänger eines Organs verstorbener Spender ohne Methylprednisolonvorbehandlung
- Gruppe 3 (n=21): Patienten des ESP ≥ 65 Jahre mit Methylprednisolonvorbehandlung des Spenders
- Gruppe 4 (n=12): Patienten des ESP ≥ 65 Jahre ohne Methylprednisolonvorbehandlung des Spenders
- Gruppe 5 (n=28): ältere Patienten ≥ 55 Jahre (Spender und Empfänger ≥ 55 Jahre, inklusive ESP Patienten) mit Methylprednisolonvorbehandlung des Spenders
- Gruppe 6 (n=18): ältere Patienten ≥ 55 Jahre (Spender und Empfänger ≥ 55 Jahre, inklusive ESP Patienten) ohne Methylprednisolonvorbehandlung des Spenders
- Gruppe 7 (n=43): NK < 65 Jahre mit Methylprednisolonvorbehandlung des Spenders
- Gruppe 8 (n=58): NK < 65 Jahre ohne Methylprednisolonvorbehandlung des Spenders
- Gruppe 9 (n=36): Patienten < 55 Jahre mit Methylprednisolonvorbehandlung des Spenders

- Gruppe 10 (n=52): Patienten < 55 Jahre ohne Methylprednisolonvorbehandlung des Spenders
- Gruppe 11 (n=35): Empfänger einer Lebendspende (LS)

Alle Gruppen wurden hinsichtlich früher bzw. später akuter Rejektionen untersucht, wobei lediglich die zeitliche Grenze, aber nicht die Histopathologie als Einteilungskriterium verwendet wurde. Eine Rejektion bis einschließlich Tag 7 (d7) wurde hier als frühe akute Rejektion definiert, alle nachfolgenden Rejektionen wurden zu den späten akuten Rejektionen gezählt. Die klinische Diagnose einer Rejektion wurde bioptisch gesichert, Borderline-Rejektionen wurden als Abstoßungsreaktionen gewertet.

Leider fehlten in den Patientenakten zum Teil die Angaben zu einzelnen Parametern, so dass die Daten für die eigene klinische Studie nicht für jeden Patienten immer vollständig erhoben werden konnten. In diesen Fällen wurde die jeweilige reduzierte Fallzahl angegeben und bei der statistischen Auswertung berücksichtigt.

Von allen eingeschlossenen Patienten erhielten 134 Patienten eine Niere aus postmortaler Spende, 35 Patienten eine Niere aus einer Lebendspende. Bis auf einen Patienten wiesen alle Empfänger eines Transplantats verstorbener Spender eine dialysepflichtige terminale Niereninsuffizienz auf. In der Gruppe der geplanten Lebendspenden waren 6 Empfänger noch nicht dialysepflichtig.

Die Ein- und Ausschlusskriterien sind in der nachfolgenden Tabelle aufgelistet.

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Alter > 18 Jahren	Alter < 18 Jahre
Vorliegen der Einwilligungserklärung	Fehlen der Einwilligungserklärung
Verstorbene Spender	Schwangerschaft/ Stillzeit
Lebendspender	

Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien

2.3 Präoperative Vorbereitungen

Im Fall eines passenden Organspenders auf regionaler Ebene erfolgte eine Meldung der DSO an das Zentrum für Transplantationschirurgie der Charité am Campus Virchow–Klinikum. Darüber hinaus erfolgten reguläre Transplantationsangebote über die Stiftung Eurotransplant in Leiden.

Wurde ein passender Empfänger gefunden, folgte die stationäre Aufnahme sowie die präoperativen Vorbereitungen inkl. OP-Aufklärung. Alle Patienten erhielten eine präoperative Immunsuppression bestehend aus Kortikosteroiden, Calcineurininhibitoren und Antimetaboliten.

2.4 Präoperative Probengewinnung Tag 0

Im Rahmen der routinemäßigen Blutentnahmen erfolgte an Tag 0 die Bestimmung der Kreatinin- sowie Harnstoffwerte durch Abnahme von 10 ml Heparin – Plasma. Die Auswertung erfolgte im Zentrallabor der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum mittels Jaffé – Test für Kreatinin sowie photometrischer Bestimmung des Harnstoffs. Des Weiteren erfolgte noch vor Verabreichung der Immunsuppressiva die Entnahme der Blutprobe (1 x 2 ml EDTA – Blut, 3 x 3 ml Heparin – Blut) zur Lymphozytentypisierung, Bestimmung des Zytokinmusters sowie der T-Zell-Alloreaktivität.

2.5 Operationstechnik der Nierentransplantation

Die Spenderniere wurde heterotop in die Fossa iliaca implantiert, die Transplantation erfolgte zumeist kontralateral. Der Einschnitt wurde am kranial lateralen Abschnitt des unteren Quadranten des Abdomens durchgeführt, die Schnittführung erfolgte nach kaudal in einem leicht bogenförmigen Schnitt zur Mittellinie und endete ca. 2 Fingerbreit über der Symphyse. Es folgte die Durchtrennung der Faszie des M. obliquus externus abdominis sowie der Mm. obliquus internus und transversus abdominis (50). Nach Durchtrennung der Fascia transversalis wurde das Peritoneum stumpf von der Bauchwand abprepariert und nach medial verschoben. Es folgte das Aufsuchen, die Mobilisation sowie Sicherung des Samenstranges bzw. des Lig. rotundum. Nach Sichtbarwerden der Iliakalgefäße wurde mit der Freipräparation der Gefäße zur besseren Mobilisation begonnen (50). Nach erfolgter Präparation der A. und V. iliaca externa wurde das Spenderorgan aus der Konservierungslösung entnommen und im Empfänger im ersten Schritt die End-zu-Seit-Anastomosierung der V. renalis mit der V. iliaca externa vorgenommen. Hierbei wurde die V. iliaca externa mittels Gefäßklemme ausgeklemmt. Die Venotomie erfolgte in

Form einer ovalären Exzision, das ausgeklemmte Gefäßstück wurde mit einer Heparin-Kochsalz-Lösung gespült und mittels fortlaufender Naht anastomosiert. Als zweiter Schritt erfolgte die End-zu-Seit-Anastomosierung der A. renalis mit der A. iliaca externa. Wie auch bei der Anastomosierung der Venen, wurde ein Teil der A. iliaca externa mittels Gefässklemme ausgeklemmt, es folgte eine Stichinzision mit ggf. leichter ovalärer Exzision der Arterienwand (z.B. bei Vorhandensein eines Aorten-Patches) sowie die Spülung mit einer Heparin-Kochsalz-Lösung. Auch hier wurden die Anastomosennähte zirkulär angelegt. Nach Abschluss der Gefässanastomosen wurde der Blutfluss wieder freigegeben (Reperfusion) und es erfolgte die Kontrolle der Gefässnähte auf Dichtigkeit sowie die Überprüfung der gleichmässigen Organdurchblutung.

Anschliessend erfolgte die Implantation des Ureters in die Harnblase (51). Hierfür wurde die Harnblase über einen präoperativ angelegten Blasenkatheter mit ca. 100-300 ml Flüssigkeit gefüllt, so dass sich diese in das Operationsfeld vorwölbte und gut tastbar war. Am vorgesehenen Implantationsort erfolgte die Inzision der Blasenmuskulatur mittels Elektrokauter. Nach Anklebmen der Wundränder wurde die Harnblasenschleimhaut mit einem Skalpell inzidiert und die Flüssigkeit aus der Harnblase abgesaugt. Der Spenderureter wurde auf die passende Länge gekürzt und an der der Blase anliegenden Seite ca. 4-5 mm gespalten. Es folgte die Vernähung von Blasenschleimhaut mit der Ureterwand. Anschliessend wurde der Ureter an der Blasenwand mittels Antirefluxplastik-Nähten fixiert (50). Anschliessend wurde eine gewissenhafte Inspektion und Kontrolle des Operationsgebietes durchgeführt, das Transplantat erhielt seine entgültige Position und es erfolgte der schrittweise Verschluss der einzelnen Muskel- und Hautschichten.

2.6 Probenentnahme Nierenbiopsie Tag 0

Zur Standardisierung wurden die Nierenbiopsien zu einem definierten Zeitpunkt aus einem definierten Ort der Spenderniere entnommen. Als zeitliche Orientierungsmarke wurde die Reperfusion der Spenderorgane nach Abschluss der Gefässanastomosen gewählt, der definierte Zeitpunkt der Biopsieentnahme wurde auf 30 Minuten nach Reperfusion festgelegt, wodurch eine ausreichend lange Durchblutung des Spenderorgans gewährleistet war. Die Gewebeprobe wurden unter sterilen Bedingungen mittels BIO-CUT® biopsy needle (BCT 1811, Size: 18 Gage, Size: 1.20 mm, Length: 11 cm) bzw. Quick-Core® biopsy needle (Size A: 18 Gage, B: 9 cm, C: 20 mm) durch den operierenden Arzt aus dem oberen Nierenpol in senkrechter Stichrichtung entnommen. Die Proben wurden unter semisterilen Bedingungen aus der

Biopsienadel entnommen und mittels Skalpell (Feather Disposable Scalpel) in drei gleichgrosse Teile geteilt. Ein Probenstück wurde unverzüglich in ein mit Formaldehyd – Lösung (4%, zur Aufbewahrung) gefülltes Cryo Tube – Probenröhrchen verbracht und zur histopathologischen Diagnostik mittels HE-Färbung dem pathologischen Institut überbracht. Die beiden übrigen Probenstücke wurden in jeweils separate Cryo Tubes gefüllt, standardisiert beschriftet und anschließend unverzüglich in einem doppelwandig isolierten Vakuumtransportgefäß, welches mit Flüssigstickstoff befüllt war, kryokonserviert. Anschliessend erfolgte der Transport sowie die Umlagerung in einen Probenkühlschrank mit einer Kühltemperatur von -80 °C.

2.7 Postoperative Probengewinnung Tag 1 - 6

Im Rahmen der planmässigen Blutabnahmen wurde die Bestimmung der Kreatinin- und Harnstoffwerte aus dem Plasma (10 ml Heparin – Plasma) durchgeführt. Die Auswertung erfolgte im Zentrallabor der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum mittels Jaffé – Test für Kreatinin sowie der Photometrie für Harnstoff. Die benötigten Daten über den Verbrauch von Diuretika sowie der produzierten Urinmenge pro Tag wurden im Rahmen der Stationsarbeit ermittelt und in den Krankenblättern dokumentiert.

2.8 Postoperative Probengewinnung Tag 7

Im Rahmen der regulären Blutentnahmen, erfolgte an Tag 7 die Bestimmung der Kreatinin- sowie Harnstoffwerte durch Abnahmen von 10 ml Heparin – Plasma. Die Auswertung erfolgte im Zentrallabor der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum durch den Jaffé – Test für Kreatinin sowie der Photometrie für Harnstoff. Des Weiteren wurde Blut (1 x 2 ml EDTA – Blut sowie 3 x 3 ml Heparin – Plasma) zur Lymphozytentypisierung, Bestimmung des Zytokinmusters und der T-Zell-Alloreaktivität entnommen.

Die Daten über den Verbrauch von Diuretika sowie der produzierten Urinmenge pro Tag wurde, wie bereits an den vorherigen Tagen, im Rahmen der Stationsarbeit ermittelt und in den Krankenblättern dokumentiert.

Die Lymphozytentypisierung, die Bestimmung des Zytokinmusters und der T-Zell-Alloreaktivität wurden von einem weiteren Doktoranden der Arbeitsgruppe, Dr. Johannes Schuller, im Forschungslabor (Experimentelle Chirurgie) der Klinik vorgenommen und ist

Thema seiner Dissertation „Immunantwort nach Steroidvorbehandlung hirntoter Organspender bei Nierentransplantation“.

2.9 Aktenstudium

Die Erhebung der Daten zu den Kreatinin- und Harnstoffwerten an den Tagen 0 – 7 sowie die Daten über den Verbrauch von Diuretika und der produzierten Urinmengen an den Tagen 1 – 7 erfolgte anhand der Krankenblätter, welche im Zentralarchiv der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum eingesehen werden konnten. Ebenso wurden über diesen Weg Daten über erfolgte Abstoßungsreaktionen sowie eventuell aufgetretene Komplikationen gesammelt. Des Weiteren konnte die Häufigkeit von postoperativ benötigten Dialysebehandlungen bei Patienten mit delayed graft function ermittelt werden. Zur Feststellung dieser Daten wurden alle 169 Akten gesichtet und die erhobenen Werte tabellarisch archiviert.

2.10 Statistische Auswertung

Nach Vollendung der Datenerhebung und nach Zuteilung der Patienten in die verschiedenen Gruppen, erfolgte die statistische Auswertung und graphische Darstellung der Daten mit Hilfe des Computerprogrammes der Software GraphPad Prism 6.0e (Graph Pad Software Inc., San Diego, USA). Die Ergebnisse der einzelnen Gruppen sind als Mittelwerte \pm Standardabweichung (SA) bzw. -fehler (SF) dargestellt. Die Normalverteilung der Werte wurde mittels D'Agostino & Pearson omnibus normality test überprüft. Für den direkten Vergleich von zwei ausgewählten Gruppen wurden der Students t-Test (parametrische Werte) bzw. für nicht-parametrische Werte der Mann-Whitney-U-Test eingesetzt. Für den Vergleich von mehr als zwei Gruppen wurde eine einfaktorische Varianzanalyse (One-Way Analysis of Variance / One-Way ANOVA) durchgeführt bzw. der nicht-parametrische Kruskal-Wallis Test verwendet. In den meisten Fällen wurde jedoch für den Vergleich der Verlaufskurven unter Berücksichtigung der beiden Variablen „Zeit“ und „Patientengruppe“ eine zweifaktorielle Variananalyse (Two-Way-ANOVA) durchgeführt. Die Analyse relativer Häufigkeiten wurde mittels Kontingenztafeln und dem Fisher Exact Test durchgeführt. Ein statistisch signifikanter Unterschied wurde bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0.05$ akzeptiert.

3 Ergebnisse

3.1 präoperative Patientendaten

Kortisonvorbehandlung	+	-	Signifikanz (p-Wert)
Anzahl	64	70	
Geschlecht (m/w)	38/ 26	39/ 31	n.s.
Spenderalter	55,7 ± 15,93	50,09 ± 16,31	p=0.0464
Empfängeralter	53,48 ± 13,87	51,63 ± 12,35	n.s.
HLA-Mismatch	81,16 ± 66,13	57,88 ± 63,5	p=0.0396
Match-Punkte	903,48 ± 400,44	862,82 ± 351,03	n.s.
PRA > 25% (ja/ nein)	1/ 63	4/ 66	n.s.
KIZ (min)	621 ± 245	711 ± 288	p=0.0493
Vor NTX (ja/ nein)	10/ 54	17/ 53	n.s.

Tabelle 2: präoperative klinische Daten aller Patienten (exklusive LS)

Kortisonvorbehandlung	+	-	Signifikanz (p-Wert)
Anzahl	21	12	
Geschlecht (m/w)	15/6	7/ 5	n.s.
Spenderalter	71,48 ± 4,78	70,92 ± 5,33	n.s.
Empfängeralter	68,05 ± 3,23	66,33 ± 2,96	n.s.
HLA-Mismatch	-	-	-
Match-Punkte	-	-	-
PRA > 25% (ja/ nein)	0/ 21	0/ 12	n.s.
KIZ (min)	556 ± 193	446 ± 145	n.s.
Vor NTX (ja/ nein)	0/ 21	2/ 10	n.s.

Tabelle 3: präoperative klinische Daten ESP

Kortisonvorbehandlung	+	-	Signifikanz (p-Wert)
Anzahl	43	58	
Geschlecht (m/w)	23/ 20	32/ 26	n.s.
Spenderalter	48,00 ± 13,59	45,78 ± 14,36	n.s.
Empfängeralter	46,37 ± 11,21	48,59 ± 11,32	n.s.
HLA-Mismatch	81,16 ± 66,13	57,88 ± 63,5	n.s.
Match-Punkte	821,33 ± 314,07	757,78 ± 208,16	n.s.
PRA > 25% (ja/ nein)	1/ 42	4/ 54	n.s.
KIZ (min)	653 ± 264	766 ± 280	p=0.0423
Vor NTX (ja/ nein)	10/ 33	15/ 43	n.s.

Tabelle 4: präoperative klinische Daten NK

Kortisonvorbehandlung	+	-	Signifikanz (p-Wert)
Anzahl	28	18	
Geschlecht (m/w)	19/ 9	8/ 10	n.s.
Spenderalter	68,5 ± 6,78	67,0 ± 7,34	n.s.
Empfängeralter	66,21 ± 4,85	63,89 ± 4,69	n.s.
HLA-Mismatch	99,57 ± 44,21	8,0 ± 9,8	p<0.0001
Match-Punkte	1000,71 ± 459,73	1204,73 ± 471,63	n.s.
PRA > 25% (ja/ nein)	0/ 28	0/ 18	n.s.
KIZ (min)	560 ± 207	466 ± 158	n.s.
Vor NTX (ja/ nein)	1/ 27	3/ 15	n.s.

Tabelle 5: präoperative klinische Daten Patienten ≥ 55 Jahre

Kortisonvorbehandlung	+	-	Signifikanz (p-Wert)
Anzahl	36	52	
Geschlecht (m/w)	19/ 17	31/ 21	n.s.
Spenderalter	45,75 ± 13,72	44,23 ± 14,35	n.s.
Empfängeralter	43,58 ± 9,87	47,38 ± 11,3	n.s.
HLA-Mismatch	77,0 ± 70,04	60,96 ± 64,33	n.s.
Match-Punkte	828,2 ± 336,42	753,7 ± 213,12	n.s.
PRA > 25% (ja/ nein)	1/ 35	4/ 48	n.s.
KIZ (min)	669 ± 265	796 ± 274	p=0.0260
Vor NTX (ja/ nein)	9/ 27	14/ 38	n.s.

Tabelle 6: präoperative klinische Daten Patienten < 55 Jahre

Anzahl	35
Geschlecht (m/w)	24/ 11
Spenderalter	50,23 ± 11,93
Empfängeralter	44,09 ± 15,24
HLA-Mismatch	3,25 ± 1,8
Match-Punkte	-
PRA > 25% (ja/ nein)	1/ 34
KIZ (min)	180 ± 49
Vor NTX (ja/ nein)	3/ 35

Tabelle 7: präoperative klinische Daten Patienten LS

Alle Patienten erhielten eine immunsuppressive Therapie bestehend aus einem Kortikosteroid in Kombination mit einem Antimetaboliten und/ oder einem Calcineurininhibitor. In gesonderten Fällen und nach Entscheidung des Operateurs/ der behandelnden Ärzte erfolgte ggf. eine zusätzliche Therapie mittels Antikörpern.

3.2 Alle VS (+) vs. alle VS (-)

3.2.1 Abstoßungsreaktionen

In der Gruppe der vorbehandelten Spenderorgane verstorbener Spender (VS) (n=64) wurden insgesamt 17 Abstoßungsreaktionen gezählt, wobei 5 als Frühreaktion und 12 als Spätreaktion auftraten. In der Gruppe der nicht vorbehandelten Spenderorgane (n=70) kam es insgesamt zu 30 Abstoßungsreaktionen, hiervon waren 4 frühe und 26 späte Rejektionen.

Betrachtet man die Gesamtzahl der Rejektionen, so wurden tendenziell weniger Rejektionen in der Gruppe der vorbehandelten Gruppe beobachtet (17/64 vs. 30/70, $x=26.7\%$ vs. $y=42.9\%$, $p=0.0695$), die Unterschiede waren jedoch nicht signifikant.

Im Vergleich der Rejektionsraten vor Tag 7 (5/64 vs. 4/70, $x=7.8\%$ vs. $y=5.7\%$, $p=1.0$) wurde ebenso kein signifikanter Unterschied festgestellt.

Im Vergleich der Rejektionsraten nach Tag 7 (12/58 vs. 26/68, $x=20.7\%$ vs. $y=38.2\%$, $p=0.0348$) zeigte sich eine signifikant erhöhte Abstoßungsrate der unvorbehandelten Spender.

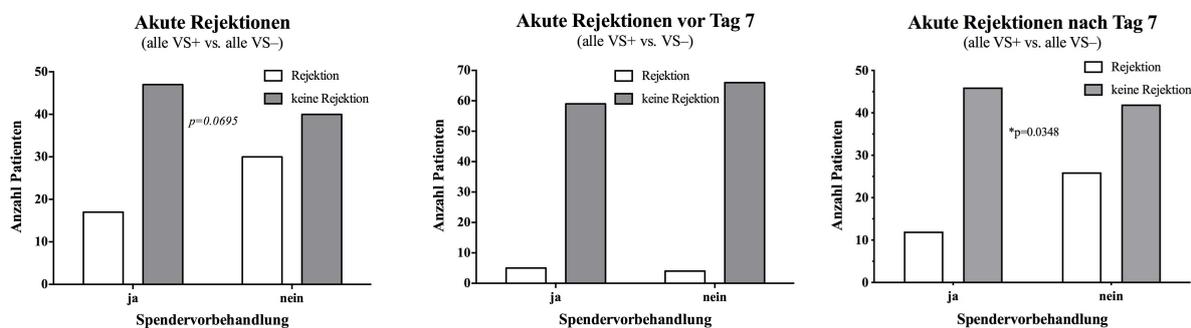


Abb. 8: alle VS + vs. VS-; li: Gesamtrejektionen; mi: akute Rejektionen < d7; re: akute Rejektionen > d7

Vergleicht man in den einzelnen Gruppen die Raten der Früh- gegen die Raten der Spätreaktionen, ergibt sich in der Gruppe der vorbehandelten Spenderorgane (5/64 vs. 12/58, $x=7.8\%$ vs. $y=20.7\%$, $p=0.0648$) kein signifikanter Unterschied, jedoch zeigt sich eine deutliche Signifikanz in der Gruppe der unbehandelten Spenderorgane (4/70 vs. 26/68, $x=5.7\%$ vs. $y=38.2\%$, $p<0.0001$).

3.2.2 Kreatinin

Die Gruppe der unbehandelten Spenderorgane wies am Tag 0 einen höheren durchschnittlichen Kreatininplasmawert auf als die der vorbehandelten Spenderorgane (n.s.), die Werte betragen 8.20 ± 2.44 mg/dl bei der unbehandelten und 7.32 ± 2.26 mg/dl bei der Steroid-vorbehandelten Gruppe. Danach fielen die Werte in beiden Gruppen kontinuierlich ohne dass ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen zu den jeweiligen Zeitpunkten nachgewiesen werden konnte. Ab Tag 4 wiesen beide Gruppen beinahe identische Werte auf.

3.2.3 Harnstoff

An den Tagen 1 bis 3 kam es in der Gruppe der vorbehandelten Spenderorgane zu einem Anstieg der Harnstoffwerte bis auf ein Maximum von 128.31 ± 46.93 mg/dl, ab Tag 4 fielen die Werte langsam ab. In der Gruppe der unbehandelten Spenderorgane kam es ebenso zu einem Anstieg der Harnstoffwerte, das Maximum wurde an Tag 4 mit durchschnittlich 126.13 ± 53.19 mg/dl erreicht. An den Tagen 5 bis 7 kam es zu einem langsamen Rückgang der Werte.

Über den gesamten Betrachtungszeitraum konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden, beide Gruppen wiesen annähernd gleiche Werte auf.

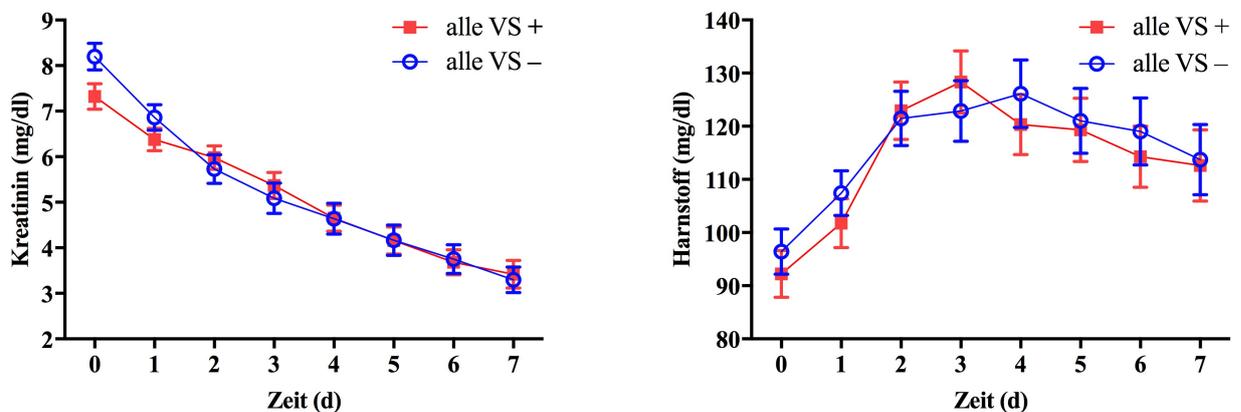


Abb. 9: alle VS + vs. VS-; li: Kreatinin (mg/dl), re: Harnstoff (mg/dl)

3.2.4 Diuretikaverbrauch

Über den gesamten Betrachtungszeitraum benötigte die Gruppe der unbehandelten Spenderorgane eine höhere Dosis an Diuretika als die Gruppe der vorbehandelten Spenderorgane, der Unterschied war jedoch zu keinem Zeitpunkt signifikant.

3.2.5 Urinproduktion

Es zeigte sich über den gesamten Betrachtungszeitraum kein signifikanter Unterschied in der Urinproduktion zwischen den beiden Gruppen. Die Gruppe der unbehandelten Spenderorgane produzierte zu Beginn zwar geringfügig höhere Urinmengen, erhielt jedoch auch mehr Stimulanz in Form von Diuretika. Ab Tag 2 waren beide Gruppen weitgehend vergleichbar.

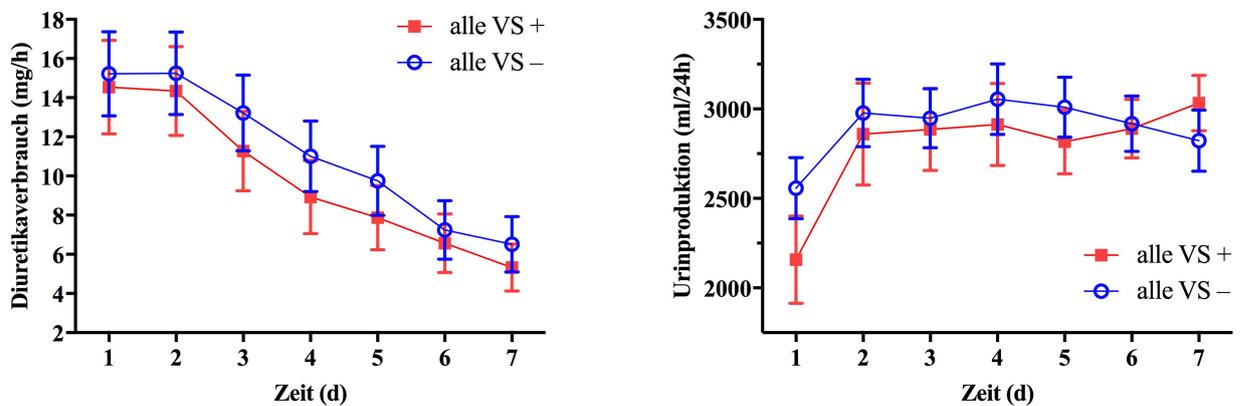


Abb. 10: alle VS + vs. VS-; li: Diuretikaverbrauch (mg/h); re: Urinproduktion (ml/24h)

3.2.6 Postoperative Dialysebehandlungen

In der Gruppe VS + wurde bei 25 Patienten (25/ 63; 39,7%), in der Gruppe VS - bei 28 Patienten (28/ 69; 40,6%) eine postoperative Dialyse notwendig (n.s.).

3.2.7 Kalte Ischämiezeit (CIT)

In der Betrachtung der CIT konnte ein signifikanter Unterschied ($p=0.0493$) zwischen beiden Gruppen festgestellt werden. Die CIT vorbehandelter Transplante betrug durchschnittlich 621 ± 245 min und lag somit signifikant unter der der unbehandelten Spenderorgane mit 711 ± 288 min.

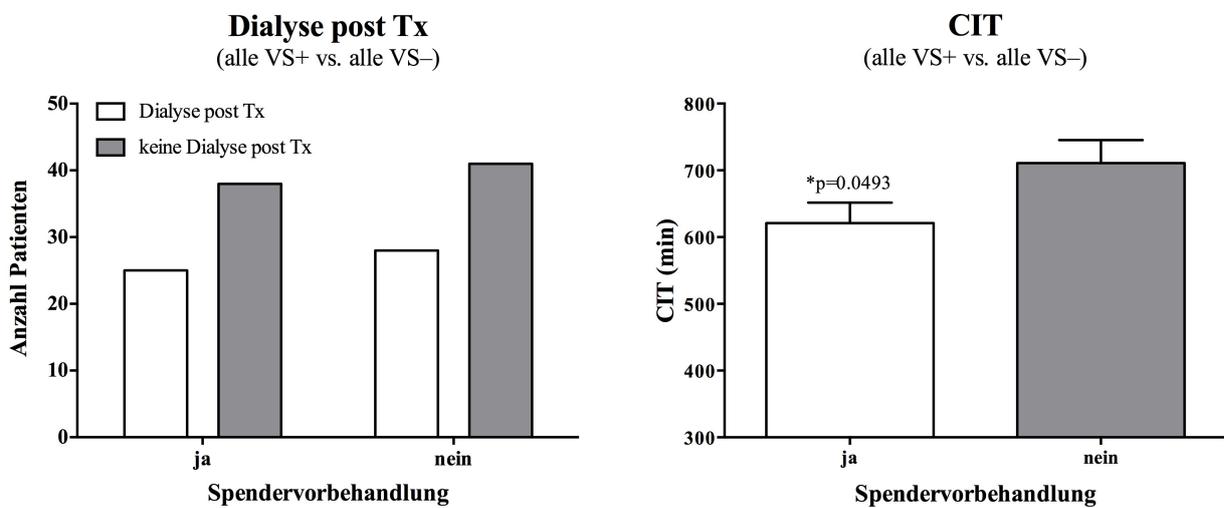


Abb. 11: alle VS + vs. VS-; li: Dialyse post Tx; re: CIT (min)

3.3 ESP + vs. ESP –

3.3.1 Abstoßungsreaktionen

In der Gruppe vorbehandelter Spenderorgane (n=21) wurden insgesamt 6 Abstoßungsreaktionen gezählt, wobei 1 Früh- und 5 Spätreaktionen auftraten. In der Gruppe der unbehandelten Spenderorgane (n=12) kam es zu 5 Abstoßungsreaktionen, alle nach Tag 7.

Betrachtet man die Gesamtzahl der Rejektionen in den jeweiligen Gruppen (6/21 vs. 5/12, $x=28.6\%$ vs. $y=41.7\%$, $p=0.4713$) so konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

Weder im Vergleich der Rejektionsraten vor Tag 7 (1/21 vs. 0/12, $x=4.8\%$ vs. $y=0\%$, $p=1.0$) noch im Vergleich der Gesamtrejektionsraten nach Tag 7 (5/20 vs. 5/10, $x=25.0\%$ vs. $y=50.0\%$, $p=0.2308$) wurde ein signifikanter Unterschied festgestellt.

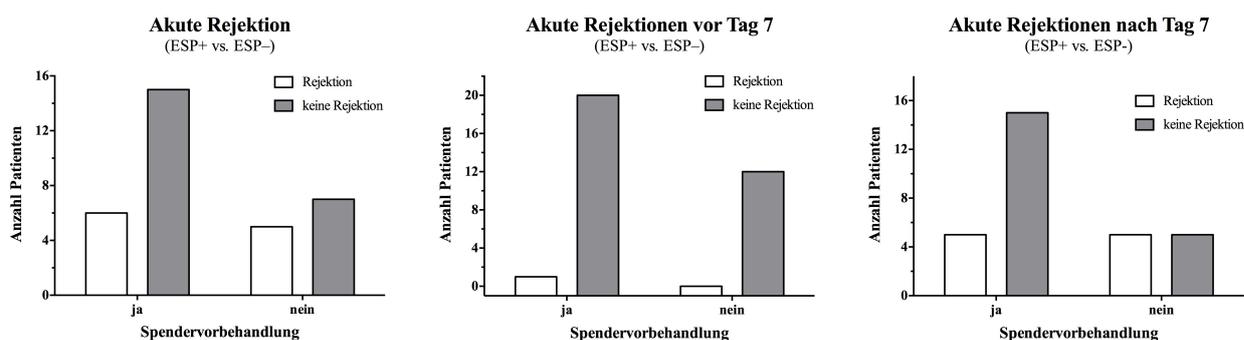


Abb. 12: ESP + vs. ESP -; li: Gesamtrejektionen; mi: akute Rejektionen < d7; re: akute Rejektionen > d7

Vergleicht man in den einzelnen Gruppen die Raten der Früh- gegen die Raten der Spätreaktionen, ergibt sich in der Gruppe der vorbehandelten Spenderorgane (1/21 vs. 5/20, $x=4.8\%$ vs. $y=25,0\%$, $p=0.0931$) kein signifikanter Unterschied, jedoch zeigt sich eine Signifikanz in der Gruppe der unbehandelten Spenderorgane (0/12 vs. 5/10, $x=0\%$ vs. $y=50\%$, $p=0.0096$).

3.3.2 Kreatinin

Beide Gruppen zeigten eine kontinuierliche Abnahme des Serumkreatininwertes bis Tag 7, ab dem zweiten Tag lagen die Werte der vorbehandelten Gruppe allerdings leicht über denen der unbehandelten Spenderorgane (Tag 7 unbehandelt: 2.82 ± 1.55 mg/dl vs. vorbehandelt: 3.97 ± 2.25 mg/dl; $p=0.131$). Die Werte fielen in beiden Gruppen ab Tag 1 annähernd gleich ab, ab Tag 2 war der Abfall der Werte in der unbehandelten Gruppe jedoch stärker, so dass die Werte ab Tag 2 unter denen der Vorbehandelten lagen. Allerdings konnte zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden.

3.3.3 Harnstoff

An Tag 0 war der Harnstoffwert in beiden Gruppen annähernd gleich (unbehandelt: 94.67 ± 32.24 mg/dl vs. vorbehandelt: 87.9 ± 30.25 mg/dl).

Bis Tag 3 stiegen die Werte in beiden Gruppen an (unbehandelt: 137.17 ± 45.47 mg/dl vs. vorbehandelt: 139.24 ± 47.42 mg/dl). An Tag 7 lagen die Harnstoffwerte in der Gruppe der vorbehandelten jedoch deutlich über denen der unbehandelten Spenderorgane (vorbehandelt: 139.05 ± 52.28 mg/dl vs. unbehandelt: 115.08 ± 46.4 mg/dl; $p=0.6325$).

Über den gesamten Betrachtungszeitraum konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

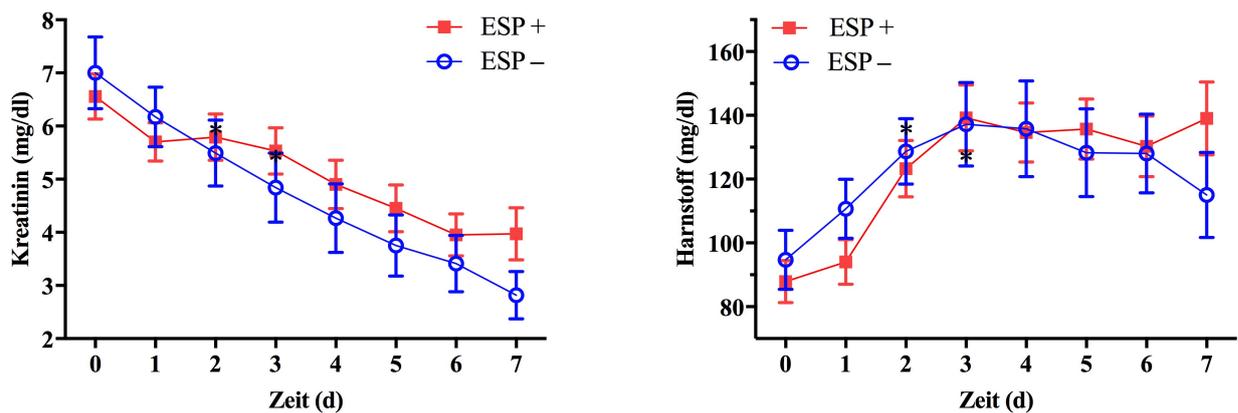


Abb. 13: ESP + vs. ESP -; li: Kreatinin (mg/dl), re: Harnstoff (mg/dl)

3.3.4 Diuretikaverbrauch

Die Gruppe der unbehandelten Spenderorgane wies einen geringfügig höheren Diuretikabedarf an den ersten drei Tagen nach Transplantation auf, der Verbrauch nahm jedoch rasch ab und betrug an Tag 7 nur noch 1/6 der an Tag 1 benötigten Dosis. Demgegenüber lag der Diuretikabedarf in der vorbehandelten Gruppe an Tag 7 noch etwa bei 1/3 des Bedarfs an Tag 1.

Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen konnte zu keinem Zeitpunkt ermittelt werden.

3.3.5 Urinproduktion

Es zeigte sich über den gesamten Betrachtungszeitraum kein signifikanter Unterschied in der Urinproduktion zwischen beiden Gruppen.

An Tag 1 produzierte die Gruppe der unbehandelten Spenderorgane höhere Urinmengen, erhielt allerdings auch mehr Diuretika. Bis Tag 4 nahm die Urinproduktion in beiden Gruppen trotz vermindertem Diuretikaeinsatz zu, die Urinmengen waren in beiden Gruppen vergleichbar. An Tag 7 nahm die Urinproduktion der unbehandelten Gruppe ab, lag aber immer noch bei einer ausreichenden Urinmenge von über 2.500 ml/d. In der vorbehandelten Gruppe lag die Urinmenge an Tag 7 bei ca. 3.100 ml/d.

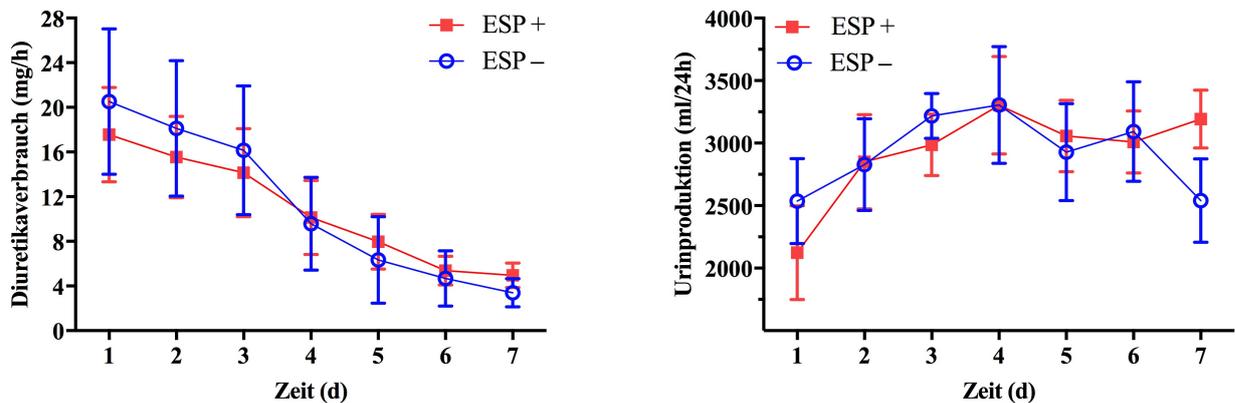


Abb. 14: ESP + vs. ESP -; li: Diuretikaverbrauch (mg/h); re: Urinproduktion (ml/24h)

3.3.6 Postoperative Dialysebehandlungen

In der Gruppe ESP+ wurde bei 8 Patienten (8/20; 40,0%), in der Gruppe ESP- bei 4 Patienten (4/12; 33,3%) eine postoperative Dialyse notwendig (n.s.).

3.3.7 Kalte Ischämiezeit (CIT)

Bezüglich der CIT konnte kein signifikanter Unterschied ($p=0.0973$) zwischen beiden Gruppen festgestellt werden. Die CIT im ESP+ betrug durchschnittlich 556 ± 193 min, im ESP- 446 ± 145 min.

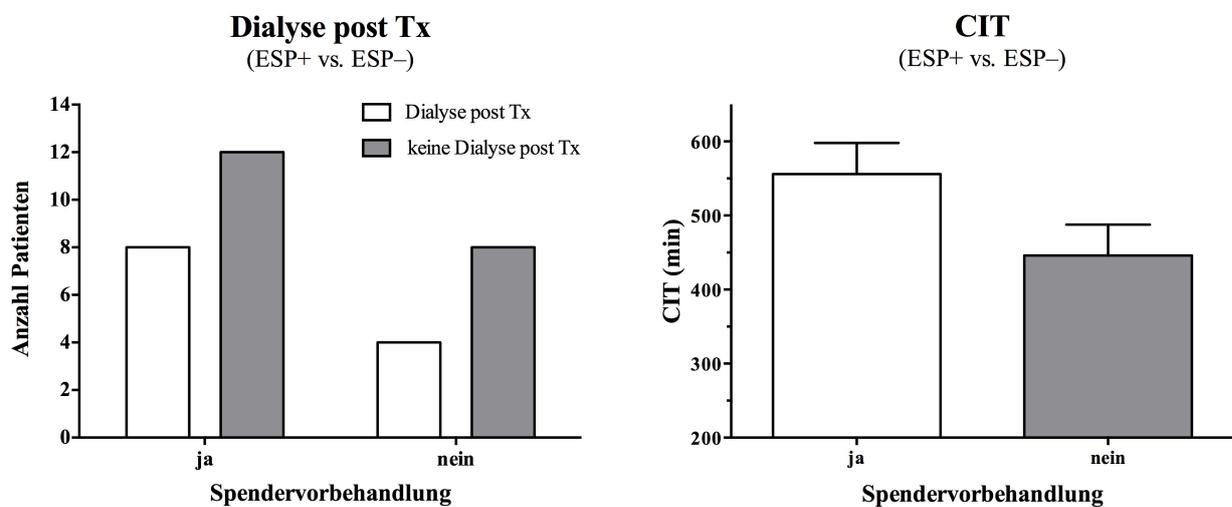


Abb. 15: ESP + vs. ESP -; li: Dialyse post Tx; re: CIT (min)

3.4 NK + vs. NK -

3.4.1 Abstoßungsreaktionen

In der Gruppe der vorbehandelten Spenderorgane (n=43) wurden insgesamt 11 Abstoßungsreaktionen gezählt, wobei 4 Früh- und 7 Spätreaktionen auftraten. In der Gruppe der unbehandelten Spenderorgane (n=58) kam es zu 25 Abstoßungsreaktionen, wobei 4 Früh- und 21 Spätreaktionen auftraten.

Betrachtet man die Gesamtzahl der Rejektionen in den jeweiligen Gruppen (11/43 vs. 25/58, $x=25.6\%$ vs. $y=43.1\%$, $p=0.0930$), so konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

Weder beim Vergleich der Gesamtreaktionsraten vor Tag 7 (4/43 vs. 4/58, $x=9.3\%$ vs. $y=6.9\%$, $p=0.7202$) noch beim Vergleich der Gesamtreaktionsraten nach Tag 7 (7/38 vs. 21/58, $x=18.4\%$ vs. $y=36.2\%$, $p=0.0700$) ergab sich ein signifikanter Unterschied.

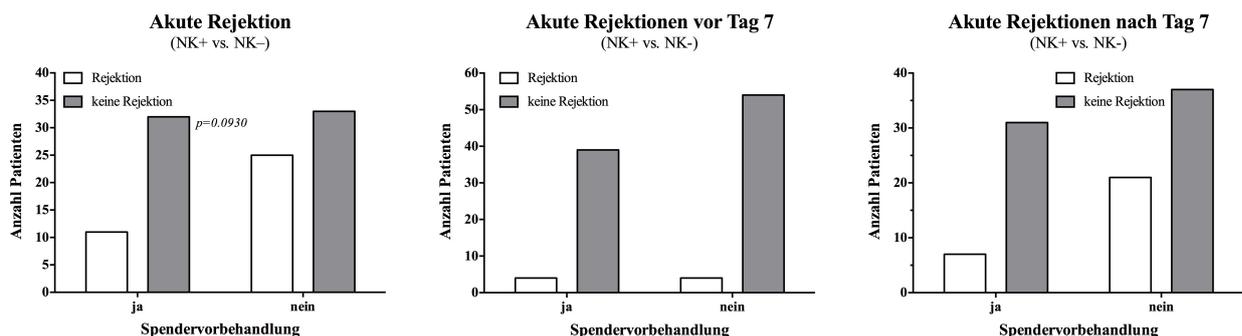


Abb. 16: NK+ vs. NK -; li: Gesamtreaktionen; mi: akute Rejektionen < d7; re: akute Rejektionen > d7

Vergleicht man in den einzelnen Gruppen die Raten der Früh- gegen die der Spätreaktionen, ergibt sich in der Gruppe der Kortison-vorbehandelten Spenderorgane (4/43 vs. 7/38, $x=9.3\%$ vs. $y=18.4\%$, $p=0.3322$) kein signifikanter Unterschied, jedoch zeigt sich ein deutlich signifikanter Unterschied in der Gruppe der unbehandelten Spenderorgane (4/58 vs. 21/58, $x=6.9\%$ vs. $y=36.2\%$, $p=0.0002$).

3.4.2 Kreatinin

An Tag 0 zeigte die Gruppe der unbehandelten Spenderorgane einen leicht erhöhten Ausgangswert des Plasmakreatininspiegels (8.45 ± 2.41 mg/dl vs. 7.69 ± 2.32 mg/dl für die Gruppe der vorbehandelten Spenderorgane). An den folgenden Beobachtungstagen sanken die Werte beider Gruppen kontinuierlich ab und lagen auf annähernd gleichem Niveau. In beiden Gruppen konnten die Werte an den ersten 7 Tagen um das 2,5fache gesenkt werden.

3.4.3 Harnstoff

Beide Gruppen wiesen an Tag 0 nahezu gleiche Plasmawerte für Harnstoff auf (vorbehandelt $94,3 \pm 37.92$ mg/ dl vs. unbehandelt $96,78 \pm 36.56$ mg/ dl). In der vorbehandelten Gruppe kam es zunächst zu einem Anstieg der Werte mit einem Maximum an Tag 3. Ab Tag 4 fielen die Werte ab, erreichten jedoch nicht den Ausgangswert.

Auch in der Gruppe der unbehandelten Spenderorgane kam es an den ersten Tagen zu einem Anstieg der Werte mit einem Maximum an Tag 4. Auch hier wurde bis einschließlich Tag 7 der Ausgangswert nicht wieder erreicht. Ab Tag 4 waren die Werte der unbehandelten Gruppe im Vergleich zur vorbehandelten Gruppe erhöht, jedoch ohne signifikanten Unterschied.

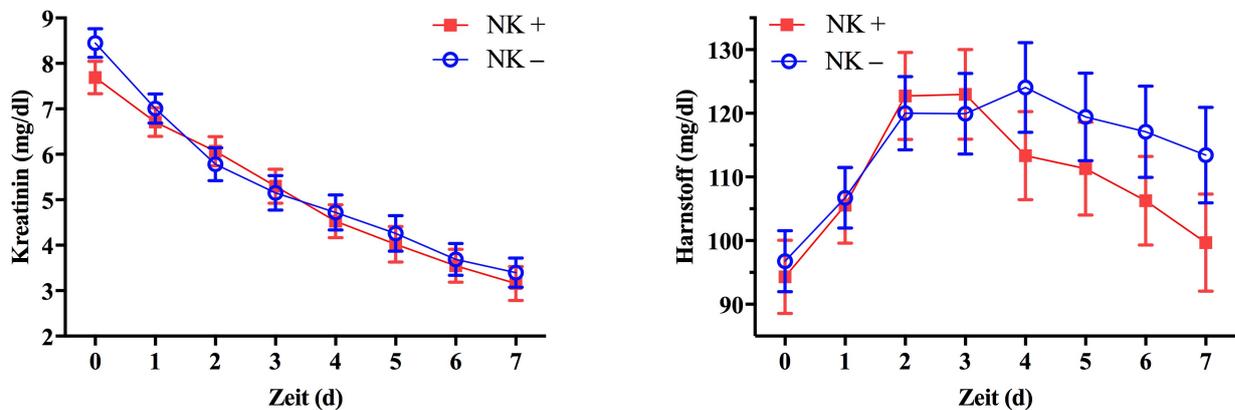


Abb. 17: NK + vs. NK -; li: Kreatinin (mg/dl); re: Harnstoff (mg/dl)

3.4.4 Diuretikaverbrauch

An allen 7 Beobachtungstagen benötigte die Gruppe der unbehandelten Spenderorgane höhere Dosen an Diuretika als die Vergleichsgruppe, die größten Unterschiede bestanden an den Tagen 3 bis 5. Die Gruppe der vorbehandelten Spenderorgane konnte ihren Diuretikabedarf um mehr als die Hälfte reduzieren, die Gruppe der unbehandelten Spenderorgane um weniger als die Hälfte. Zu keinem Zeitpunkt konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden.

3.4.5 Urinproduktion

An Tag 1 produzierte die Gruppe der vorbehandelten Spenderorgane etwas weniger Urin, schloss aber an den folgenden Tagen auf die Vergleichsgruppe auf, so dass an Tag 6 und 7 nahezu gleiche Mengen produziert wurden. In beiden Gruppen nahm die Urinproduktion nach Tag 1 zu und lag trotz reduziertem Diuretikaeinsatz immer über 2.500 ml/d.

Es konnte im gesamten Betrachtungszeitraum keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

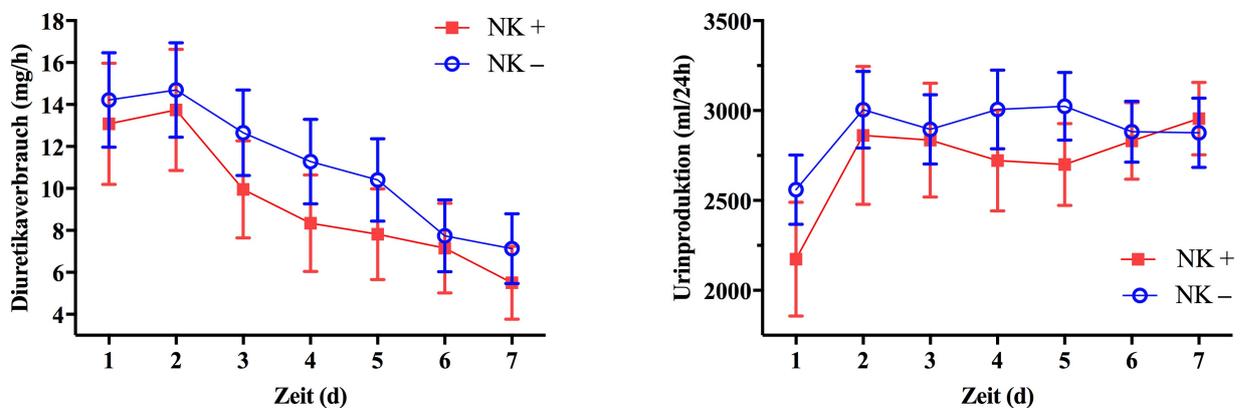


Abb. 18: NK + vs. NK -; li: Diuretikaverbrauch (mg/h); re: Urinproduktion (ml/24h)

3.4.6 Postoperative Dialysebehandlungen

In der Gruppe NK+ wurde bei 17 Patienten (17/43; 39,5%), in der Gruppe NK- bei 24 Patienten (24/57; 42,1%) eine postoperative Dialyse notwendig (n.s.).

3.4.7 Kalte Ischämiezeit (CIT)

Bezüglich der CIT konnte ein signifikanter Unterschied ($p=0.0423$) zwischen beiden Gruppen festgestellt werden. Die CIT in der Gruppe des NK+ betrug durchschnittlich 653 ± 263 min, in der Gruppe des NK- 766 ± 280 min.

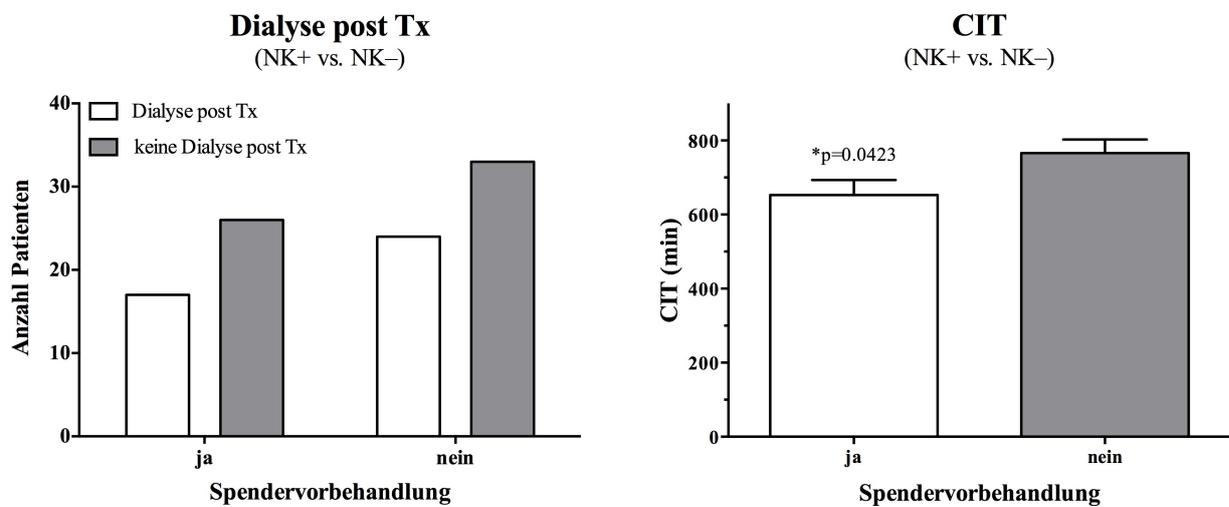


Abb. 19: NK + vs. NK -; li: Dialyse post Tx; re: CIT (min)

3.5 Ältere Patienten ≥ 55 Jahre + vs. ältere Patienten ≥ 55 Jahre -

3.5.1 Abstoßungsreaktionen

In der Gruppe der vorbehandelten Spenderorgane (n=28) wurden insgesamt 9 Abstoßungsreaktionen gezählt, wobei 3 Früh- und 6 Spätreaktionen auftraten. In der Gruppe der unbehandelten Spenderorgane (n=18) kam es zu 8 Abstoßungsreaktionen, wobei 1 Früh- und 7 Spätreaktionen auftraten.

Bezüglich der Gesamtzahl der Rejektionen (9/28 vs. 8/18, $x=32.1\%$ vs. $y=44.4\%$, $p=0.5340$) konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

Im Vergleich der Rejektionsraten vor Tag 7 (3/28 vs. 1/18, $x=10.7\%$ vs. $y=5.6\%$, $p=1.0$) sowie nach Tag 7 (6/26 vs. 7/16, $x=23.1\%$ vs. $y=43.8\%$, $p=0.1868$) wurde kein signifikanter Unterschied festgestellt.

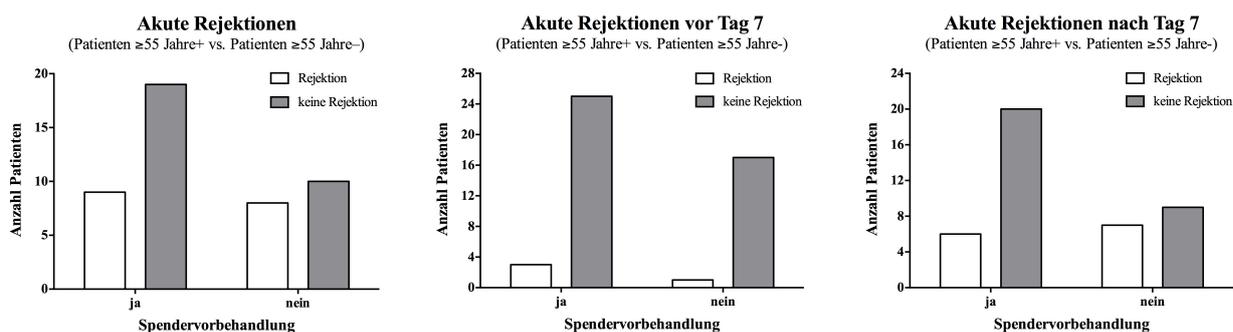


Abb. 20: Ältere Patienten ≥ 55 Jahre + vs. ältere Patienten ≥ 55 Jahre -; li: Gesamtreaktionen; mi: akute Rejektionen $< d7$; re: akute Rejektionen $> d7$

Bei Vergleich der Raten von Früh- gegen Spätreaktionen ergab sich in der Gruppe der vorbehandelten Spenderorgane (3/28 vs. 6/26, $x=10.7\%$ vs. $y=23.1\%$, $p=0.2863$) kein signifikanter Unterschied, jedoch zeigte sich eine Signifikanz in der Gruppe unbehandelter Spenderorgane (1/18 vs. 7/16, $x=5.6\%$ vs. $y=43.8\%$, $p=0.0145$).

3.5.2 Kreatinin

An Tag 0 wiesen beide Gruppen nahezu identische Werte auf (unbehandelt: 7.09 ± 2.32 mg/dl vs. behandelt: 7.12 ± 2.23 mg/dl), auch an Tag 1 waren die Werte nahezu gleich. Die Blutkreatininwerte der unbehandelten Gruppe sanken etwas schneller ab als die der Vergleichsgruppe, die Werte waren in der vorbehandelten Gruppe zwischen Tag 2 und 7 geringfügig höher (unbehandelt: 3.37 ± 2.23 mg/dl vs. vorbehandelt: 4.07 ± 2.46 mg/dl), jedoch konnte zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden.

3.5.3 Harnstoff

Beide Gruppen wiesen über den gesamten Betrachtungszeitraum nahezu identische Werte auf, lediglich an Tag 5 und 7 lag die Gruppe der vorbehandelten geringfügig über der Gruppe der unbehandelten Spenderorgane. Beide Gruppen zeigten einen deutlichen Anstieg bis zu Tag 3. Während die Werte der vorbehandelten Gruppe bis Tag 7 erhöht blieben, sanken sie in der unbehandelten Gruppe leicht ab.

Zu keinem Zeitpunkt konnte ein statistischer Unterschied festgestellt werden.

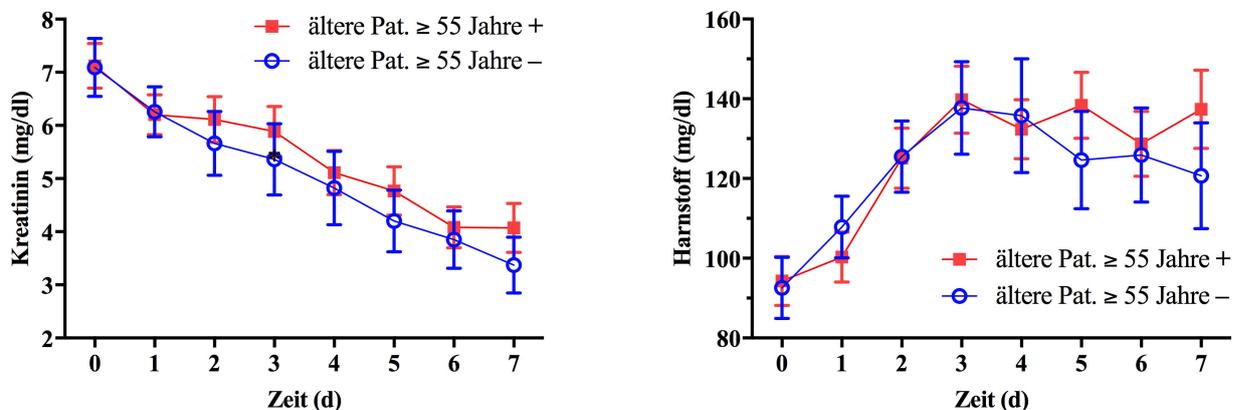


Abb. 21: Ältere Patienten ≥ 55 Jahre + vs. ältere Patienten ≥ 55 Jahre -; li: Kreatinin (mg/dl), re: Harnstoff (mg/dl)

3.5.4 Diuretikaverbrauch

Beide Gruppen benötigten an den ersten 3 Tagen nahezu die gleiche Menge an Diuretika. Ab Tag 4 zeigte sich ein höherer Bedarf an Diuretika in der Gruppe der unbehandelten Spenderorgane. Während sich der Diuretikaverbrauch in der Gruppe der vorbehandelten Spenderorgane an Tag 7 auf 1/5 des Bedarfs an Tag 1 reduzierte, benötigte die Gruppe der unbehandelten Spenderorgane an Tag 7 noch 1/3 der an Tag 1 verabreichten Dosis.

Jedoch konnten auch hier keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

3.5.5 Urinproduktion

Es zeigte sich über den gesamten Betrachtungszeitraum kein signifikanter Unterschied in der Urinproduktion zwischen den beiden Gruppen.

An Tag 1 produzierte die Gruppe der vorbehandelten Spenderorgane niedrigere Urinmengen, bei allerdings auch geringerer Diuretikastimulation. An den folgenden Tagen nahm die Urinproduktion beider Gruppen im Vergleich zu Tag 1 zu, es zeigte sich ein ausgeglichenes Verhältnis beider Gruppen, an Tag 7 waren die Werte nahezu identisch.

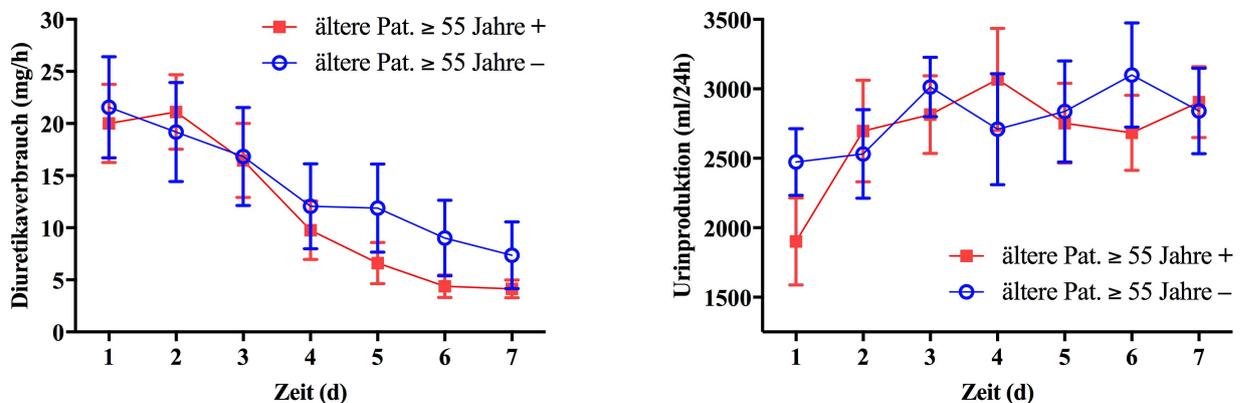


Abb. 22: Ältere Patienten ≥ 55 Jahre + vs. ältere Patienten ≥ 55 Jahre -; li: Diuretikaverbrauch (mg/h); re: Urinproduktion (ml/24h)

3.5.6 Postoperative Dialysebehandlungen

In der Gruppe ältere Patienten ≥ 55 Jahre+ wurde bei 13 Patienten (13/27; 48,2%), in der Gruppe ältere Patienten ≥ 55 Jahre- bei 8 Patienten (8/18; 44,4%) eine postoperative Dialyse notwendig (n.s.).

3.5.7 Kalte Ischämiezeit (CIT)

In der Betrachtung der CIT konnte kein signifikanter Unterschied ($p=0.159$) zwischen beiden Gruppen festgestellt werden. Die CIT vorbehandelter Transplante von älteren Patienten ≥ 55 Jahre betrug durchschnittlich 560 ± 270 min, die CIT der unbehandelten Spenderorgane von älteren Patienten ≥ 55 Jahre 466 ± 158 min.

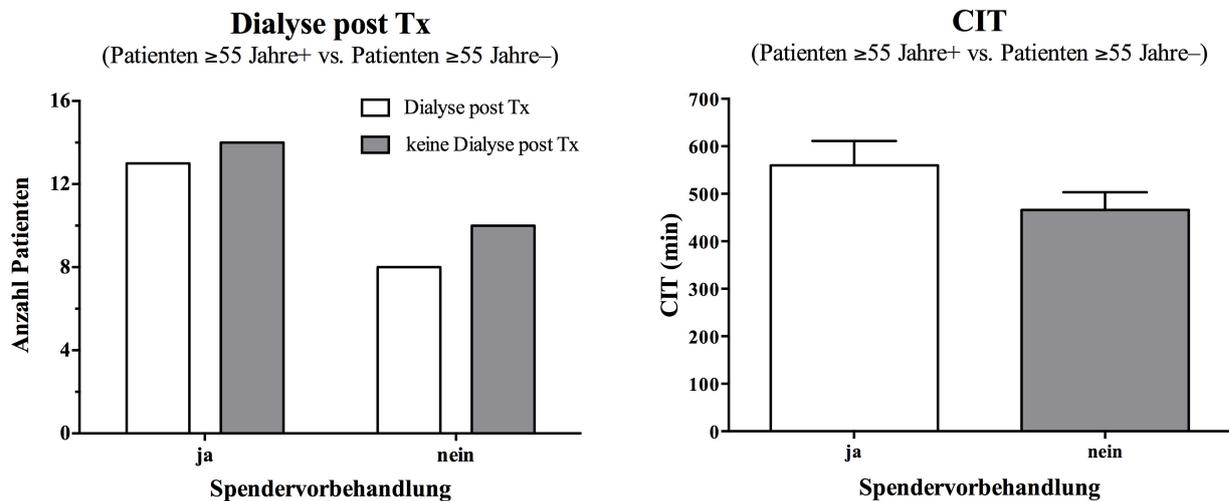


Abb. 23: Ältere Patienten ≥ 55 Jahre + vs. ältere Patienten ≥ 55 Jahre -; li: Dialyse post Tx; re: CIT (min)

3.6 Patienten < 55 Jahre + vs. Patienten < 55 Jahre -

3.6.1 Abstoßungsreaktionen

In der Gruppe der vorbehandelten Spenderorgane (n=36) wurde insgesamt 8 Abstoßungsreaktionen gezählt, wobei 2 Früh- und 6 Spätreaktionen auftraten. In der Gruppe der unbehandelten Spenderorgane (n=52) kam es zu 22 Abstoßungsreaktionen, wobei 3 Früh- und 19 Spätreaktionen auftraten.

Betrachtet man die Gesamtzahl der Rejektionen in den jeweiligen Gruppen (8/36 vs. 22/52, $x=22.2\%$ vs. $y=42.3\%$, $p=0.0678$) so zeigte sich kein signifikanter Unterschied.

Ebenso konnten weder beim Vergleich der Gesamtrejektionsraten vor Tag 7 (2/36 vs. 3/52, $x=5.6\%$ vs. $y=5.8\%$, $p=1.0$) noch beim Vergleich nach Tag 7 (6/32 vs. 19/52, $x=18,0\%$ vs. $y=36.5\%$, $p=0.0929$) signifikante Unterschiede festgestellt werden.



Abb. 24: Pat. < 55 Jahre + vs. Pat. < 55 Jahre -; li: Gesamtrejektionen; mi: akute Rejektionen < d7; re: akute Rejektionen > d7

Beim Vergleich der Raten der Früh- gegen die der Spätreaktionen, ergab sich in der Gruppe der vorbehandelten Spenderorgane (2/36 vs. 6/32, $x=5.6\%$ vs. $y=16.7\%$, $p=0.1353$) kein signifikanter Unterschied, jedoch ein deutlich signifikanter Unterschied in der unbehandelten Gruppe (3/52 vs. 19/52, $x=5.8\%$ vs. $y=36.5\%$, $p=0.0002$).

3.6.2 Kreatinin

An Tag 0 war der Plasmakreatininspiegel in der Gruppe der unbehandelten Spenderorgane leicht erhöht (unbehandelt 8.56 ± 2.4 mg/dl vs. vorbehandelt 7.47 ± 2.3 mg/dl; n.s.).

An Tag 1 und 2 kam es in der Gruppe der unbehandelten Spenderorgane zu einem stärkeren Abfall der Werte, so dass an Tag 2 und 3 beide Gruppen fast identische Werte aufwiesen. Ab Tag 4 lagen die Werte der unbehandelten Gruppe erneut leicht über den Werten der Vergleichsgruppe, es konnte jedoch zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied festgestellt werden. In beiden Gruppen reduzierten sich die Werte an den ersten 7 Tagen um mehr als die Hälfte.

3.6.3 Harnstoff

An Tag 0 wies die Gruppe der unbehandelten Spenderorgane leicht erhöhte Ausgangswerte gegenüber der Vergleichsgruppe auf (vorbehandelt 90.56 ± 37.95 mg/dl vs. unbehandelt 97.77 ± 36.88 mg/dl). In beiden Gruppen stiegen die Harnstoffwerte an den ersten 2 Tagen deutlich an. Die Gruppe der vorbehandelten Spenderorgane erreichte allerdings an Tag 2 bereits den maximalen Wert und war danach rückläufig, während die unbehandelte Gruppe das Maximum erst an Tag 4 erreichte und somit ab Tag 4 kontinuierlich über den Werten der vorbehandelten Gruppe lag. Beide Gruppen erreichten jedoch bis einschliesslich Tag 7 den Ausgangswert nicht mehr. Zu keinem Zeitpunkt wurde ein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen.

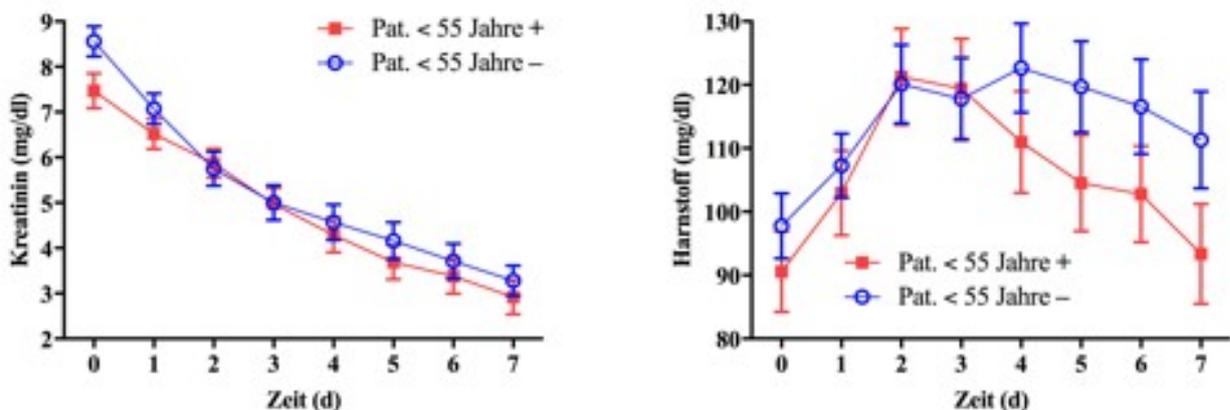


Abb. 25: Pat. < 55 Jahre + vs. Pat. < 55 Jahre -; li: Kreatinin (mg/dl); re: Harnstoff (mg/dl)

3.6.4 Diuretikaverbrauch

An den ersten 4 Tagen benötigte die Gruppe der unbehandelten Spenderorgane deutlich höhere Mengen an Diuretika als die Vergleichsgruppe, (d2: unbehandelt 14.01 ± 16.22 mg/h vs. vorbehandelt 9.37 ± 14.3 mg/h). Es konnte allerdings auch hier kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden. Ab Tag 5 benötigten beide Gruppen annähernd vergleichbare Dosen, an Tag 7 waren die Werte nahezu identisch.

3.6.5 Urinproduktion

An Tag 1 produzierten beide Gruppen geringere Urinmengen als an den Folgetagen und dies trotz eines höheren Diuretikaeinsatzes. Die Urinaussfuhr erhöhte sich jedoch schon an Tag 2 und blieb bis einschliesslich Tag 7 stabil und in beiden Gruppen annähernd gleich. Die Urinmenge betrug ab Tag 2 stets über 2.500 ml/d bei weiterer Reduktion der Diuretika.

Es konnte im gesamten Betrachtungszeitraum kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden.

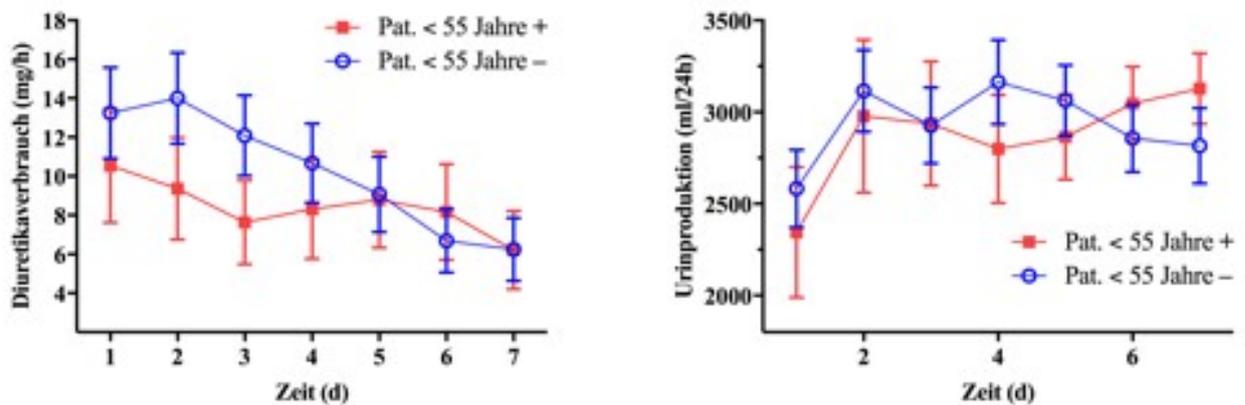


Abb. 26: Pat. < 55 Jahre + vs. Pat. < 55 Jahre -; li: Diuretikaverbrauch (mg/h); re: Urinproduktion (ml/24h)

3.6.6 Postoperative Dialysebehandlungen

In der Gruppe der Patienten < 55 Jahre+ wurde bei 12 Patienten (12/36; 33,3%), in der Gruppe der Patienten < 55 Jahre- bei 20 Patienten (20/51; 39,2%) eine postoperative Dialyse notwendig (n.s.).

3.6.7 Kalte Ischämiezeit (CIT)

In der Betrachtung der CIT konnte ein signifikanter Unterschied ($p=0.0260$) zwischen beiden Gruppen festgestellt werden. Die CIT vorbehandelter Transplante von Patienten < 55 Jahre betrug durchschnittlich 669 ± 265 min, die CIT der unbehandelten Spenderorgane von Patienten < 55 Jahre 796 ± 274 min.

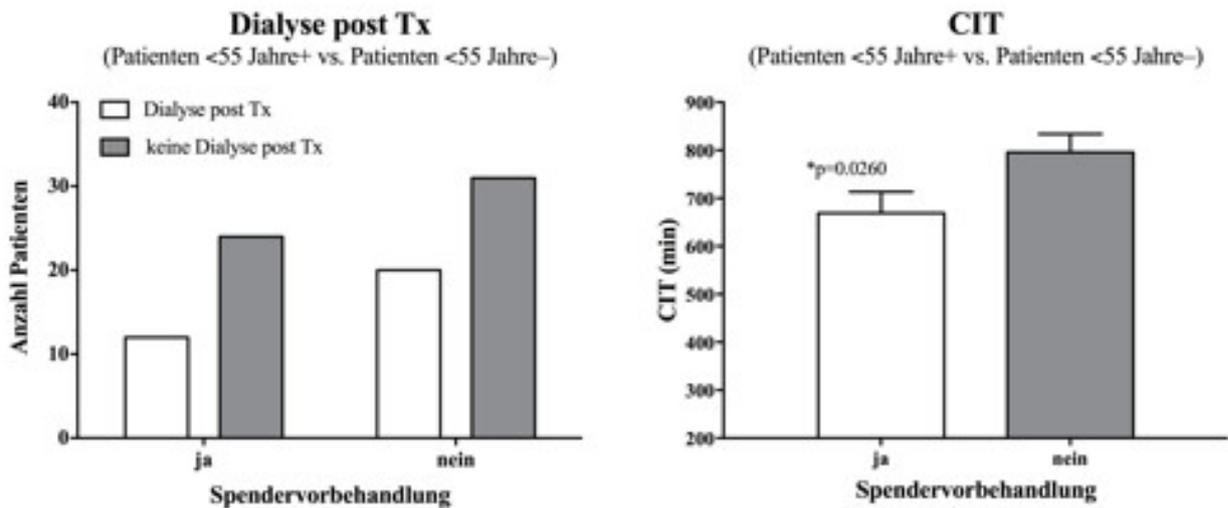


Abb. 27: Pat. < 55 Jahre + vs. Pat. < 55 Jahre -; li: Dialyse post Tx; re: CIT (min)

3.7 ESP + vs. NK +

3.7.1 Abstoßungsreaktionen

Im Vergleich beider Gruppen von vorbehandelten Spenderorganen zeigten sich folgende Ergebnisse: in der Gruppe der ESP+ (n=21) wurden insgesamt 6 Abstoßungsreaktionen gezählt, wobei eine Früh- und 5 Spätreaktionen auftraten. In der Gruppe der NK+ (n=43) kam es zu 11 Abstoßungsreaktionen, wobei 4 Früh- und 7 Spätreaktionen auftraten.

Betrachtet man die Gesamtzahl der Rejektionen in den jeweiligen Gruppen (6/21 vs. 11/43, $x=28,6\%$ vs. $y=25,6\%$, $p=1.0$) so konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

Im Vergleich der Rejektionsraten vor Tag 7 (1/21 vs. 4/43, $x=4,8\%$ vs. $y=9,3\%$, $p=1.0$) wurde kein signifikanter Unterschied festgestellt.

Im Vergleich der Rejektionsraten nach Tag 7 (5/20 vs. 7/38, $x=25,0\%$ vs. $y=18,4\%$, $p=0.7343$) konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

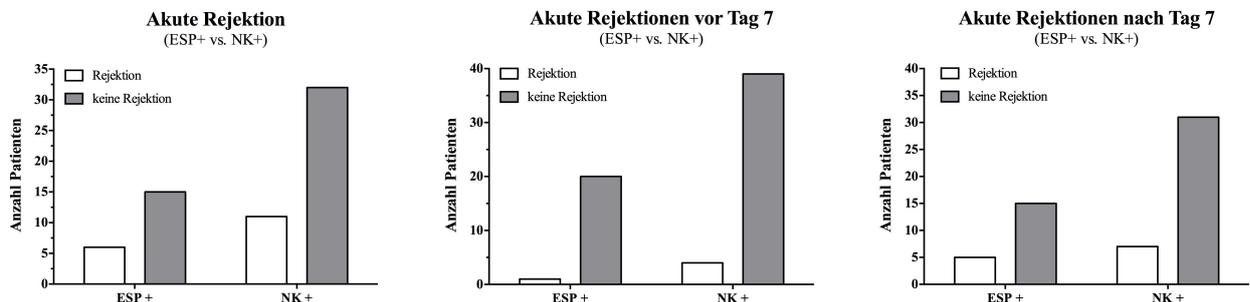


Abb. 28: ESP+ vs. NK+ ; li: Gesamtreaktionen; mi: akute Rejektionen < d7; re: akute Rejektionen > d7

Vergleicht man in den beiden Gruppen die Raten der Früh- gegen die Raten der Spätreaktionen, so ergibt sich in der Gruppe der ESP+ (1/21 vs. 5/20, $x=4,8\%$ vs. $y=25,0\%$, $p=0.0931$) kein signifikanter Unterschied, ebenso nicht in der Gruppe der NK+ (4/43 vs. 7/38, $x=9,3\%$ vs. $y=18,4\%$, $p=0.3322$).

Beide Gruppen weisen somit ähnliche Raten an Abstoßungsreaktionen auf.

3.7.2 Kreatinin

An Tag 0 wies die Gruppe der NK+ einen höheren Ausgangswert auf, die Werte betragen für das NK+ 7.69 ± 2.32 mg/dl und für das ESP+ 6.56 ± 1.95 mg/dl, der Unterschied war nicht signifikant ($p=0.058$).

In der Gruppe des NK+ kam es nach der Transplantation zu einem stetigen Abfall des Kreatininspiegels, bis hin zu einem durchschnittlichen Wert von 3.16 ± 2.48 mg/dl an Tag 7 und somit zu einer erheblichen Reduzierung des Ausgangswertes.

In der Gruppe des ESP+ zeigte sich ebenfalls ein leichter Abfall der Kreatininwerte, jedoch stagnierte der Abfall von Tag 1 bis Tag 3 nahezu, auch nachfolgend war nur ein mäßiger Rückgang der Werte zu beobachten. An Tag 7 wurden durchschnittliche Kreatininwerte von 3.97 ± 2.25 mg/dl erreicht und somit nicht einmal eine Halbierung des Ausgangswertes.

Zu keinem Zeitpunkt zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied.

3.7.3 Harnstoff

An Tag 0 wiesen beide Gruppen nahezu gleiche Werte auf, die Werte betragen in der Gruppe des NK+ 94.3 ± 37.92 mg/dl und in der Gruppe des ESP+ 87.9 ± 30.25 mg/dl.

In beiden Gruppen zeigte sich ein initialer Anstieg der Harnstoffwerte, an Tag 2 wiesen beide Gruppen nahezu identische Werte auf (NK+ 122.74 ± 44.79 mg/dl; ESP+ 123.29 ± 40.40 mg/dl). Von Tag 2 zu Tag 3 waren die Werte des NK+ stabil und zeigten nachfolgend einen stetigen Abfall, an Tag 7 lagen die Werte bei 99.7 ± 50.01 mg/dl und somit annähernd auf dem Ausgangsniveau.

In der Gruppe des ESP+ kam es bis Tag 3 zu einem deutlichen Anstieg der Werte, von Tag 3 bis Tag 7 blieben die Werte konstant hoch, an Tag 7 war der Unterschied zur Vergleichsgruppe signifikant ($p=0.0066$). In der Gruppe des ESP+ zeigte sich über den gewählten Beobachtungszeitraum ein deutlicher Anstieg der Harnstoffwerte auf etwa das Doppelte des Ausgangswertes.

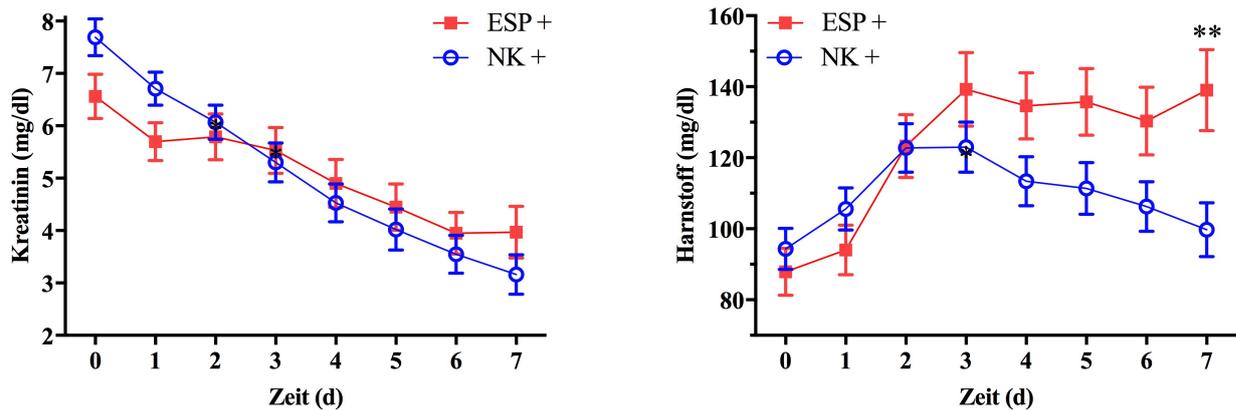


Abb. 29: ESP+ vs. NK+ ; li: Kreatinin (mg/dl); re: Harnstoff (mg/dl)

3.7.4 Diuretikaverbrauch

An den ersten 5 Tagen nach der Transplantation benötigte die Gruppe der ESP+ mehr Diuretika-Stimulation als die Vergleichsgruppe, ab Tag 6 kehrte sich dieses Verhältnis um, der leicht erhöhte Bedarf lag von dort an auf Seiten des NK+. Beide Gruppen konnten jedoch den Bedarf an Diuretika innerhalb der ersten 7 Tage deutlich senken, die Gruppe der ESP+ um den Faktor 3,5, die Gruppe der NK+ um den Faktor 2,4. Es konnte jedoch zu keinem Zeitpunkt ein statistischer Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden.

3.7.5 Urinproduktion

An den ersten 3 Tagen produzierten beide Gruppen annähernd gleiche Mengen an Urin. Am ersten Tag lag die Urinproduktion in beiden Gruppen nur knapp über 2000 ml/d, an den folgenden Tagen steigerte sich in beiden Gruppen die Urinproduktion trotz eines verminderten Diuretikaesatzes. Ab dem 3. Tag produzierte die Gruppe der ESP+ höhere Urinmengen, bei niedrigerem Diuretikaesatz. Beide Gruppen konnten ihre Urinproduktion auf annähernd 3000 ml/d steigern. Es konnte zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen gezeigt werden.

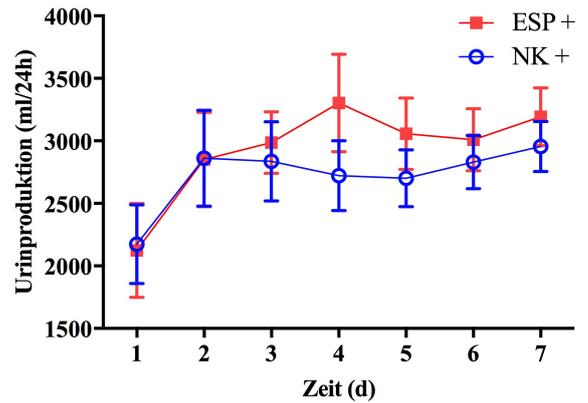
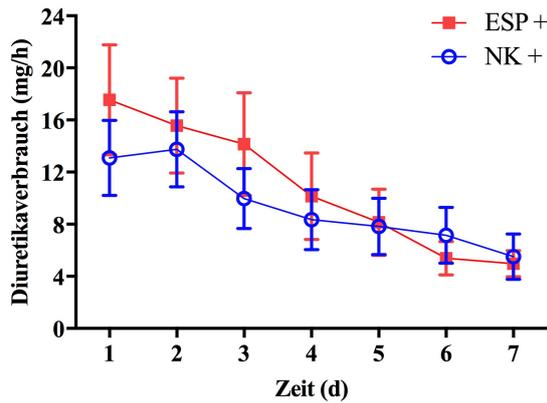


Abb. 30: ESP+ vs. NK+ ; li: Diuretikaverbrauch (mg/h); re: Urinproduktion (ml/24h)

3.7.6 Postoperative Dialysebehandlungen

In der Gruppe ESP+ wurde bei 8 Patienten (8/20; 40,0%), in der Gruppe NK+ bei 17 Patienten (17/43; 39,5%) eine postoperative Dialyse notwendig (n.s.).

3.7.7 Kalte Ischämiezeit (CIT)

In der Betrachtung der CIT konnte kein signifikanter Unterschied ($p=0.106$) zwischen beiden Gruppen festgestellt werden. Die CIT der ESP+ betrug durchschnittlich 556 ± 193 min, die CIT der NK+ 653 ± 263 min.

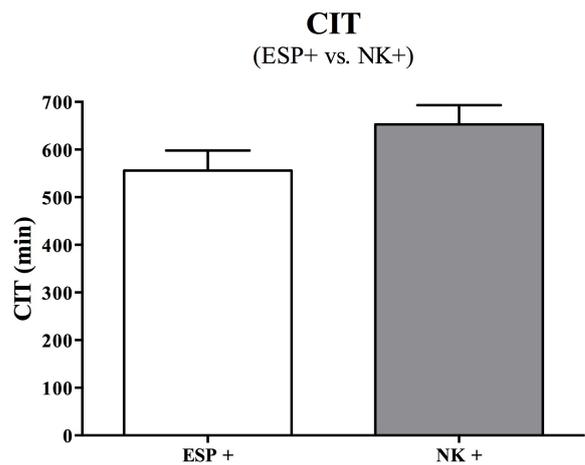
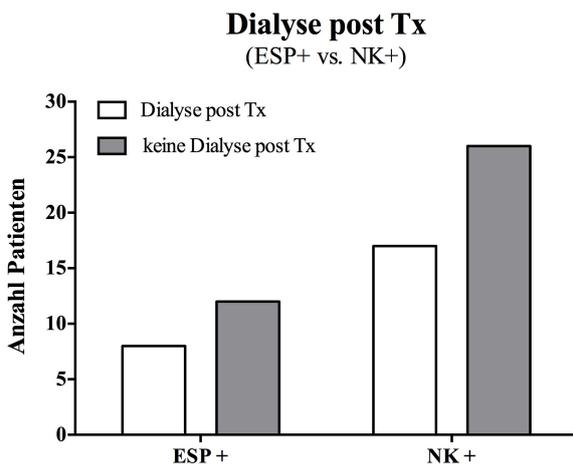


Abb. 31: ESP+ vs. NK+ ; li: Dialyse post Tx; re: CIT (min)

3.8 ESP - vs. NK -

3.8.1 Abstoßungsreaktionen

Im Vergleich beider Empfängergruppen von unbehandelten Spenderorganen zeigen sich folgende Ergebnisse: in der Gruppe der ESP- (n=12) wurden insgesamt 5 Abstoßungsreaktionen gezählt, wobei keine Früh- und 5 Spätreaktionen auftraten. In der Gruppe der NK- (n=58) kam es zu 25 Abstoßungsreaktionen, wobei 4 Früh- und 21 Spätreaktionen auftraten.

Betrachtet man die Gesamtzahl der Rejektionen in den jeweiligen Gruppen (5/12 vs. 25/58, $x=41,7\%$ vs. $y=43,1\%$, $p=1.0$) so konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

Im Vergleich der Gesamtrejektionsraten vor Tag 7 (0/12 vs. 4/58, $x=0\%$ vs. $y=6,9\%$, $p=1.0$) wurde kein signifikanter Unterschied festgestellt.

Im Vergleich der Gesamtrejektionsraten nach Tag 7 (5/10 vs. 21/58, $x=50,0\%$ vs. $y=36,2\%$, $p=0.4890$) konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

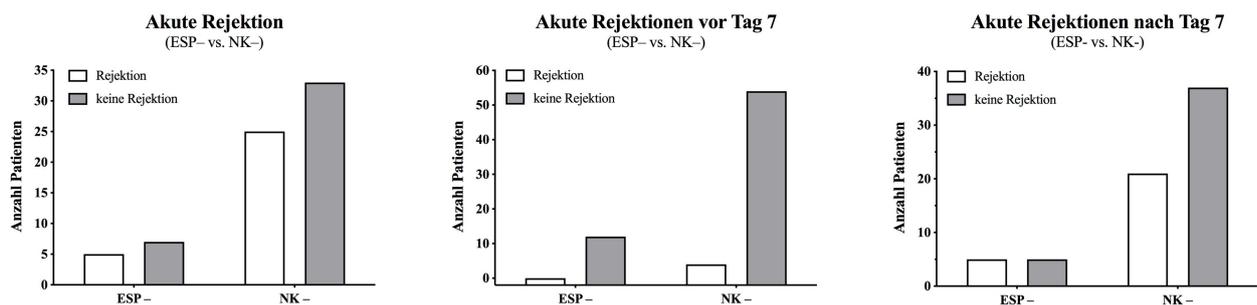


Abb. 32: ESP- vs. NK-; li: Gesamtrejektionen; mi: akute Rejektionen < d7; re: akute Rejektionen > d7

Vergleicht man in den beiden Gruppen die Raten der Früh- gegen die Raten der Spätreaktionen, so ergibt sich in der Gruppe der ESP- (0/12 vs. 5/10, $x=0\%$ vs. $y=50,0\%$, $p=0.0096$) ein signifikanter Unterschied, in der Gruppe der NK- (4/58 vs. 21/58, $x=6,9\%$ vs. $y=36,2\%$, $p=0.0002$) zeigte sich ebenso eine deutliche Signifikanz.

Beide Gruppen weisen somit ähnliche Raten an Abstoßungsreaktionen auf. Es zeigt sich in beiden Gruppen eine erhöhte Rate an Spätabstoßungsreaktionen.

3.8.2 Kreatinin

An Tag 0 wies die Gruppe der NK- einen höheren Ausgangswert auf, die Werte betragen für das NK- 8.45 ± 2.41 mg/dl und für das ESP- 7 ± 2.35 mg/dl, der Unterschied war nicht signifikant.

Ab Tag 1 kam es in beiden Gruppen zum raschen Abfall des Kreatininspiegels. Ab Tag 3 näherten sich beide Gruppen deutlich an und wiesen ab Tag 4 annähernd identische Werte auf. Es konnte zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen nachgewiesen werden.

3.8.3 Harnstoff

An Tag 0 wiesen beide Gruppen nahezu gleiche Werte auf, die Werte betragen in der Gruppe der NK- 96.79 ± 36.56 mg/dl und in der Gruppe ESP- 94.67 ± 32.24 mg/dl.

In der Gruppe der ESP- kam es bis zum Tag 3 zu einem deutlichen Anstieg der Harnstoffwerte, ab Tag 4 fielen diese wieder leicht ab, erreichten aber bis einschliesslich Tag 7 den Ausgangswert nicht mehr.

Auch in der Gruppe der NK- stiegen die Werte bis Tag 4 an, lagen jedoch in diesem Zeitraum immer unter denen der Vergleichsgruppe. Ab Tag 4 kam es zu einem langsamen Rückgang der Harnstoffwerte, an Tag 7 wiesen beide Gruppen wieder annähernd gleiche Werte auf (NK- 113.45 ± 57.12 mg/dl; ESP- 115.08 ± 46.4 mg/dl).

Auch hier konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt werden.

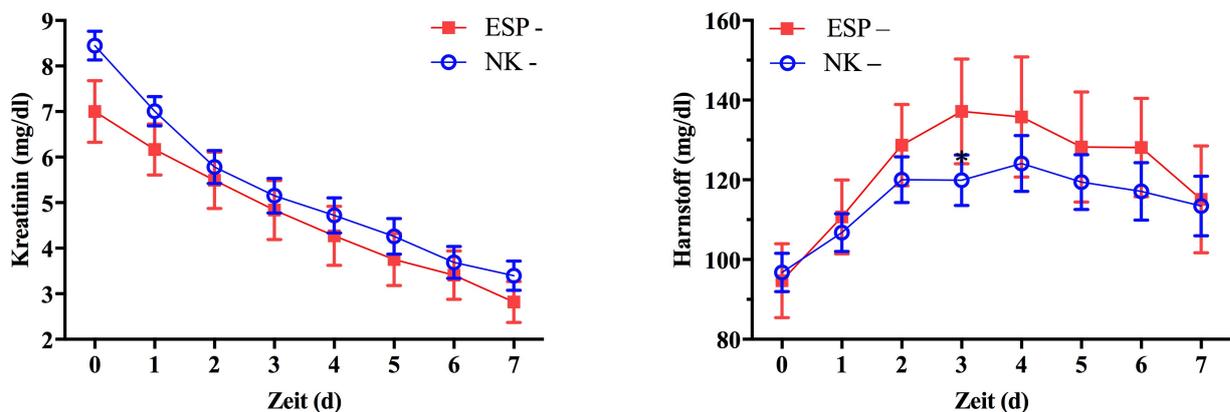


Abb. 33: ESP- vs. NK- ; li: Kreatinin (mg/dl); re: Harnstoff (mg/dl)

3.8.4 Diuretikaverbrauch

An den ersten drei Tagen benötigte die Gruppe des ESP- höhere Dosen an Diuretika, als die Gruppe der NK-. An den folgenden Tagen nahm der Diuretikabedarf bei den ESP- kontinuierlich ab und lag ab Tag 4 sogar unter dem des NK-.

Bei dem NK- zeigte sich eine langsame aber stetige Abnahme des Diuretikabedarfes, jedoch konnte diese Gruppe den Bedarf nur halbieren, die Gruppe der ESP- konnte den Bedarf um mehr als das sechsfache reduzieren.

Trotz dieser Differenz konnte kein statistischer Unterschied im Diuretikaverbrauch zwischen den Gruppen festgestellt.

3.8.5 Urinproduktion

Beide Gruppen wiesen über den gesamten Beobachtungszeitraum eine ausreichende Diurese auf. Hierbei lagen die Urinmengen stets zwischen 2.000 und 3.000 ml/ d, es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Urinproduktion zwischen den beiden Vergleichsgruppen.

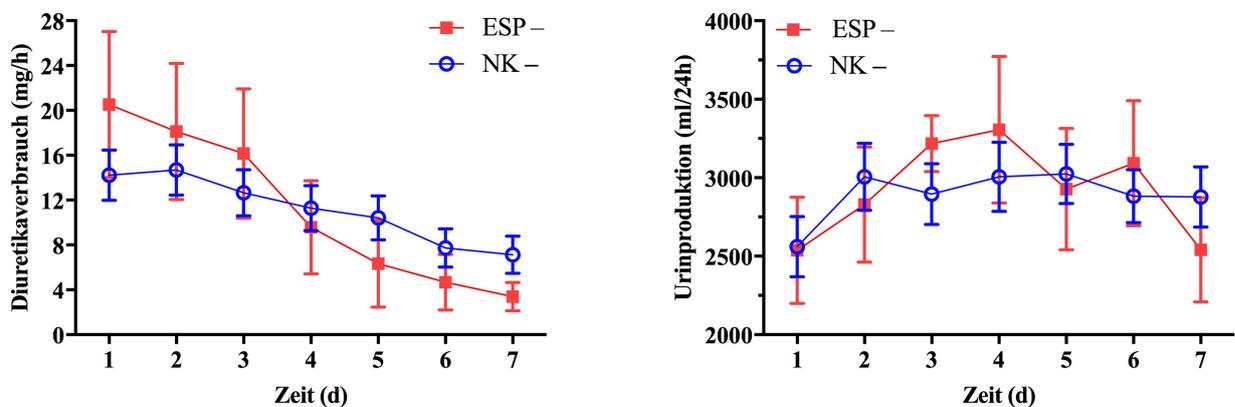


Abb. 34: ESP- vs. NK- ; li: Diuretikaverbrauch (mg/h); re: Urinproduktion (ml/24h)

3.8.6 Postoperative Dialysebehandlungen

In der Gruppe ESP- wurde bei 4 Patienten (4/12; 33,3%), in der Gruppe NK- bei 24 Patienten (24/57; 42,1%) eine postoperative Dialyse notwendig (n.s.).

3.8.7 Kalte Ischämiezeit (CIT)

In der Betrachtung der CIT konnte ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen festgestellt werden ($p=0.0003$). Hierbei betrug die CIT des ESP- durchschnittlich 446 ± 145 min, die CIT der NK- 766 ± 280 min. Somit lag die CIT des NK- deutlich über der des ESP-

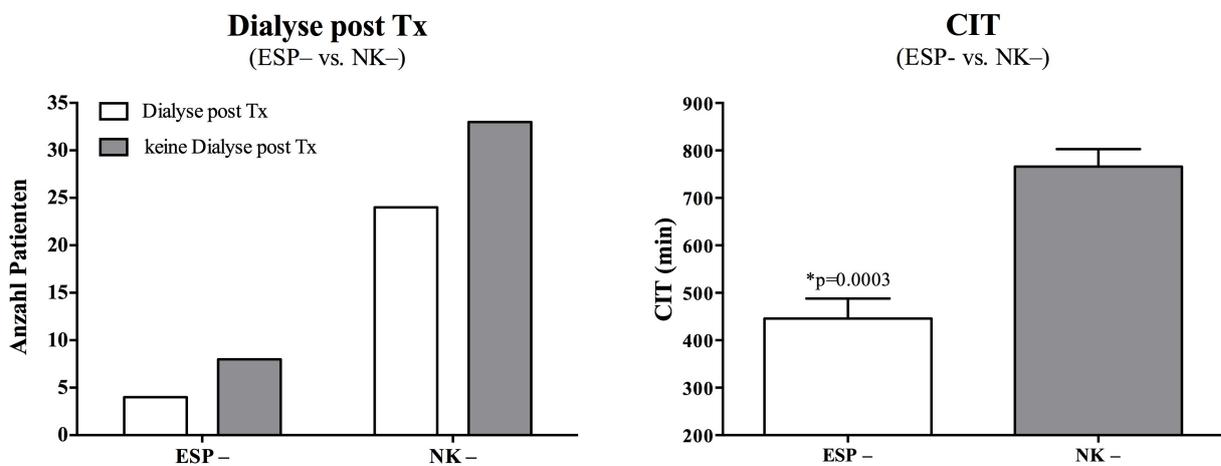


Abb. 35: ESP- vs. NK- ; li: Dialyse post Tx; re: CIT (min)

3.9 Lebendspender

3.9.1 Abstoßungsreaktionen

In der Gruppe der LS (n=35) wurde insgesamt 14 Abstoßungsreaktionen (14/35, x=40%) gezählt, wobei 4 Früh- und 10 Spätreaktionen auftraten.

Vergleicht man die Raten der Früh- gegen die Raten der Spätreaktionen (4/35 vs. 10/35, x=11.4% vs. y=28.6%, p=0.1334) ergibt sich kein signifikanter Unterschied.

3.9.2 Kreatinin

An Tag 0 lag der Ausgangswert für Kreatinin bei 7.78 ± 2.92 mg/dl. An Tag 1 und 2 kam es zu einem deutlichen Rückgang der Werte, schon an Tag 1 wurden die Werte beinahe halbiert. An den folgenden Tagen nahm der Kreatininplasmawert weiterhin ab und erreichte an Tag 7 einen durchschnittlichen Wert von 1.95 ± 1.41 mg/dl.

3.9.3 Harnstoff

An Tag 0 lag der durchschnittliche Harnstoffwert bei 126.57 ± 49.31 mg/dl. Auch hier kam es an den Tagen 1 und 2 zu einem deutlichen und an den folgenden Tagen zu einem kontinuierlichem Rückgang, an Tag 7 lag der Wert bei 66.83 ± 40.44 mg/dl und wurde somit nahezu halbiert.

3.9.4 Diuretikaverbrauch

Bei den LS wurde ein erhöhter Diuretikaverbrauch an den Tagen 3 bis 5 verzeichnet, jedoch ist hier zu beachten, dass die tatsächlich benötigten Mengen an Diuretika im Vergleich zu allen anderen Gruppen äußerst gering waren. Selbst an Tag 4, dem Tag des durchschnittlich höchsten Bedarfes, betrug der Verbrauch lediglich 2.94 ± 5.46 mg/h (im Vergleich d4 Pat.< 55 Jahre unbehandelt 10.67 ± 13.95 mg/h; d4 Pat.< 55 Jahr vorbehandelt 8.31 ± 13.96 mg/h), an Tag 7 wurde sogar nur noch eine Menge von 0.98 ± 1.81 mg/h benötigt (d7 Pat.< 55 Jahre unbehandelt 6.25 ± 11.07 mg/h; d7 Pat. < 55 Jahre vorbehandelt 6.21 ± 10.95 mg/h).

3.9.5 Urinproduktion

Die LS wiesen über den gesamten Zeitraum eine gute Urinproduktion auf, schon an Tag 1 betrug die durchschnittliche Diurese 3.916 ± 1.631 ml/24 h bei nur geringem Einsatz von Diuretika. An den Tagen 2 und 3 ging die Ausscheidung leicht zurück, betrug aber immer noch über 3.300 ml/24h.

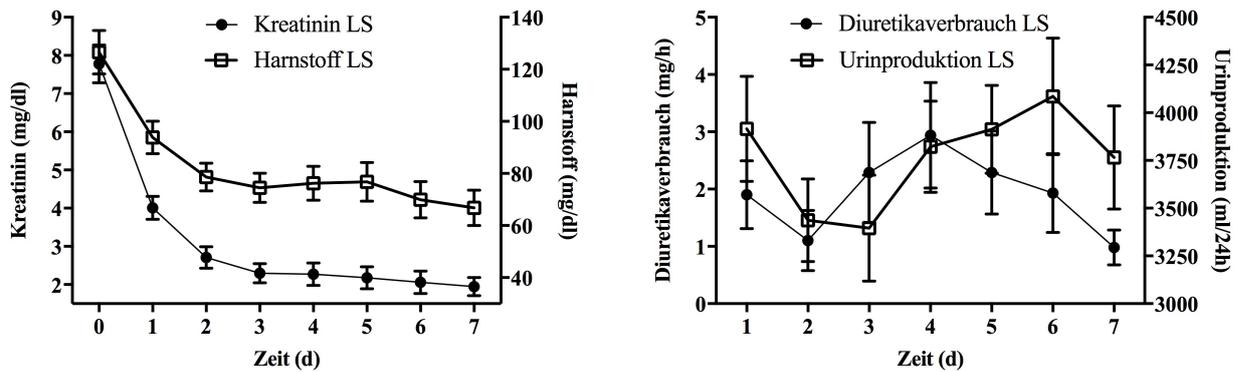


Abb. 36: LS; li: Kreatinin (mg/dl); li: Harnstoff (mg/dl); re: Diuretikaverbrauch (mg/h); re: Urinproduktion (ml/24h)

3.9.6 Postoperative Dialysebehandlungen

In der Gruppe der LS wurde bei 5 Patienten (5/34; 14,7%) eine postoperative Dialysebehandlung notwendig.

3.9.7 Kalte Ischämiezeit (CIT)

Die CIT der LS betrug durchschnittlich 180 ± 49 min.

3.10 Patienten < 55 Jahre + sowie Patienten < 55 Jahre - vs. LS

3.10.1 Abstoßungsreaktionen

In der Gruppe der Patienten < 55 Jahre+ (n=36) wurde insgesamt 8 Abstoßungsreaktionen gezählt, wobei 2 Früh- und 6 Spätreaktionen auftraten. In der Gruppe der Patienten < 55 Jahre- (n=52) kam es zu 22 Abstoßungsreaktionen, hierbei waren 3 Früh- und 19 Spätreaktionen. In der Gruppe der LS (n=35) gab es 14 Abstoßungsreaktionen, wobei 4 Früh- und 10 Spätreaktionen auftraten.

Vergleicht man die Gesamtzahl der Rejektionen der Patienten < 55 Jahre+ vs. LS (8/36 vs. 14/35, $x=22.2\%$ vs. $y=40\%$, $p=0.1285$) ergab sich kein signifikanter Unterschied. Ebenso wurde kein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe der Patienten < 55 Jahre- vs. LS (22/52 vs. 14/35, $x=42.3\%$ vs. $y=40\%$, $p=1.0$) festgestellt.

Im Vergleich der Rejektionsraten vor Tag 7 bei Patienten < 55 Jahre+ vs. LS (2/36 vs. 4/35, $x=5.6\%$ vs. $y=11.4\%$, $p=0.429$) wurde kein signifikanter Unterschied festgestellt, im Vergleich Patienten < 55 Jahre- vs. LS (5/52 vs. 4/35, $x=9.6\%$ vs. $y=11.4\%$, $p=0.4321$) wurde ebenso kein signifikanter Unterschied festgestellt.

Im Vergleich der Rejektionsraten nach Tag 7 bei Patienten < 55 Jahre+ vs. LS (6/32 vs. 10/35, $x=18.8\%$ vs. $y=28.6\%$, $p=0.4004$) konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden, gleiches gilt für den Vergleich Patienten < 55 Jahre- vs. LS (19/52 vs. 10/35, $x=36.5\%$ vs. $y=28.6\%$, $p=0.493$).

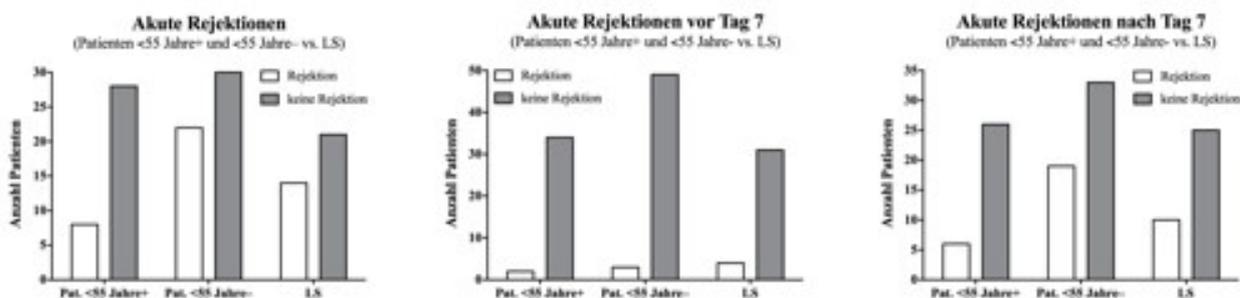


Abb. 37: Pat. < 55 Jahre + und Pat. < 55 Jahre - vs. LS; li: Gesamtreaktionen; mi: akute Rejektionen < d7; re: akute Rejektionen > d7

Vergleicht man in der Gruppe der Patienten < 55 Jahre+ die Raten der Früh- gegen Spätreaktionen (2/36 vs. 6/32, $x=5.6\%$ vs. $y=18,8\%$, $p=0.1353$), ergibt sich kein signifikanter

Unterschied, ebenso wurde bei den LS (4/35 vs. 10/35, $x=11.4\%$ vs. $y=28.6\%$, $p=0.1334$) kein signifikanter Unterschied gesehen. Jedoch konnte in der Gruppe der Patienten < 55 Jahre- (5/52 vs. 19/52, $x=9.6\%$ vs. $y=36.5\%$, $p=0.0002$) ein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

Somit zeigen sich keine höheren Raten an Abstoßungsreaktionen im Vergleich Patienten < 55 Jahre+ bzw. Patienten < 55 Jahre- gegen LS. In der Gruppe der Patienten < 55 Jahre- war allerdings eine erhöhte Rate an Spätreaktionen zu verzeichnen.

3.10.2 Kreatinin

Alle drei Gruppen wiesen an Tag 0 annähernd gleiche Werte auf, die Werte betragen für Patienten < 55 Jahre+ 7.47 ± 2.3 mg/dl, für Patienten < 55 Jahre- 8.56 ± 2.4 mg/dl und für die LS 7.78 ± 2.92 mg/dl. Bereits am Tag 1 fielen die Kreatininwerte der LS deutlich unter die der vorbehandelten sowie unbehandelten Patienten < 55 Jahre ab. Im Vergleich LS zu Patienten < 55 Jahre+ sowie Patienten < 55 Jahre- ergaben sich signifikante Unterschiede. (LS vs. Patienten < 55 Jahre+ d1 $p<0.0002$; d2 $p<0.0001$; d3 $p<0.0001$; d4 $p<0.0065$; d5 n.s.; d6 n.s.; d7 $p=n.s.$; LS vs. Patienten < 55 Jahre- d1 $p<0.0001$; d2 $p<0.0001$; d3 $p<0.0001$; d4 $p<0.0002$; d5 $p=0.0026$; d6 $p=0.0292$; d7 n.s.).

3.10.3 Harnstoff

An Tag 0 wies die Gruppe der LS signifikant höhere Harnstoffwerte auf als die Gruppe der Patienten < 55 Jahre+ ($p=0.0168$) sowie deutlich höhere Werte als die Gruppe der Patienten < 55 Jahre- ($p=0.0750$, n.s.). An Tag 1 fielen die Harnstoffwerte der LS stark ab, im Gegenzug kam es zu einem Anstieg der Harnstoffwerte der vorbehandelten sowie unbehandelten Patienten < 55 Jahre, so dass sich die Werte an Tag 1 annäherten und somit an Tag 1 keine signifikanten Unterschiede auszumachen war. Die Werte der LS fielen an den folgenden Tagen weiter ab, wohingegen die Harnstoffwerte der unbehandelten Patienten weiter anstiegen und bis Tag 7 nahezu stabil auf höherem Niveau blieben. Die Werte der vorbehandelten Patienten stiegen bis Tag 3 an, fielen dann jedoch bis Tag 7 fast auf das Ausgangsniveau wieder ab. Somit konnte im Vergleich LS zu Patienten < 55 Jahre+ an den Tagen 2 bis 4 sowie an Tag 6 ein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden (d2 $p=0.0015$; d3 $p<0.0006$; d4 $p=0.0256$; d5 $p=0.1952$; d6 $p=0.0462$; d7 $p=0.2597$). Im Vergleich LS zu Patienten < 55 Jahre- ergaben sich signifikante Unterschiede an den Tagen 2 bis 7 (d2 $p<0.0006$; d3 $p<0.0002$; d4 $p<0.0001$; d5 $p=0.0003$; d6 $p<0.0001$; d7 $p<0.0001$).

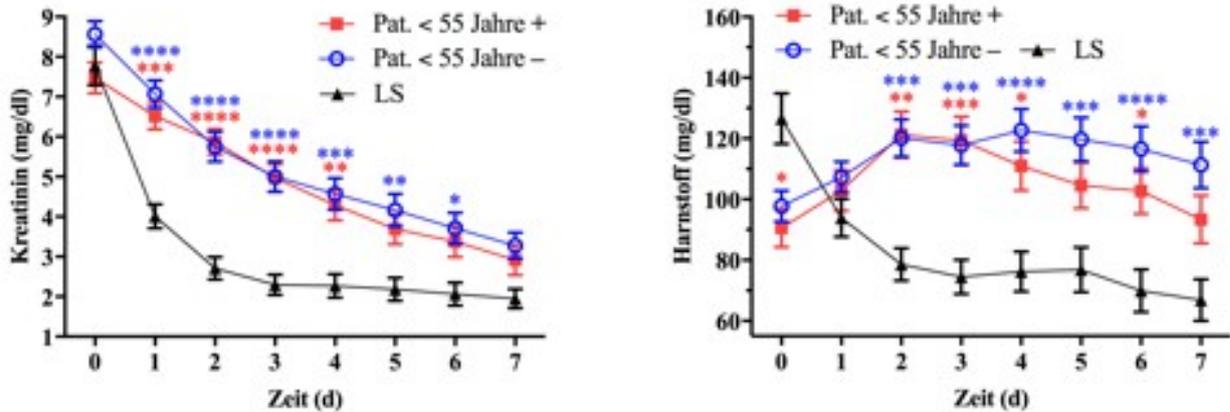


Abb. 38: Pat. < 55 Jahre + und Pat. < 55 Jahre - vs. LS, li: Kreatinin (mg/dl); re: Harnstoff (mg/dl)

3.10.4 Diuretikaverbrauch

Über den gesamten Betrachtungszeitraum benötigte die Gruppe der LS deutlich niedrigere Mengen an Diuretika. In der Gruppe der Patienten < 55 Jahre+ konnte an keinem der Tage ein signifikanter Unterschied zur Gruppe der LS im Diuretikabedarf festgestellt werden (n.s.). In der Gruppe der Patienten < 55 Jahre- konnte hingegen an den Tagen 1 bis 3 ein signifikanter Unterschied belegt werden (d1 $p=0.0027$; d2 $p=0.0003$; d3 $p=0.0191$).

3.10.5 Urinproduktion

Über den gesamten Betrachtungszeitraum produzierte die Gruppe der LS höhere Urinmengen bei niedrigerem Diuretikaeinsatz als die Vergleichsgruppen. Allerdings konnte im Vergleich zur Gruppe der Patienten < 55 Jahre+ lediglich an Tag 1 ($p=0.0028$) sowie im Vergleich zur Gruppe der Patienten < 55 Jahre- an den Tagen 1 und 6 (d1 $p=0.0074$; d6 $p=0.0219$) ein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

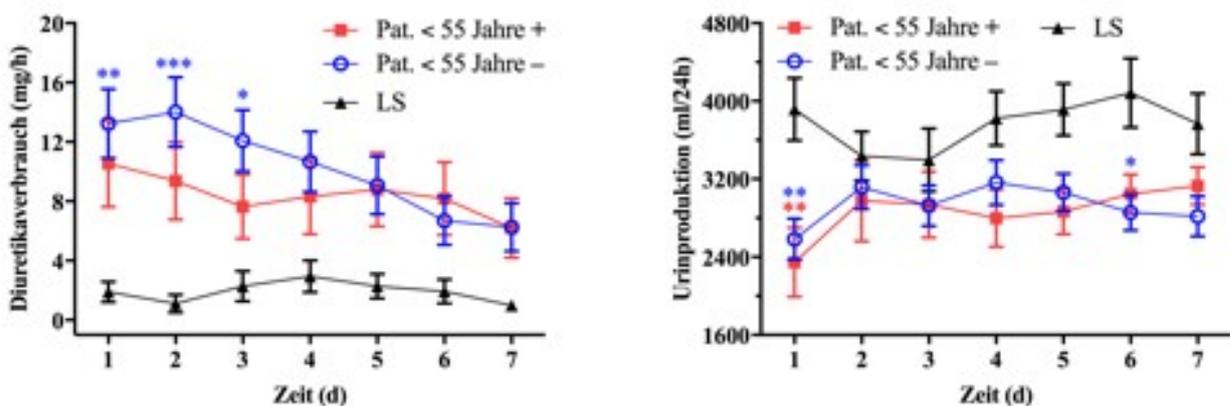


Abb. 39: Pat. < 55 Jahre + und Pat. < 55 Jahre - vs. LS; li: Diuretikaverbrauch (mg/h); re: Urinproduktion (ml/24h)

3.10.6 Postoperative Dialysebehandlungen

In der Gruppe Patienten < 55 Jahre+ wurde bei 12 Patienten (12/36; 33,3%), in der Gruppe Patienten < 55 Jahre- bei 20 Patienten (20/51; 39,2%) und in der Gruppe der LS bei 5 Patienten (5/34; 14,7%) eine postoperative Dialyse notwendig (Pat. < 55 Jahre+ und < 55 Jahre- vs. LS: $p=0.0942$ und $p=0.0167$).

3.10.7 Kalte Ischämiezeit (CIT)

Im Vergleich der CIT zwischen den Gruppen der Patienten < 55 Jahre+ und < 55 Jahre- vs. LS wird deutlich, dass die Gruppe der LS wie zu erwarten signifikant kürzere kalte Ischämiezeiten aufweist (vs. Patienten < 55 Jahre+ und < 55 Jahre- beide $p<0.0001$). So beträgt die CIT der LS lediglich 180 ± 49 min, die der vorbehandelten Patienten < 55 Jahre 669 ± 265 min und die der unbehandelten Patienten < 55 Jahre 796 ± 274 min.

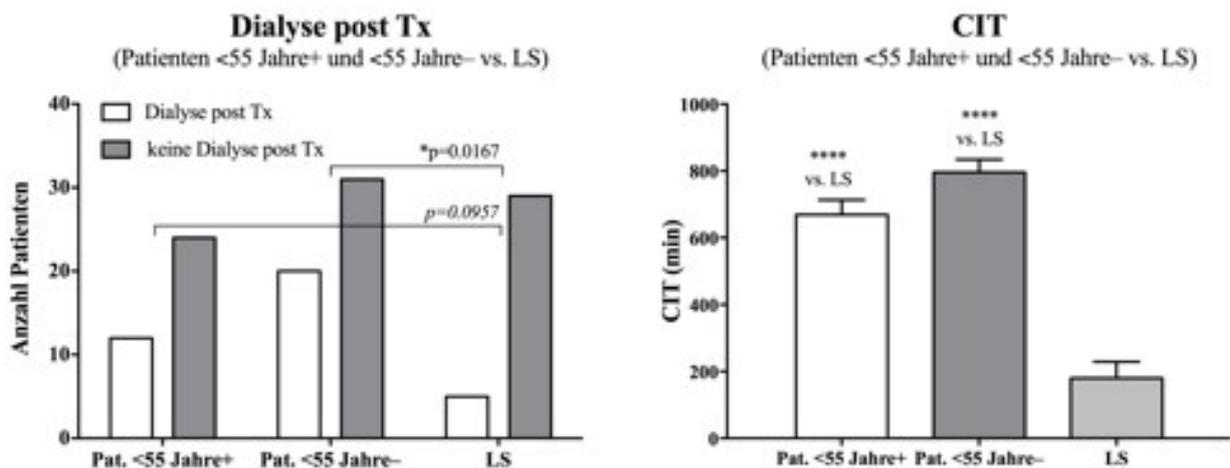


Abb. 40: Pat. < 55 Jahre + und Pat. < 55 Jahre - vs. LS; li: Dialyse post Tx; re: CIT (min)

4 Diskussion

Da in der klinischen Organtransplantation die Diskrepanz zwischen potentiellen Empfängern und zur Verfügung stehenden Spenderorganen weiter ansteigt, muss nach Möglichkeiten gesucht werden, die Anzahl der Organspenden zu erhöhen bzw. die Qualität der Organe zu verbessern. Eine Möglichkeit, den Spenderpool zu erweitern, stellt das European Senior Program (ESP) dar, in welchem Organe älterer Spender (≥ 65 Jahre) an ältere Empfänger (≥ 65 Jahre) vermittelt werden.

Verschiedene Studien konnten zeigen, dass das Immunsystem mit zunehmendem Alter zahlreichen Veränderungen unterworfen ist (34, 35, 36, 37). Für die Transplantation wurde eine altersabhängige Immunantwort des Empfängers sowie eine erhöhte Immunogenität des Spenderorgans beschrieben.

So wurde bei älteren Empfängern eine hohe Anzahl an T-Gedächtnis- und alloreaktiven T-Zellen, eine verminderte Anzahl naiver T-Zellen sowie ein verändertes Zytokinprofil beobachtet. Ebenso zeigte sich bei Verwendung von Organen älterer Spender eine gesteigerte T-Zell-Alloreaktivität, ein verändertes Zytokinprofil sowie eine erhöhte Anzahl antigenpräsentierender Zellen (34, 44). Ältere Organe weisen eine reduzierte Fähigkeit auf, geschädigtes Gewebe zu reparieren bzw. zu erneuern und adäquat auf Stress zu reagieren (37, 52). Bedingt durch den Hirntod kommt es zu einer Störung der zentralen Regulationsmechanismen mit ausgeprägten hämodynamischen Veränderungen im Spenderorganismus (53). Zusätzlich entstehen im Rahmen der Organentnahme ischämische/ reperforationsbedingte Organschäden. Durch die verminderte physiologische Kapazität gerade der älteren Organe, kommt es zu einer persistierenden Entzündungsreaktion und somit zu einer verstärkten Antigenerkennung durch das Empfängerimmunsystem. Es wird angenommen, dass Antigene, die auf geschädigtem Gewebe präsentiert werden, eine verstärkte Immunantwort auslösen. Dieser Prozess geht einher mit einer gesteigerten Expression von MHC-Antigenen, pro-inflammatorischen Zytokinen und einer gesteigerten Rekrutierung und Migration von antigenpräsentierenden Zellen (APZ) (37, 54, 55, 56). Darüberhinaus gibt es klinische und experimentelle Daten, die eine verstärkte Immunantwort nach Kontakt mit gealterten APZ's beschreiben (57, 58).

Diese Beobachtungen erklären eine verstärkte Immunantwort und somit eine reduzierte Transplantatfunktion nach Transplantation von alten Spenderorganen bzw. nach Transplantation von jüngeren Spenderorganen in alte Empfänger (35). Entsprechend wurde in verschiedenen

klinischen Studien über erhöhte Raten akuter und chronischer Rejektionen in alten Empfängern berichtet (37, 38, 39), besonders häufig wurden frühe Rejektionen bei Patienten des ESP beobachtet (23, 40, 41), was auf die erhöhte Immunogenität von Organen älterer Spender hindeutet.

Neben Empfänger- und Spenderalter stellt der Hirntod einen weiteren alloantigen-unabhängigen Faktor dar, der sowohl die initiale Transplantatfunktion als auch die Langzeitfunktion des Organs entscheidend beeinflusst (47). Pratschke et al. konnten zeigen, dass es bei hirntoten Organspendern bereits vor der Organentnahme zu einer immunologischen Aktivierung und somit zu einer Transplantatschädigung kommt (43). Verschiedene Studien belegen, dass Steroide eine hemmende Wirkung auf antigenpräsentierende Zellen haben (44) und somit die T-Zell-Antwort inhibieren können. In experimentellen Nierentransplantationsmodellen mit induziertem Hirntod konnte mit einer Steroid-Spendervorbereitung eine verbesserte Langzeitfunktion der Spenderorgane erzielt werden (43). In der klinischen Lebertransplantation (LTx) konnte nach Steroid-Vorbereitung hirntoter Spender eine Verringerung von akuten Abstoßungsreaktionen verbunden mit einer reduzierten TNF- und IL-6 Konzentrationen nachgewiesen werden (47). Darüberhinaus zeigte sich eine verbesserte Initialfunktion der transplantierten Organe.

Ein weiterer alloantigen-unabhängiger Faktor stellt die kalte Ischämiezeit (CIT) dar. In mehreren vorangegangenen Studien wurde bereits auf die Bedeutung einer kurzen CIT und die damit verbundene verbesserte initiale Organfunktion, gerade im Hinblick auf die reduzierte Regenerationsfähigkeit der marginalen Organe, hingewiesen (23, 24, 48, 59).

Basierend auf diesen Erkenntnissen wurde in Zusammenarbeit mit der DSO die vorliegende klinische Studie initiiert. Mit dieser Studie sollte überprüft werden, ob durch eine Vorbereitung der Organspender mit Methylprednisolon die Rejektionsrate in allen vorbehandelten Gruppen und insbesondere im ESP reduziert und die initiale Transplantatfunktion verbessert werden kann und inwieweit sich eine kurze CIT positiv auf die initiale Organfunktion sowie ggf. auf die Rejektionsraten auswirkt. Da in Studien anderer Arbeitsgruppen verschiedene Altersgrenzen für die Untersuchung altersbedingter Transplantatfunktionen und Immunreaktionen gewählt wurden, entschlossen wir uns dementsprechend für die eigene Studie unterschiedliche Altersgrenzen zu setzen und die jeweiligen Gruppen nach gesetzter Altersgrenze getrennt zu betrachten.

In zahlreichen Studien wird auf die Überlegenheit von Lebendspenden in Hinsicht auf die Transplantatfunktion hingewiesen (47, 60), daher wurden Lebendspenden in der vorliegenden Studie als Vergleichsgruppe mit einbezogen.

4.1 Rejektionsraten

Wie bereits erwähnt, konnte in Vorarbeiten der eigenen Arbeitsgruppe zu diesem Thema gezeigt werden, dass eine Spendervorbehandlung mit Steroiden die Transplantatfunktion deutlich verbessern konnte (47).

4.1.1 VS + vs. VS -

Vergleicht man die Gesamtzahl aller verstorbenen Spender unabhängig vom Alter, so zeigte sich kein signifikanter Unterschied in den Gesamtrejektionsraten zwischen vorbehandelten und unbehandelten Spenderorganen.

Betrachtet man die prozentuale Verteilung der Rejektionsraten von verstorbenen vorbehandelten vs. verstorbenen unbehandelten Spenderorganen, so zeigt sich eine Gesamtrejektionsrate von 26,7 % gegenüber 42,9 % und somit einen prozentualen Unterschied von 16,2 %. Auch wenn keine signifikanten Unterschiede in den Gesamtrejektionsraten erreicht wurden, so zeigt sich doch eine deutlich niedrigere Rate an Rejektionen in der vorbehandelten Gruppe, welches den Aussagen von Kuecuk et al. (47) nachkommt und einen positiven Effekt der Steroidvorbehandlung nahelegen könnte.

Vergleicht man nun den Zeitpunkt der aufgetretenen Rejektionen, so zeigt sich eine insgesamt erhöhte Rate an Spätrejektionen. Hierbei sei jedoch darauf hingewiesen, dass in unserer Studie der Zeitraum für eine frühe Rejektion lediglich bis inkl. Tag 7 festgelegt wurde, wohingegen die Spätrejektionen bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes bewertet wurden. Insgesamt zeigt sich gemäß dieser Aufteilung eine signifikant erhöhte Spätrejektionsrate in der Gruppe der unbehandelten Spenderorgane gegenüber den vorbehandelten Gruppen (38,2 % vs. 20,7 %, $p=0.0348$). Ursächlich hierfür könnte wie schon oben beschrieben der immunmodulierende Effekt des Methylprednisolons sein. Darüber hinaus könnte auch die Dauer der CIT für die erhöhte Rate an Spätrejektionen in der Gruppe der verstorbenen Spender mitverantwortlich sein: hier ist die CIT der unbehandelten Gruppe signifikant länger als die der Vergleichsgruppe (711 ± 288 min vs. 621 ± 245 min, $p=0.0493$), die Ursache hierfür ist unklar. Bereits in den Arbeiten von Krüger et al. (23) sowie Beckurtsa et al. (24) wurde die Bedeutung einer kurzen CIT

bezüglich Initialfunktion sowie Abstoßungsreaktionen hervorgehoben, wobei deren Arbeiten speziell auf das Patientenkollektiv des ESP ausgerichtet waren. Das ESP-Kollektiv wird in der vorliegenden Arbeit später detailliert betrachtet. Auffällig war jedoch bereits in deren Studien, dass sich eine kurze CIT auch positiv auf „nicht-marginale“ Spenderorgane auswirkt, so dass auch in unserem Patientenkollektiv dieser Effekt mit berücksichtigt werden muss.

4.1.2 ESP + vs. ESP -/ Patienten \geq 55 Jahre + vs. Patienten \geq 55 Jahre -

Wenn man nun die einzelnen Altersgruppen en detail analysiert, zeigen sich im Vergleich ESP+ vs. ESP- sowie in der selbstgewählten Altersgrenze ältere Patienten \geq 55 Jahre+ vs. ältere Patienten \geq 55 Jahre- keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Gesamtrejektionsraten. Die klinischen Ergebnisse stehen somit im Einklang mit den experimentellen Ergebnissen unserer Studie. In diesen hatte Dr. Johannes Schuller eine Analyse der T-Zell-Alloreaktivität im Vergleich ESP+ vs. ESP- vorgenommen und in seiner Dissertation „Immunantwort nach Steroidvorbehandlung hirntoter Organspender bei Nierentransplantation“ eingehend betrachtet. In seiner Auswertung zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede bzgl. der T-Zell-Alloreaktivität zwischen vorbehandelter und unbehandelter Gruppe des ESP, ebenso zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bzgl. der akuten Rejektionsraten in dem von ihm untersuchten Kollektiv. Er schloss hieraus, dass marginale Spenderorgane nicht von einer Steroidvorbehandlung profitieren bzw. die gewählte Dosierung der Steroidvorbehandlung nicht ausreichend war.

In unserer klinischen Studie zeigten sich jedoch, trotz der, sowohl im ESP als auch bei älteren Patienten \geq 55 Jahre deutliche prozentuale, wenn auch nicht signifikante Unterschiede zwischen den vorbehandelten und den nichtbehandelten Gruppen. So liegt die Gesamtrejektionsrate des ESP+ bei 28,6 % gegenüber 41,7 % des ESP- (Unterschied 13,1%; n.s.). Ähnlich verhält es sich in der Gruppe älterer Patienten \geq 55 Jahre, hierbei weisen ältere Pat. \geq 55 Jahre+ 32,1 % und ältere Pat. \geq 55 Jahre- 44,4 % Abstoßungsraten auf (Unterschied 12,3%; n.s.). Auffällig ist auch hier, dass die Spätrejektionen den Hauptanteil der Abstoßungsepisoden in den nichtvorbehandelten Gruppen darstellen. Auch wenn es keine signifikanten Unterschiede zwischen den vorbehandelten vs. unbehandelten Gruppen beider Altersgrenzen bezüglich der Gesamtrejektionsrate, der frühen sowie der späten Rejektionsraten gibt, so zeigt der direkte Vergleich Früh- gegen Spätrejektionen innerhalb der nichtbehandelten Gruppen eine signifikant höhere Anzahl an Spätabstoßungen, was in der Vergleichsgruppe mit Vorbehandlung nicht

auszumachen ist. Somit scheinen tendenziell mehr Spätabstoßungen innerhalb der unbehandelten Gruppen vorzuliegen, wobei auch hier die eigene Definition von Früh- und Spätreaktionen zu berücksichtigen ist.

Anhand dieser Ergebnisse lassen sich Parallelen zu den experimentellen Arbeiten von Pascher et al. (61) ziehen, in welchen in einem Nierentransplantationsmodell der Ratte über eine verstärkte chronische Abstoßungsreaktion (CAN, chronic allograft nephropathy) in alten Empfängern berichtet wurde. Bereits hier wurde die These aufgestellt, dass ältere Empfänger aufgrund einer gesteigerten Immunantwort und insbesondere nach Transplantation von Organen älterer Spender mit erhöhter Immunogenität, einer speziellen Immunsuppression bedürfen (61). Die geringere Rate an Spätreaktionen in den Gruppen der vorbehandelten Spenderorgane des ESP sowie von älteren Patienten ≥ 55 Jahre könnte auch hier dem immunmodulierenden Effekt des Methylprednisolons zuzuschreiben sein. Unsere Ergebnisse stehen andererseits im Widerspruch zu den Arbeiten von Krüger et al., Fritsche et al, Voiculescu et al. sowie Lufft et al. (23, 40, 41, 42), in deren Studien über erhöhte Raten an frühen akuten Abstoßungsreaktionen im ESP berichtet wurden, wobei jedoch die zeitliche Definition von früher akuter sowie später akuter Rejektion different festgelegt wurde (z.B. Lufft et al. "akute Rejektionen wurden eingeteilt in früh oder spät, abhängig davon ob es zu einer oder mehreren Rejektionsereignissen vor bzw. innerhalb von 2 Monaten nach Transplantation kam" Zitat) (42). Zusätzlich erfolgte in diesen Arbeiten eine histologische Unterscheidung zwischen akuter und chronischer Rejektion. Aufgrund der unterschiedlichen zeitlichen Betrachtungsweisen fällt ein detaillierter Vergleich der Arbeiten schwer.

Bezieht man in der eigenen Analyse die CIT als weiteren Einflussfaktor für die Rejektionsraten mit ein, so zeigt sich in den Gruppen kein signifikanter Unterschied zwischen vorbehandelten und unbehandelten Spenderorganen (ESP+ 556 ± 193 min vs. ESP- 446 ± 145 min, $p=0.0973$; ältere Patienten ≥ 55 Jahre+ 560 ± 270 min vs. ältere Patienten ≥ 55 Jahre- 466 ± 158 min, $p=0.159$), auch wenn Spenderorgane ohne Vorbehandlung insgesamt einer kürzeren CIT ausgesetzt waren. Inwiefern sich dieses auf die Rejektionsraten sowie die initiale Funktion auswirken kann, wird weiter unten ausführlich diskutiert.

Auch wenn keine signifikanten Unterschiede erreicht wurden, lässt sich doch ein tendenziell positiver Effekt der Steroidvorbehandlung bzgl. einer Reduktion der Rejektionsraten vermuten.

4.1.3 ESP vs. NK

In vielen vorangegangenen Studien wurde über erhöhte Rejektionsraten sowie schlechtere initiale Transplantatfunktionen nach Transplantation marginaler Organe besonders in ältere Empfänger berichtet (24, 42, 62, 63, 64). Als ursächlich hierfür wird eine erhöhte Immunogenität des marginalen Spenderorgans sowie eine verstärkten Immunantwort des alten Empfängers angesehen. Als zusätzlicher altersunabhängiger Risikofaktor wird der Hirntod mit den daraus resultierenden immunologischen Veränderungen gewertet.

Diesen Überlegungen folgend müssten die Gruppen des ESP höhere Rejektionsraten als die Gruppen des NK aufweisen. Vergleicht man nun die Gruppen des ESP mit denen des NK ergeben sich überraschende Ergebnisse. In der Gruppe der vorbehandelten Spenderorgane waren die Gesamtrejektionsraten des ESP gegenüber denen des NK nur geringfügig erhöht (28,6% vs. 25,6%, Unterschied 3%); es konnten keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Gesamtrejektionen sowie zwischen den Raten der Früh – oder Spätrejektionen festgestellt werden.

In der Gruppe der unbehandelten Spender ergeben sich ebenso keine signifikanten Unterschiede, die Raten der Gesamtrejektionen des ESP liegt sogar minimal unter denen des NK (ESP- 41,7% vs. NK- 43,1%, Unterschied 1,4%). Jedoch ist in beiden Gruppen erneut eine erhöhte Rate an Spätrejektionen zu beobachten. In beiden Kollektiven (ESP und NK) lag jedoch die Rate der Gesamtrejektionen in Empfängern nicht vorbehandelter Spender prozentual deutlich über denen der vorbehandelten Gruppen (ESP+ 28,6%; ESP- 41,7%, Differenz 13,1%; NK+ 25,6%; NK- 43,1%, Differenz 17,5%).

Folglich zeigte sich in unserer Arbeit keine erhöhte Abstoßungsrate in den Gruppen des ESP im Vergleich zu den Gruppen des NK, was den Aussagen von z.B. Schlieper et al. (62) sowie Lufft et al. (42) widerspricht. Deutlich scheint sich jedoch der positive Effekt einer Steroidvorbehandlung abzuzeichnen, da sowohl die vorbehandelte Gruppe des ESP als auch des NK prozentual deutlich niedrigere Gesamtrejektionsraten aufwies als die Gruppe der nichtvorbehandelten Spenderorgane. Es könnte demnach vermutet werden, dass eine Vorbehandlung mit Methylprednisolon ähnlich wie in den Studien von Kuecuk et al. (47), in denen nach Steroid-Spendervorbehandlung die Abstoßungsraten deutlich gesenkt werden konnten, auch hier eine Reduktion der Rejektionsraten sowohl bei Patienten des ESP als auch des NK bewirkt haben könnte.

Innerhalb der vorbehandelten (ESP+ vs. NK+) sowie auch der unbehandelten Gruppen (ESP- vs. NK-) zeigten sich annähernd gleiche Ergebnisse bezüglich der Gesamtrejektionsraten. Dies überrascht insofern, als dass man von schlechteren Ergebnissen in den ESP Gruppen ausgegangen war. Da sich nahezu gleiche Ergebnisse auch in der unbehandelten Gruppe zeigten, könnte neben der Steroidbehandlung auch hier die CIT als unabhängiger Faktor die Ergebnisse mit beeinflusst haben. Folgt man den Arbeiten von Smith et al. (48), so wirkt sich eine kurze CIT positiv auf das marginale Spenderorgan aus, so dass unter Reduktion der CIT bei marginalen Spenderorganen annähernd gleiche Ergebnisse der Organfunktion im Vergleich ESP gegen NK erreicht werden können. In der eigenen Studie zeigte sich im Vergleich ESP+ vs. NK+ zwar kein signifikanter Unterschied in der CIT, jedoch war die durchschnittliche CIT des ESP+ ca. 90 min kürzer als im Kollektiv NK+ (ESP+ 556 ± 193 min vs. NK+ 653 ± 263 min; n.s.). In der Gruppe ESP- betrug die CIT lediglich 446 ± 145 min vs. 766 ± 280 min des NK-. Somit lag die CIT des ESP- signifikant unter der des NK- ($p=0.0003$). Die kurze CIT im ESP-Kollektiv könnte somit eine Erklärung für die nahezu gleichen Rejektionsraten beider Gruppen bieten.

Ein Ziel des ESP-Programmes war es, die CIT so weit wie möglich zu reduzieren, da in mehreren Studien ein positiver Effekt auf die Initialfunktion beschrieben sowie geringere Rejektionsraten bei marginalen Organen mit kurzer CIT beobachtet wurden (23, 24, 48). Laut ET lag in den ersten 5 Jahren des ESP der statistische Durchschnitt der CIT aller ESP Patienten bei 11.9 ± 5.2 h (65). In unserer Studie lag die durchschnittliche CIT des gesamten ESP bei 516 ± 183 min (8.6 ± 3.1 h) und somit weit unterhalb des Durchschnitts von ET. Jedoch muss hier bedacht werden, dass wir über ein relativ kleinen Patientenpool von nur 33 ESP-Patienten verfügen konnten, die Daten von ET bezogen sich auf 1406 ESP Patienten. Auch beim Vergleich der CIT innerhalb des NK, zeigten sich in unserer Arbeit deutlich kürzere CIT. Das von uns untersuchte NK ($n=101$) wies eine CIT von 718 ± 277 min (12.0 ± 4.6 h) auf, im Vergleich hierzu das NK von ET der ersten 5 Jahre mit einer CIT von $n1=17.8 \pm 6.8$ h ($n1=446$, Empfänger jedes Alters – Spender > 65 Jahre) bzw. $n2=17.5 \pm 6.4$ h ($n2=1.687$, Empfänger 60 - 64 Jahre – Spender jedes Alters). Auch wenn unser Patientenkollektiv insgesamt deutlich kleiner war als die Patientenkollektive von ET, so zeigte sich auch in unserem NK eine insgesamt deutlich kürzere CIT.

Somit zeigt die eigene Studie, dass das Ziel die CIT im ESP mit regionaler Organvergabe im Vergleich zum NK mit auch überregionaler Organvergabe durch ET und DSO deutlich herabzusetzen, erreicht wurde. Unabhängig davon wurde auch eine Reduktion der CIT im

eigenen NK im Vergleich zu den durchschnittlichen CIT Werten des NK von ET festgestellt. Die kurze CIT im ESP erklärt eventuell auch die insgesamt guten Ergebnisse der ESP Gruppen bezüglich der Rejektionsraten im Vergleich zum NK. Möglicherweise konnte durch die Reduktion der CIT durch regionale Vergabe der Spenderorgane eine Reduktion der Abstoßungsreaktionen insbesondere der marginalen Spenderorgane erreicht werden, welches den Zielen des ESP-Programmes nachkommt.

Insgesamt ist die Datenlage über die Abstoßungsreaktionen im ESP sehr widersprüchlich. Es existieren mehrere Studien in welchen entweder über erhöhte (22, 23, 34, 66), verminderte (67) oder nahezu gleiche (24, 59) Rejektionsraten gegenüber dem NK berichtet wurden. In unserer Arbeit zeigten sich, auch in der Gruppe der unbehandelten Spenderorgane, keine erhöhten Raten an Frührejektionen sondern tendenziell erhöhte Raten an Spätrejektionen, womit wir, wie bereits erwähnt, an die Arbeiten von Pascher et al. anknüpfen können. In unserer Arbeit zeigte sich jedoch nicht nur eine erhöhte Rate an Spätabstoßungen in der ESP- Gruppe, auch war die Rate der Spätabstoßungen innerhalb des NK- erhöht. Pascher et al. schloss aus seinen Studien, dass speziell ältere Empfänger aufgrund der gesteigerten Immunantwort in der frühen Phase und insbesondere nach Transplantation von Organen älterer Spender mit erhöhter Immunogenität, einer speziellen Immunsuppression bedürfen. Wie in unserer Arbeit gezeigt, könnte dies in Form einer Spendervorbehandlung mit Methylprednisolon erfolgen, da die Rejektionsraten (und insbesondere die Spätrejektionsraten) in den Vergleichsgruppen der steroidvorbehandelten Spenderorgane prozentual niedriger ausfielen. Da sich in unserer Studie zusätzlich deutlich niedrigere Rate an Rejektionen in der Gruppe der vorbehandelten Spenderorgane des NK zeigten, wäre es möglich die Erkenntnisse von Pascher et al. nicht nur auf die Patienten des ESP zu begrenzen, vielmehr scheinen auch jüngere Patienten von einer Steroidvorbehandlung profitieren zu können. Diesen Erkenntnissen zufolge, wäre ebenso eine Methylpredisolonvorbehandlung von Spenderorganen des NK und somit von nicht marginalen Spenderorganen denkbar.

Insgesamt lagen die Raten der Abstoßungsreaktionen innerhalb der vorbehandelten (ESP+, NK+) sowie der unbehandelten (ESP-, NK-) Gruppen auf ähnlichem Niveau. In den unbehandelten Gruppen scheint die kurze CIT für nahezu gleiche Rejektionsraten im ESP und NK verantwortlich zu sein. Darüberhinaus scheint sich, wie oben bereits beschrieben, die Steroidvorbehandlung positiv auf die Rejektionsraten auszuwirken, da sowohl in der Gruppe der ESP+ sowie der NK+ tendenziell geringere Rejektionsraten erreicht werden konnten. Ob die

Steroidbehandlung alleine für die Reduzierung der Rejektionsraten verantwortlich ist oder zusätzlich die kurze CIT eine entscheidende Rolle spielt, lässt sich hier nicht definitiv klären. Somit können wir bezüglich der Rejektionsraten der nichtbehandelten Spenderorgane Beckurtsa et al. folgen, welcher ebenso keine erhöhten Rejektionsraten im Vergleich ESP- vs. NK- feststellen konnte.

4.1.4 NK + vs. NK - / Patienten < 55 Jahre + vs. Patienten < 55 Jahre -

Wie vorab erwähnt, scheint eine Methylprednisolonvorbehandlung auch im NK tendenziell von Vorteil zu sein. Vergleicht man die Gruppen des NK+ vs. NK- sowie Patienten < 55 Jahre+ vs. Patienten < 55 Jahre- so ergaben sich ähnliche Ergebnisse wie in den Gruppen älterer Spender/ Empfänger. Jedoch wurden in keiner der Gruppen signifikante Unterschiede bzgl. der Gesamtrejektionsraten beobachtet. Diese Beobachtungen entsprechen denen früherer Studien der späten 70er sowie frühen 80er Jahre (68, 69, 70). Bereits in diesen Studien konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen mit Methylprednisolon- (sowie ggf. zusätzlich mit Cyclophosphamid-) Vorbehandlung bzw. ohne Vorbehandlung festgestellt werden. Auch neuere sowie aktuelle Studien [Kainz et al. (71); Reindl-Schwaighofer et al. (72)] konnten keine Belege für die Wirksamkeit einer Steroidvorbehandlung bzgl. Reduktion akuter Rejektionen und delayed graft function, Verbesserung der Initialfunktion oder Langzeit-Überlebensrate nach Transplantation belegen (71, 72, 73).

Dies steht im Gegensatz zu den Ergebnissen aus dem experimentellen Teil unserer Studie (Dissertation Dr. Schuller: „Immunantwort nach Steroidvorbehandlung hirntoter Organspender bei Nierentransplantation“). In den Auswertungen von Dr. Schuller zeigte sich eine signifikant niedrigere T-Zell-Alloreaktivität in der Gruppe des steroidvorbehandelten NK im Gegensatz zu der unbehandelten Gruppe. Ebenso zeigte sich in dem dort untersuchten Kollektiv tatsächlich eine signifikant niedrigere Rate an Rejektionen in der vorbehandelten Gruppe. Diese unterschiedlichen Ergebnisse zwischen klinischem und experimentellen Teil der Studie könnte durch die deutlich niedrigeren Fallzahlen im experimentellen Teil begründet sein, so wurden dort lediglich 17 vorbehandelte und 24 unbehandelte Patienten des NK untersucht (im klinischen Teil NK+ 43 Patienten/ NK- 58 Patienten). Zusätzlich wurden Rejektionen nur bis einschließlich d7 gewertet (Ende des Beobachtungszeitraumes im experimentellen Teil). Dr. Schuller schloss aus seinen Ergebnissen, dass eine Steroidvorbehandlung von Organen verstorbener Organspender im NK durchaus die Immunogenität der Spenderorgane herabsetzt. Ähnliche Ergebnisse zeigte auch

die Studie von Kainz et al. (71), in welcher am Ende der kalten Ischämiezeit Biopsien des Transplantates entnommen und histologisch hinsichtlich der Genexpression der für die inflammatorischen Prozesse kodierenden Gene untersucht wurden. Hierbei konnte eine Suppression der molekularen Inflammationssignale belegt und somit eine entsprechende Wirksamkeit des verabreichten Kortikosteroids nachgewiesen werden. Allerdings wurde in der Studie von Kainz et al. nicht, wie in der Arbeit von Hr. Schuller, spezielles Augenmerk auf die T-Zell-Aktivität gelegt und auch keine Rejektionsraten analysiert. Insgesamt lies sich jedoch auch hier eine herabgesetzte Immunogenität des Spenderorgans nach Methylprednisolon nachweisen.

Auch wenn sich im klinischen Teil der Studie kein signifikanter Unterschied belegen lies, so zeigten sich auch hier, wie bereits in den Gruppen ESP sowie ältere Patienten ≥ 55 Jahre, prozentuale Unterschiede zwischen den vorbehandelten und unbehandelten Gruppen. So lagen die Gesamtrejektionsraten des NK+ bei 25,6%, des NK- bei 43,1 % (Differenz 17,5%, n.s.), die der Patienten < 55 Jahre+ bei 22,2 % und die der Patienten < 55 Jahre- bei 42,3 % (Differenz 20,1 %; n.s.). Folgt man nun den Arbeiten von Kainz et al. sowie Schuller, so könnte die durch die Methylprednisolonvorbehandlung bedingt herabgesetzte Immunogenität des Spenderorgans zu den verbesserten Ergebnissen in den vorbehandelten Gruppen geführt haben. Dieser Effekt, so belegen die unterschiedlich gewählten Altersgruppen, treten unabhängig vom Alter auf.

In einer weiterführenden Analyse des gleichen Patientenkollektives von Kainz et al., welche erst jüngst von Reindl-Schwaighofer et al. (72) publiziert wurde, wurden auch die Rejektionsraten innerhalb der ersten 3 Monate analysiert. Hierbei zeigte sich bei der Betrachtung des Gesamtkollektives ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen, allerdings zeigte sich ein signifikanter Einfluss der Steroidvorbehandlung auf die Rejektionsraten von Organempfängern > 50 Jahre.

Wie bei Reindl-Schwaighofer et al. kann auch in unserer Arbeit kein signifikanter Unterschied zwischen der vorbehandelten und der unbehandelten Gruppe bezüglich der Rejektionsraten gesehen werden, allerdings scheint die Vorbehandlung mit Methylprednisolonbehandlung trotzdem einen Einfluss auf die immunologischen Prozesse zu haben. In unserer Arbeit zeigten alle Gruppen mit Vorbehandlung tendenziell geringere Rejektionsraten als die Vergleichsgruppen, bei Reindl-Schwaighofer lies sich sogar bei den Empfängern > 50 Jahre ein signifikanter Unterschied zugunsten der Vorbehandlung feststellen.

Zieht man in unserer Arbeit zusätzlich den Faktor CIT heran, zeigten sich folgende Ergebnisse: NK+ 653 ± 263 min vs. NK- 766 ± 280 min ($p=0.0426$), Patienten < 55 Jahre+ 669 ± 265 min sowie Patienten < 55 Jahre- 796 ± 274 min ($p=0.026$) und somit signifikant längere CIT in den unbehandelten Patientengruppen. Postuliert man, dass eine längere CIT einen Anstieg der Rejektionsraten zur Folge hat, so könnte dies für die erhöhten Spätrejektionsraten in den unbehandelten Gruppen verantwortlich sein. Auch hier könnte also zusätzlich zur Steroidtherapie die CIT eine entscheidende Rolle spielen.

Vergleicht man die Gesamtrejektionen innerhalb der vorbehandelten Gruppen (ESP+ 28,6 %, ältere Patienten ≥ 55 Jahre+ 32,1%, NK+ 25,6 %, Patienten < 55 Jahre+ 22,2 %), so erkennt man prozentual höhere Abstoßungsraten im älteren Kollektiv (ESP+ und ältere Patienten ≥ 55 Jahre+). Obwohl die CIT des ESP+ sowie der älteren Patienten > 55 Jahre+ unterhalb denen des NK+ bzw. der Patienten < 55 Jahren+ lag, zeigt das ältere Kollektiv tendenziell höhere Rejektionsraten, so dass hier der Faktor "Alter" als Ursache angenommen werden muss. In den unbehandelten Gruppen lässt sich dies jedoch nicht eindeutig nachvollziehen, da die Gruppe des NK höhere Rejektionsraten als die des ESP aufweist (ESP- 41,7%; ältere Patienten ≥ 55 Jahre- 44,4%, NK- 43,1 %, Patienten < 55 Jahre- 42,3 %).

Anhand dieser Ergebnisse können wir die Thesen von z.B. Martins et al. sowie Zhou et al., in welchen von einer altersbedingten Verschlechterung der Organfunktion mit daraus resultierend erhöhten Rejektionsraten berichtet wurde, unterstützen.

4.1.5 LS

Bereits in den Arbeiten von Gill et al. (60) wurde von der Überlegenheit einer LS im Vergleich zur Organspende verstorbener Spender bezüglich Organfunktion, akuter Rejektion sowie delayed graft function berichtet. Auch Kuecuk et al (47) berichteten von reduzierten Zytokinspiegel direkt nach Operationsbeginn bei Lebendspendern (ähnlich wie bei steroidvorbehandelten Spendern) im Vergleich zu hirntoten unbehandelten Spendern. In seiner Arbeit zeigte die Gruppe der LS nachfolgend eine niedrigere Rate an Rejektionen sowie eine verbesserte Initialfunktion, woraus geschlossen wurde, dass eine Lebendspende (bzw. eine Steroidvorbehandlung) mit einer insgesamt niedrigeren Rate an Rejektionen sowie einer verbesserten Initialfunktion der Spenderorgane einhergeht.

In unserer Studie zeigte sich jedoch, entgegen den Erwartungen, eine deutlich erhöhte Rate an Rejektionen in der Gruppe der LS. Die Gesamtrejektionsrate lag bei 40%, wobei der Hauptanteil erneut bei den Rejektionen nach d7 lag (11,4 % vor d7, 28,6% nach d7). Somit zeigten sich ähnlich hohe Abstoßungsraten wie in der Gruppe der Patienten < 55 Jahren (Gesamtrejektionsrate 42,3 %). Auch im Vergleich zu unbehandelten ESP-Patienten zeigten die LS eine nur geringfügig niedrigere Anzahl an Rejektionen (Differenz: 2,9 %). Somit sind die Rejektionsraten nach LS vergleichbar mit Organspenden verstorbener Spender und sogar ähnlich hoch wie in der Gruppe verstorbener Spender > 65 Jahre. Dies steht in klarem Widerspruch zu den Aussagen von Gill et al. (60) sowie den Vermutungen von Kuecuk et al. (47).

Worin könnten die Ursachen der hohen Rejektionsraten der LS begründet liegen? Wie oben beschrieben zeigt sich eine altersbedingte Zunahme der Rejektionen. Das durchschnittliche Spenderalter der LS lag bei 50.23 ± 11.9 Jahren, im Vergleich hierzu lag das mittlere Spenderalter in der Gruppe der Patienten < 55 Jahre+ bei 45.75 ± 13.72 , und in der Gruppe < 55 Jahre- bei 44.23 ± 14.35 (ANOVA n.s.; t-test LS vs. Pat. < 55 Jahre+: n.s.; LS vs. Pat. < 55 Jahre-: $p=0.443$). Das Empfängeralter der LS betrug im Mittel bei 44.09 ± 15.24 Jahren, in den beiden Gruppen der Patienten < 55 Jahre+/- war das Empfängeralter vergleichbar (n.s.), womit der Faktor "Alter" eher vernachlässigbar scheint.

Betrachtet man die CIT als zusätzlichen Faktor, so lag diese in der Gruppe der LS (180 ± 49 min) signifikant unterhalb denen der Patienten < 55 Jahre+ (669 ± 265 min) und der der Patienten < 55 Jahre- (796 ± 274 min). Somit scheint eine kurze CIT, zumindest bei der hier betrachteten Anzahl von LS, keinen positiven Einfluss auf die Anzahl der Rejektion zu haben.

Somit bleibt die Ursache der unerwartet hohen Rejektionsraten in der Gruppe der LS unklar. Allerdings muss man bedenken, dass die Patientenkohorte in der eigenen Studie mit $n=35$ sehr klein ausfiel, in den Arbeiten von Gill et al. wurden Daten von 7.006 LS ausgewertet. Sollten sich die beobachteten hohen Raten an Rejektionen bei den LS auch in weiteren Studie mit deutlich höheren Patientenzahlen bestätigen, würde eine Spenderorganvorbehandlung mit Steroiden auch im Rahmen von LS möglicherweise sinnvoll erscheinen, da es in der Vergleichsgruppe mit Patienten < 55 Jahren mit Steroidvorbehandlung zu einer deutlichen Reduktion der Rejektionsraten und somit zu deutlich besseren Ergebnissen kam. Da es jedoch ethisch fragwürdig erscheint, "gesunde" Organspender vor Explantation mit Steroiden zu

behandeln, wäre evtl. eine Transplantatvorbehandlung, allerdings nach Organentnahme, z.B. mittels einer Steroidtherapie während einer potenziellen Organperfusion denkbar.

4.2 Transplantatfunktion / Funktionsparameter

Als zweiter Schwerpunkt dieser Arbeit sollte untersucht werden, inwieweit sich eine Methylprednisolonvorbehandlung der Spenderorgane auf die initiale Transplantatfunktion auswirkt. Hierfür wurden Parameter herangezogen, welche Auskunft über die Nierenfunktion geben können (74). Dieses sind der Kreatinin- und der Harnstoffwert, ebenso wurde der Einsatz von Diuretika, die postoperative Diurese sowie eine ggf. notwendige postoperative Dialysebehandlung im Sinne einer delayed graft function betrachtet. Besonderes Augenmerk wurde hierbei auf die Gruppe des ESP gelegt, da bereits mehrere vorangegangene Studien eine verminderte initiale Funktion der marginalen Spenderorgane nach Transplantation in ältere Empfänger beschrieben (22, 35, 37, 59, 62, 75).

4.2.1 alle VS + vs. VS -

Analysiert man die Daten von allen verstorbenen Spendern, zeigen beide Gruppen sowohl bezüglich des Kreatinins als auch des Harnstoffs nahezu identische und somit keine signifikant unterschiedlichen Werte. In beiden Gruppen kommt es zu einem deutlichen Abfall der Kreatininwerte, an Tag 7 lagen die Werte um nahezu 50% niedriger als an Tag 0. In der Analyse der Harnstoffwerte zeigt sich zunächst ein Anstieg mit einem Maximum an Tag 3 in der vorbehandelten bzw. an Tag 4 in der unbehandelten Gruppe. Nachfolgend zeigten sich die Werte in beiden Gruppen regredient, erreichten jedoch die Ausgangswerte nicht. Der Grund hierfür dürfte in den nach Transplantation nicht mehr regelmäßig stattfindenden Dialysebehandlungen liegen, was auch die niedrigen Harnstoffwerte beider Vergleichsgruppen vor erfolgter Transplantation erklärt. In beiden Gruppen mussten postoperative Dialysebehandlungen bei Patienten mit delayed graft function durchgeführt werden (alle VS+ 25/63; alle VS- 28/69), allerdings waren hier die prozentualen Anteile der Patienten mit postoperativer Dialyse und somit delayed graft function nahezu gleich (VS+ 39,7%; VS- 40,6%). Insgesamt erreichten beide Gruppen vergleichbare Kreatinin- und Harnstoffwerte an Tag 7. Der Diuretikaverbrauch der vorbehandelten Gruppe lag an den ersten 7 Tagen geringfügig unterhalb der der Vergleichsgruppe bei nahezu gleicher Diurese.

Somit scheint die Steroidvorbehandlung bei Betrachtung des gesamten Patientenkollektives keinen signifikanten Einfluss auf die initiale Transplantatfunktion aufzuweisen.

4.2.2 ESP + vs. ESP -

In beiden Gruppen des ESP kam es zu einem deutlichen Abfall der Kreatininwerte in den ersten 7 Tagen, jedoch fielen die Werte in der Gruppe der unbehandelten Spenderorgane kontinuierlich ab, während die Gruppe der vorbehandelten Spenderorgane von Tag 1 bis 3 eine Plateauphase aufwies. Erst ab Tag 4 zeigten sich die Werte auch in dieser Gruppe regredient und lagen an Tag 7 nur geringfügig oberhalb der Werte der Vergleichsgruppe. Die Harnstoffwerte stiegen initial in beiden Gruppen mit einem Maximum an Tag 3 an. In der unbehandelten Gruppe sanken die Werte ab Tag 4, während die Werte von Patienten mit Organen vorbehandelter Spender bis Tag 7 erhöht blieben. Patienten der unbehandelten ESP-Gruppe erhielten an den ersten 3 Tagen geringfügig höhere Diuretikadosen, die Urinproduktion war hingegen in beiden Gruppen annähernd gleich. Auch in Bezug auf die postoperative Dialyseenotwendigkeit bei delayed graft function zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen [ESP+ 40,0% (8/20); ESP- 33,3% (4/12)].

Somit lässt sich kein signifikanter Unterschied nach Methylprednisolonvorbehandlung auf die Initialfunktion des Transplantats im ESP-Kollektiv nachweisen.

Dass es bei den unbehandelten ESP-Patienten zu einem geringeren Auftreten einer verzögerten Initialfunktion mit notwendiger Dialysebehandlung kam, lässt sich möglicherweise durch den Einfluss der CIT erklären. Im Vergleich ESP- vs. ESP+ weist die unbehandelte Gruppe eine tendenziell kürzere CIT als die der vorbehandelten Gruppe auf. Setzt man voraus, dass sich eine kurze CIT positiv auf die initiale Funktion der Spenderorgane auswirkt, wie bereits in den Arbeiten von Krüger et al. (23) sowie Beckurtsa et al. (24) postuliert, lässt sich die tendenziell bessere Initialfunktion des unbehandelten ESP- Kollektivs möglicherweise hierdurch erklären.

Insgesamt muss in dieser Betrachtung die doch sehr niedrige Fallzahl von insgesamt nur 33 Patienten in beiden ESP-Gruppen beachtet werden. Während des relativ kurzen Beobachtungszeitraum der Studie konnten leider keine weiteren ESP Patienten eingeschlossen werden. Um eine entsprechende Fallzahl betrachten zu können, müssten aus unserer Sicht der Beobachtungszeitraum ausgedehnt bzw. Daten aus mehreren Centren erhoben, analysiert und ausgewertet werden, um verlässliche Daten zu erheben.

4.2.3 Ältere Patienten ≥ 55 Jahre + vs. ältere Patienten ≥ 55 Jahre -

Auch in der Analyse der selbstgewählten Altersgrenze von ≥ 55 Jahren zeigt sich ein ähnliches Ergebnis. In der Gruppe ältere Patienten mit vorbehandelten Organen lagen die Werte für Kreatinin bis einschließlich Tag 7 oberhalb derer der älteren Patienten mit unbehandelten Transplantaten. Die Harnstoffwerte stiegen in beiden Gruppen an den ersten Tagen an und erreichten an Tag 4 ihr Maximum. Während die Werte der unbehandelten Gruppe nachfolgend sanken, blieben die Werte der vorbehandelten Gruppe erhöht, so dass an Tag 7 die Werte der vorbehandelten Gruppe leicht über denen der unbehandelten lagen. Beide Gruppen benötigten in den ersten 3 Tagen nahezu gleiche Diuretikadosen, ab Tag 4 konnte die Dosierung in der vorbehandelten Gruppe gegenüber der Vergleichsgruppe gesenkt werden, ohne dass eine geringere Urinproduktion hieraus resultierte. Die Anzahl der postoperativen Dialysebehandlungen bei delayed graft function war in beiden Gruppen annähernd gleich hoch (vorbehandelt: 48,2% [13/27], unbehandelt: 44,4% [8/18]).

Auch hier zeigten sich, wie bereits in den Gruppen des ESP, kürzere CIT für die unbehandelte Gruppe (n.s.).

Insgesamt zeigten sich auch bei dieser gewählten Altersgrenze keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Auffällig sind in beiden Kollektiven, ESP sowie ältere Patienten ≥ 55 Jahre, die hohen Raten der postoperativ notwendigen Dialysen. Dies könnte in einer generell schlechteren Initialfunktion älterer Spenderorgane begründet sein, wie in diversen Studien bereits beschrieben (22, 35, 37, 59, 62, 75). Ursächlich hierfür könnte eine bereits vorbestehende Schädigung älterer Organe sein. Mit höherem Patientenalter steigen die Risiken für arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus sowie Arteriosklerose. Des Weiteren wurde bereits in vorangegangenen Studien belegt, dass marginale Spenderorgane eine verminderte Fähigkeit haben adäquat auf Stress zu reagieren und entstandene Schäden zu reparieren (37, 52). Im Falle einer Organtransplantation kann es durch die Ischämie sowie die Reperfusion zu einem Schaden am Spenderorgan kommen, mit der Konsequenz einer reduzierten Regenerationsfähigkeit speziell älterer Organe. Dies kann nachfolgend zu einer verzögerten Initialfunktion führen.

In dieser Arbeit lag der Fokus auf der initialen Funktion der Spenderorgane. Wir konnten leider keine signifikanten Unterschiede zwischen den vorbehandelten sowie unbehandelten Gruppen des ESP sowie der Gruppe älterer Patienten ≥ 55 Jahre feststellen, womit der erhoffte positive

Einfluss einer Steroidvorbehandlung auf marginale Spenderorgane zumindest in unserem Patientenkollektiv ausblieb. Für die Verifizierung eines Einflusses der Steroidvorbehandlung auf die Langzeitfunktion der Transplantate müsste ein längerer Beobachtungszeitraum gewählt und wie bereits oben ausgeführt, ein deutlich größeres Patientenkollektiv untersucht werden.

4.2.4 ESP vs. NK

Folgt man den Aussagen von z.B. Giessing et al. (22), Zhou et al. (35), Colvin et al. (37), Boesmueller et al. (59) sowie Pascher et al. (61), so zeigen marginale Organe eine insgesamt schlechtere Transplantatfunktion als Organe jüngerer Patienten. Daher erwarteten wir auch in unserer Studie beim Vergleich ESP vs. NK schlechtere Ergebnisse für die Gruppe des ESP bezüglich der initialen Funktionsparameter nach Transplantation.

Im Vergleich ESP+ vs. NK+ zeigte sich in beiden Gruppen ein Abfall der Kreatininwerte nach Transplantation, in der Gruppe NK+ war der Abfall allerdings kontinuierlich, während es in der vorbehandelten ESP-Gruppe erst ab Tag 4 zu einem Rückgang der Kreatininwerte kam. Das vorbehandelte NK konnte in den ersten 7 Tagen den Kreatininspiegel um mehr als die Hälfte reduzieren, die Gruppe ESP+ konnte dies nicht erreichen. Es zeigten sich keine signifikant unterschiedlichen Werte bis einschließlich Tag 7.

Beide Gruppen zeigten bis Tag 2 eine Zunahme der Harnstoffwerte, ab Tag 3 stiegen die Werte des NK+ jedoch nur noch minimal an und fielen ab Tag 4 ab, während die Werte im ESP+ bis Tag 3 anstiegen und bis Tag 7 erhöht blieben. Der Unterschied zwischen den Gruppen war an Tag 7 statistisch signifikant. An den ersten 4 Tagen benötigte die Gruppe ESP+ mehr Diuretika als die Vergleichsgruppe um vergleichbare Diureseraten zu erreichen (n.s.). Bezüglich der postoperativen Dialysebehandlungen im Sinne einer delayed graft function, zeigten sich ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede sowie eine nahezu gleiche prozentuale Verteilung (ESP+ 40,0% [8/20] vs. NK+ 39,5% [17/43]).

Somit zeigt die Gruppe NK+ eine, zumindest bezüglich der Harnstoffwerte, signifikant bessere Initialfunktion als die ESP+ Gruppe und entspricht somit den Ergebnissen der oben genannten Studien. In den übrigen Analysen (Kreatinin/Diuretikaverbrauch/ Diurese) konnte überraschenderweise kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen nachgewiesen werden, wenn auch tendenziell bessere Werte für das NK gezeigt werden konnten. Insgesamt

überraschten auch die hohen Raten postoperativ notwendiger Dialysebehandlungen, welche zumindest in der NK Gruppe so nicht erwartet wurden.

Im Vergleich der unbehandelten Gruppen ESP- vs. NK- ergibt sich jedoch ein etwas anderes Bild. Hierbei kommt es in beiden Gruppen zu einem kontinuierlichen Abfall der Kreatininwerte. Beide Gruppen konnten die initialen Kreatininwerte mehr als halbieren, die Werte des ESP- lagen sogar, wider Erwarten, an allen Tagen unterhalb denen des NK-, wobei die Ausgangswerte des NK- höher lagen und insgesamt keine statistisch signifikanten Unterschiede gezeigt werden konnten. Bei den Harnstoffwerten kam es in beiden Gruppen zu einem initialen Anstieg der Werte mit einem Maximum an Tag 3 für ESP- und an Tag 4 für NK-, nachfolgend sanken die Werte in beiden Gruppen ab, erreichten den Ausgangswert jedoch nicht. Insgesamt lagen die Harnstoffwerte des ESP- von Tag 1 bis 7 oberhalb derer des NK- (n.s.), an Tag 7 wiesen beide Gruppen nahezu identische Werte auf. Patienten der unbehandelten ESP Gruppe erhielten an den ersten 3 Tagen mehr Diuretika um annähernd gleiche Mengen Urin wie die Vergleichsgruppe zu produzieren, ab Tag 4 lag die Dosierung der Diuretika jedoch schon unterhalb der des unbehandelten NK bei nahezu gleicher Diurese. Auch hier zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Eine delayed graft function mit notwendiger postoperativer Dialyse trat in der Gruppe ESP- tendenziell seltener auf als in der Vergleichsgruppe (ESP- 33,3% [4/12]; NK- 42,1% [24/57]); n.s.

Transplantate unbehandelter Spender des ESP zeigten somit überraschenderweise keine schlechtere oder verzögerte Initialfunktion im Vergleich zum unbehandelten NK, dieses Ergebnis widerspricht klar den Aussagen von Giessing, Zhou, Colvin, Boesmueller sowie Pascher et al.. Jedoch muss auch hier nochmals deutlich auf die geringe Fallzahl und die somit eingeschränkte Beurteilbarkeit hingewiesen werden.

Berücksichtigt man erneut den Einflussfaktor CIT, so zeigt sich bei den vorbehandelten Gruppen eine kürzere CIT für das ESP (ESP+ 556 ± 193 min, NK+ 653 ± 263 min, $p=0.106$). Trotz einer kürzeren CIT weist das ESP+ eine tendenziell schlechtere Initialfunktion als das NK+ auf, welches wie bereits oben erwähnt den Arbeiten von Giessing et al. (22), Zhou et al. (35), Colvin et al. (37), Boesmueller et al. (59) sowie Pascher et al. (61) entspricht und auf eine altersbedingte Verschlechterung der Organfunktionen hinweist.

In der Gruppe der unbehandelten Spenderorgane zeigen sich hingegen deutliche und statistisch signifikante Unterschiede bezüglich der CIT. Die CIT des ESP- lag deutlich unterhalb der des

NK- (ESP- 446 ± 145 min, NK- 766 ± 280 min, $p=0.0003$). Dies könnte eine Erklärung der überraschend guten Ergebnisse für die Initialfunktionen im unbehandelten ESP-Kollektiv sein. Bereits in den Arbeiten von Krüger et al. (23) sowie Beckurtsa et al. (24) wurde über die deutlich besseren Initialfunktionen von marginalen Spenderorganen mit kurzer CIT berichtet. In der Arbeit von Smith et al. (48) wurde sogar über eine nahezu identische Initialfunktion im Vergleich ESP vs. NK unter Reduktion der CIT für das ESP berichtet, was unseren Ergebnissen gleich kommt.

Somit scheint sich erneut eine kurze CIT als ein wesentlicher Faktor für eine gute Initialfunktion herauszukristallisieren. Aufgrund der kurzen CIT in der Gruppe des ESP- konnten nahezu gleich gute Initialfunktionen im ESP wie in der Gruppe des NK erreicht werden.

4.2.5 NK + vs. NK - sowie Patienten < 55 Jahre + vs. Patienten < 55 Jahre -

Eine der initialen Fragen war, ob es nach Steroidvorbehandlung der Spenderorgane zu einer verbesserten initialen Transplantatfunktion im ESP im Vergleich zu Patienten des Normalkollektivs kommt. Dies konnte, wie oben bereits ausgeführt, leider nicht belegt werden. Da jedoch auch die Patienten des NK z.T. mit Methylprednisolon vorbehandelt wurden, stellt sich natürlich auch die Frage, ob die Vorbehandlung einen Einfluss auf die Initialfunktion des NK und somit auf nicht marginale Spenderorgane hat. Um diese Frage zu beantworten, verglichen wir die Initialfunktion unbehandelter und vorbehandelter Spenderorgane im NK sowie in der selbstgewählten Altersgruppe von Patienten < 55 Jahre.

Im NK zeigten beide Gruppen über den gesamten Betrachtungszeitraum nahezu identische Kreatininwerte. Die Harnstoffwerte waren in der unbehandelten NK Gruppe von Tag 4 bis 7 im Vergleich zur vorbehandelten NK Gruppe erhöht (n.s). Zudem wurden in der Gruppe NK+ weniger Diuretika benötigt als in NK- Gruppe bei vergleichbarer Urinproduktion. Beide Gruppen wiesen annähernd gleich häufig eine delayed graft function mit Notwendigkeit einer postoperativen Dialysebehandlung auf (NK+ 39,5% [17/43] vs. NK- 42,1% [24/57]).

Insgesamt zeigten sich somit keine signifikanten Unterschiede bzgl. der initialen Transplantatfunktion zwischen den beiden Gruppen und somit keine signifikanten Auswirkungen einer Steroidvorbehandlung. Lediglich bei der Betrachtung der CIT zeigte sich eine signifikant kürzere CIT in der Gruppe des NK+ gegenüber dem NK-.

Ähnliche Daten ergaben sich für die selbstgewählte Altersgruppe Patienten < 55 Jahre. Die Kreatininwerte sanken in beiden Gruppen vergleichbar ab, die Harnstoffwerte waren von Tag 4

bis 7 in der vorbehandelten Gruppe niedriger (n.s.). Empfänger < 55 Jahre von unbehandelten Spenderorganen benötigten in den ersten 4 Tagen mehr Stimulation in Form von Diuretika um annähernd gleiche Urinmengen zu erzeugen wie die Vergleichsgruppe. Die Patienten der unbehandelten Gruppe benötigten prozentual häufiger eine Dialyse als die vorbehandelte Vergleichsgruppe (Patienten < 55 Jahre+ 33,3% [12/36] vs. Patienten < 55 Jahre- 39,2% [20/51]). Auch hier zeigten sich, bis auf die signifikant kürzere CIT in der Gruppe der Patienten < 55 Jahre+ vs. Patienten < 55 Jahre-, keine signifikanten Unterschiede bzgl. der initialen Funktion.

Zusammenfassend konnte somit in keiner der Patientengruppen (Ausnahme: Harnstoffwert ESP+ vs. NK+ an d7) ein signifikanter Effekt der Methylprednisolonvorbehandlung des Spenders auf die initiale Transplantatfunktion nachgewiesen werden.

Dieses Ergebnis steht im Einklang mit den Ergebnissen von mehreren z.T. älteren Studien mit ähnlich kleinen Patientenkollektiven wie z.B. Chatterjee et al. (68), Jeffery et al. (69) und Souillou et al. (70), in welchen ebenfalls keine signifikanten Unterschiede nach Vorbehandlung mit Steroiden (sowie in 2 Arbeiten + Cyclophosphamid) festgestellt wurden. Zu ähnlichen Ergebnissen kommen auch aktuellere Studien von Kainz et al. (71) und Reindl-Schwaighofer et al. (72). In der Studie von Kainz et al. wird beschrieben, dass es in ca. 25% aller Organspenden verstorbener Spender zu einem akuten Nierenversagen mit der Indikation einer mehr als einmal notwendigen Dialysebehandlung innerhalb der ersten Woche nach Transplantation kommt. Die Fragestellung war, ob es nach Gabe von 1000mg Methylprednisolon mindestens 3 Stunden vor geplanter Organentnahme zu einer Reduktion der Anzahl akuter Nierenversagen innerhalb der ersten Woche bzw. zu einer Verkürzung der Dauer des Organversagens kommt. Wie bereits oben erläutert, konnte in seinem Patientenkollektiv zwar histologisch eine Reduktion der inflammatorischen Zellen und somit eine entsprechende Wirksamkeit des verabreichten Kortikosteroids nachgewiesen werden, jedoch kam es im klinischen Follow up zu keiner Reduktion des als primären Endpunktes gesetzten akuten Nierenversagen/ delayed graft function oder zur Verkürzung der Dauer des Organversagens. Kainz et al. schlossen daraus, dass eine routinemäßige Gabe von Kortikosteroiden vor Organentnahme nicht zu empfehlen sei.

Somit können wir die Aussagen von Kainz et al. unterstützen, auch in unserer Arbeit zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bzgl. der delayed graft function mit notwendiger postoperativer Dialyse zwischen den jeweiligen Gruppen. In unserer Arbeit benötigten prozentual mehr

Patienten eine Dialysebehandlung als in der Studie von Kainz et al., jedoch werteten wir auch Dialysebehandlungen, welche nach Tag 7 notwendig wurden sowie bereits eine einmalig indizierte Dialyse.

Allerdings zeigen unsere Daten bezüglich des postoperativen Dialysebedarfs eine deutliche Altersabhängigkeit der eingeschränkten initialen Transplantatfunktion. Der Patientenpool von Kainz et al. bestand überwiegend aus jüngeren Patienten (mittleres Alter Spender 47,1 Jahre; mittleres Alter Empfänger 49,6 Jahre), in unserer Studie wurden überwiegend ältere Patienten untersucht. Benötigten junge Patienten < 55 Jahre durchschnittlich in 36,8% der Fälle eine erneute Dialyse, so betrug der Anteil älterer Patienten ≥ 55 Jahre bereits 46,7%. Somit können wir auch hier den Aussagen von Giessing et al. (22), Zhou et al. (35), Colvin et al. (37), Boesmueller et al. (59) sowie Pascher et al. (61) folgen, die besagen, dass marginale Spenderorgane eine schlechtere Initialfunktion aufweisen als nicht marginale Spenderorgane.

Jedoch muss auch hier erneut auf das kleine Patientenkollektiv von insgesamt nur 134 Patienten und der damit verbundenen eingeschränkten Beurteilbarkeit aufmerksam gemacht werden. Hinzu kommt, dass in unserer Studie lediglich die ersten 7 Tage nach erfolgter Transplantation analysiert wurden.

In einer weiterführenden Analyse des Patientenkollektives von Kainz et al., welche erst jüngst von Reindl-Schwaighofer et al. (72) publiziert wurde, wurde die Langzeitfunktion/ das Transplantatüberleben nach 5 Jahren analysiert. Auch hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen und somit kein positiver Effekt einer Methylprednisolonvortherapie auf die Langzeitfunktion bzw. das Langzeitüberleben der transplantierten Organe. Reindl-Schwaighofer postulierte, dass bei Patienten mit hohem Risiko einer delayed graft function möglicherweise eine wiederholte Gabe bzw. höhere Dosierung des Methylprednisolons zu anderen Ergebnissen führen könnte.

4.2.6 LS

Bereits in den Arbeiten von Gill et al. (60) wurde über eine bessere Initialfunktion von LS im Vergleich zu VS hingewiesen. In unserer Arbeit zeigte sich bei den LS sowohl für Kreatinin als auch für Harnstoff ein deutlicher Abfall der Laborwerte in den ersten 7d. Die Diurese lag oberhalb der aller anderen Gruppen, bei geringerem Diuretikabedarf. Bei den LS benötigten lediglich 14,7 % eine postoperative Dialyse.

Insbesondere im Vergleich zu marginalen Spenderorganen ergaben sich deutliche Unterschiede. So lagen z.B. die durchschnittlichen Werte für Kreatinin und Harnstoff im gesamten ESP Kollektiv an d7 3.97 ± 2.25 mg/dl, beim ESP- bei 2.82 ± 1.55 mg/dl und bei den LS bei 1.95 ± 1.41 mg/dl. Ähnlich verhielt es sich bei den Harnstoffwerten, hierbei lagen ESP+ Patienten an d7 bei 139.05 ± 52.28 mg/dl, ESP- Patienten bei 115.08 ± 46.4 mg/dl, Empfänger einer LS hingegen bei nur 66.83 ± 40.44 mg/dl deutlich oberhalb der Werte der LS. Somit zeigte sich eine tendenziell bessere Initialfunktion der LS, auch wenn weitere Einflussfaktoren wie das höhere Alter bei Verwendung marginaler Spenderorgane oder die erheblich verkürzte CIT der LS berücksichtigt werden müssen. Um den Einfluss dieser Faktoren so weit wie möglich zu minimieren, nahmen wir im Folgenden einen Vergleich zwischen LS und Patienten < 55 Jahren vor.

4.2.7 Patienten < 55 Jahre + sowie Patienten < 55 Jahre – vs. LS

Um eine Aussage über mögliche Vorteile einer LS gegenüber einer Organspende Verstorbener treffen zu können, müssen weitere Einflussfaktoren so weit wie möglich reduziert werden. Da bereits in früheren Arbeiten über schlechtere Initialfunktionen von älteren Spenderorganen berichtet wurde (22, 35, 37, 59, 61), wählten wir zum Vergleich die Patientengruppe < 55 Jahre (vorbehandelte und nicht vorbehandelte Spender), da hierbei zumindest der Faktor Alter nahezu vernachlässigt werden konnte. Alle drei Gruppen wiesen ein annähernd gleiches durchschnittliches Empfänger- sowie Spenderalter auf (siehe auch Absatz 4.1.6.; n.s.). Besonderes Augenmerk lag daher auf dem Unterschied zwischen der Gruppe der Patienten < 55 Jahre, die ein Organ von nicht vorbehandelten verstorbenen Spendern erhalten hatten und den Empfängern von Lebendspenden, da hier zusätzlich der Einflussfaktor Steroidvorbehandlung entfiel.

Bei der Betrachtung der Funktionswerte zeigten sich signifikante Unterschiede beim Vergleich von Patienten < 55 Jahre+ sowie Patienten < 55 Jahre- vs. LS, insbesondere bezüglich Kreatinin, Harnstoff und Urinproduktion. So war der Kreatininwert in der Gruppe der LS bereits ab dem ersten Tag deutlich regredient und fiel bis zum d2 fast um das 3-fache ab, nachfolgend blieb der Wert nahezu konstant. Im Vergleich hierzu fielen die Werte in den Gruppen < 55 Jahre+ und < 55 Jahre- über den gesamten Beobachtungszeitraum nur langsam ab. Somit ergaben sich an den Tagen 1 bis 4 sowie an Tag 7 signifikante Unterschiede im Vergleich LS vs. Patienten < 55 Jahre+ und an den Tagen 1 bis 6 im Vergleich LS vs. Patienten < 55 Jahre-. Auch bei

Betrachtung der Harnstoffwerte zeigte die Gruppe der LS einen starken initialen Abfall bis Tag 2 mit nachfolgend kontinuierlich abfallenden Werten. Die Gruppe der Patienten < 55 Jahre+ zeigte hingegen einen Anstieg bis Tag 2 mit anschließend kontinuierlichem Abfall, so dass sich in dieser Gruppe (Pat. < 55 Jahre+ vs. LS) an den Tagen 2 bis 4 sowie an Tag 6 signifikante Unterschiede ergaben. Bei den Patienten < 55 Jahre- zeigte sich sogar ein Anstieg der Harnstoffwerte bis d4 mit einem nachfolgenden leichten Rückgang der Werte, ohne den Ausgangswert jedoch wieder zu erreichen. Somit zeigten sich im Vergleich Pat. < 55 Jahre- vs. LS an den Tagen 2 bis 7 signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. Zudem benötigten die Gruppe der LS deutlich weniger Stimulation in Form von Diuretika (LS vs. Pat. < 55 Jahre- d 1 bis 3 statistisch signifikant) bei gleichzeitig gesteigerter Diurese (LS vs. Pat. < 55 Jahre+ d1; LS vs. Pat. < 55 Jahre- d1 sowie 6 statistisch signifikant). Bei den LS mussten sich 5 Patienten (5/34; 14,7%) einer erneuten Dialyse unterziehen, in der Gruppe der Patienten < 55 Jahre+ waren es 12 (12/36; 33,3%) und bei Patienten < 55 Jahre- 20 (20/51; 39,2%).

Somit zeigte sich eindeutig die Überlegenheit der LS gegenüber beiden und insbesondere der unbehandelten Gruppe verstorbener Spender < 55 Jahre mit einer deutlich besseren initialen Organfunktion, wie auch in den Arbeiten von Giessing et al. (22), Zhou et al. (35), Colvin et al. (37), Boesmueller et al. (59) Gill et al. (60) sowie Pascher et al. (61) beschrieben.

Die Überlegenheit der LS kann u.a. durch eine verkürzte CIT begründet werden. Bereits Krüger et al. (23), Beckurtsa et al. (24) sowie Gill et al. (60) wiesen auf eine deutlich verbesserte initiale Transplantatfunktion nach Reduktion der CIT hin. In unserer Studie lag die durchschnittliche CIT der LS bei 180 min, die der Patienten < 55 Jahre+ bei 669 min und die der Patienten < 55 Jahre- sogar bei 796 min (beide signifikant; $p < 0.0001$) und somit deutlich über der der LS.

Des Weiteren ist in der Literatur eine gesteigerte Produktion von pro-inflammatorischen Zytokinen bei hirntoten Spendern gegenüber LS beschrieben, was in der Folge zu einer erhöhten Abstoßungsrate führt. Eine Steroidvorbehandlung hirntoter Organspender bewirkt eine Reduktion pro-inflammatorischer Zytokine auf ein Niveau, welches mit dem in LS vergleichbar ist (47, 76). Ob die deutlichen Unterschiede zwischen der Gruppe der LS sowie der Patienten < 55 Jahre+/- auf eine verkürzte CIT, eine per se verminderte Produktion pro-inflammatorischer Zytokine in LS oder tatsächlich auf die Steroidvorbehandlung und die hieraus resultierende Reduzierung bereits gebildeter pro-inflammatorischer Zytokine zurückzuführen ist, kann in dieser Arbeit nicht eindeutig geklärt werden.

Unsere Daten zur initialen Transplantatfunktion belegen deutlich die Überlegenheit der LS und bestätigen somit die Beobachtungen anderer Arbeitsgruppen. So wurde über ein 10-Jahresüberleben bei LS von ca. 60 - 70%, bei Spenderorganen von verstorbenen Spendern hingegen von nur ca. 45% berichtet (60, 77, 78). Über die Langzeitfunktion bzw. Langzeitüberlebensraten kann aufgrund der Kürze des Beobachtungszeitraumes der vorliegenden Studie keine Aussagen getroffen werden.

Aus den beschriebenen Daten läßt sich bereits ein deutlicher Vorteil der LS gegenüber den Spenden von verstorbenen Organspendern erkennen. Hinzu kommen jedoch weitere Vorteile, wie z.B. die Planbarkeit der Operation. Im Falle einer LS können sowohl Spender als auch Empfänger optimal auf die Operation vorbereitet werden, die geplante Operation kann unter optimalen Bedingungen durchgeführt werden.

Des Weiteren ermöglicht eine LS die Durchführung einer "präemptiven Transplantation". Hierunter versteht man die geplante Lebendnierentransplantation noch vor Erreichen der Dialysepflicht des Empfängers, wodurch einer drohenden Komorbidität als Folge einer länger bestehenden Dialysepflicht vorgebeugt werden kann (79, 80). Dies trägt zu einem längeren Transplantatüberleben und einer verbesserten Langzeitfunktion bei. Auch kann hierdurch ggf. der Erhalt der Arbeitsfähigkeit bzw. eine nur vorübergehende Arbeitsunfähigkeit umgesetzt werden (81).

Ebenso wurde ein positiver Einfluss auf die Compliance bezüglich der postoperativen Medikamenteneinnahme insbesondere bei nichtverwandten Organspenden beobachtet, welches auf die emotionale Beziehung zwischen Spender und Empfänger zurückgeführt werden kann (82).

Ein weiterer Vorteil dürfte in der Kostenersparnis einer geplanten Operation gegenüber einer jahrelangen Dialysebehandlung inklusive der Versorgung der Folgekrankheiten darstellen (83). Auch wird durch die LS die Wartezeit auf ein geeignetes Spenderorgan reduziert, welches ebenfalls zur Kostendämpfung beiträgt.

Dem gegenüber stehen eine ca. 0,03% -ige Mortalität des Lebendspenders (84) sowie ein 12-17% -iges Risiko für Blutungen, Pneumothorax, Infektionen, Wunddehiszenzen und weiterer Komplikationen (77).

Auch in unserer Arbeit zeigt sich die Überlegenheit der LS durch deutlich bessere Initialfunktionen im Vergleich zu Organen verstorbener Spender. Allerdings zeigte sich in unserer Studie auch eine erhöhte Rate später Abstoßungsreaktionen, welche in diesem Ausmaß nicht zu erwarten war.

5 Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war es zu evaluieren, ob eine Methylprednisolon-Vorbehandlung von Spenderorganen verstorbenen Patienten eine Reduktion akuter Abstoßungsreaktionen bewirken kann. Hierfür sollten insbesondere die Patienten des ESP betrachtet werden, da dort besonders hohe Raten an Frührejektionen beschrieben wurden. Des Weiteren sollten die Funktionsparameter der Spenderorgane in den ersten 7 Tagen nach Transplantation analysiert werden, um festzustellen, ob eine Vorbehandlung der Spenderorgane mit Methylprednisolon einen Effekt auf die initiale Transplantatfunktion hat.

Nach Auswertung der Daten zeigten sich in unserem Patientenkollektiv keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Rejektionsraten im Vergleich von Methylprednisolon-vorbehandelten vs. unbehandelten Spenderorganen. Tendenziell konnten jedoch deutliche prozentuale Unterschiede bei den Rejektionsraten von z.T. bis zu 20 % beobachtet werden. Alle vorbehandelten Gruppen wiesen prozentual niedrigere Rejektionsraten als die Vergleichsgruppen auf. Somit lässt sich tendenziell ein positiver Effekt der Steroidvorbehandlung auf die Immunogenität des Spenderorgans belegen.

In der Subgruppenanalyse des ESP zeigten sich, entgegen der Erwartungen, keine erhöhten Raten an Frührejektionen im Vergleich zum Normalkollektiv, allerdings war eine deutlich erhöhte Rate an Spätrejektionen in der Gruppe der unbehandelten Spenderorgane zu beobachten. Die vorbehandelte Gruppe des ESP zeigte hingegen keine erhöhte Rate an späten Abstoßungsreaktionen, welches wir auf die Steroidbehandlung zurückführten. Somit konnte die These einer erhöhten Anzahl von frühen Rejektionen im ESP in unseren Analysen nicht bestätigt werden. Die beobachtete erhöhte Anzahl später Rejektionen konnte durch die Verabreichung von Steroiden vor Organentnahme vermindert werden.

Darüber hinaus wurde trotz Einsatz von Methylprednisolon und der daraus resultierenden verbesserten Transplantatfunktion in der vorbehandelten ESP Gruppe, eine altersbedingte Verschlechterung der Organfunktion nach Transplantation von marginalen Spenderorganen mit daraus resultierenden erhöhten Rejektionsraten im Vergleich zur jüngeren Altersgruppe beobachtet. Insgesamt war die altersbedingt erhöhte Rejektionsrate jedoch weniger ausgeprägt als erwartet.

Die Beobachtung, dass erhöhte Rejektionsraten vor allem in der Spätphase nach Transplantation auftraten, beschränkte sich nicht auf die Gruppe des ESP, vielmehr zeigte sich eine ähnliche Tendenz in allen beschriebenen Altersgruppen. In allen unbehandelten Spenderorganen, unabhängig vom Alter, zeigten sich erhöhte Abstoßungsraten nach Tag 7, durch Vorbehandlung konnte die Rate der Spätabstoßungen deutlich reduziert werden. Dies wurde insbesondere in der Altersgruppe < 55 Jahren deutlich, wo der Unterschied der Rejektionsraten zwischen vorbehandelten und nicht vorbehandelten Gruppe 20,1 % erreichte. Somit scheint sich ein positiver altersunabhängiger Effekt des Methylprednisolons auf die Rejektionsraten abzuzeichnen. Auch wenn kein statistische signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen gezeigt werden konnte, so scheint diesen Erkenntnissen folgend, eine Spendervorbehandlung mit Methylprednisolon für alle Altersgruppen sinnvoll.

Überrascht haben die hohen Raten an Rejektionen in der Gruppe der LS, welche denen der verstorbenen Spender nahezu gleich kamen. Da sich auch in der Gruppe der Patienten < 55 Jahre ein günstiger Effekt des Methylprednisolons auf die Rejektionsraten abzeichnete, wäre eine Steroidvorbehandlung auch im Falle einer LS theoretisch vorteilhaft, jedoch nur z.B. im Sinne einer Organperfusion nach Organentnahme, um den Spender nicht zusätzlich zu belasten.

Bei der Betrachtung der initialen Funktionsparameter nach Transplantation zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der vorbehandelten und der unbehandelten Gruppe (alle VS). Die Kreatinin- sowie Harnstoffwerte fielen in beiden Gruppen innerhalb der ersten 7 Tage rasch ab, auch der Diuretikaverbrauch, die Diurese sowie die Häufigkeit der postoperativ notwendigen Dialysebehandlungen waren in beiden Gruppen nahezu gleich.

In den Gruppen ESP sowie ältere Patienten ≥ 55 Jahre fielen geringfügig reduzierte initiale Organfunktionen der vorbehandelten Gruppen auf, es zeigte sich jedoch zu keinem Zeitpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied.

Im NK sowie bei Patienten < 55 Jahre zeigten Spenderorgane mit Vorbehandlung eine geringfügig bessere Initialfunktion als die Vergleichsgruppe, auch hier wurde jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied erreicht.

Somit konnte in keiner der Gruppen ein signifikanter Unterschied zwischen den vorbehandelten und den unbehandelten Spenderorganen bzgl. der initialen Funktionsparameter gezeigt werden. Auch eine zuvor vermutete Verbesserung der initialen Organfunktion von marginalen

Spenderorganen lies sich nicht nachweisen. Der Effekt der Methylprednisolonvortherapie scheint daher zumindest in Bezug auf die initiale Organfunktion nur sehr begrenzt zu sein.

Insgesamt wurde beim Vergleich ESP vs. NK eine altersbedingte Verschlechterung der initialen Organfunktion angenommen, die durch eine Steroidvorbehandlung minimiert werden sollte. Beim Vergleich vorbehandelter marginaler Spenderorgane mit vorbehandelten jüngeren Spenderorganen war trotz Vorbehandlung weiterhin eine schlechtere Initialfunktion in der Gruppe marginaler Spenderorgane gegenüber dem jüngeren NK zu beobachten. Zudem ergaben die Auswertungen der unbehandelten Spenderorgane in beiden Kollektiven nahezu identische Funktionswerte für marginale und jüngere unbehandelte Spenderorgane.

Die mit dem NK vergleichbare gute Organfunktion unbehandelter Spenderorgane des ESP-Kollektivs spricht für den Benefit einer verkürzten CIT im ESP.

Das Ziel, im ESP-Programm mit regionaler Organvergabe, die CIT zu verkürzen, konnte erreicht werden.

Insgesamt fällt eine schlussendliche Bewertung unserer Daten schwer. Zum einen konnten wir nur auf einen kleinen Patientenpool von insgesamt 169 Patienten inklusive 35 Lebendspenden zurückgreifen, und insbesondere in die ESP-Gruppen konnten lediglich 33 Patienten eingeschlossen werden. Dies limitiert die Aussagekraft der Studie. Zum anderen führten wir eine monozentrische prospektive klinische Beobachterstudie über 2 Jahre durch. Zusätzlich wurden klinische Entscheidungen, welche die Diagnostik sowie Therapie der Patienten betraf, von den zuständigen Stationsärzten/ Operateuren je nach medizinischer Indikation getroffen und unterlagen keinem vorher festgelegten Protokoll.

Weitere Untersuchungen mit einem deutlich größeren Patientenkollektiv über einen längeren Beobachtungszeitraum wären erforderlich, um die von uns beobachteten Resultate hinsichtlich des Effekts einer Steroidvorbehandlung auf die Transplantatfunktion zu verifizieren.

Das erwartungsgemäß gute Abschneiden der LS bezüglich der initialen Organfunktion bestätigt erneut die Bedeutung einer kurzen CIT, da hier der Faktor der Steroidvorbehandlung ausscheidet.

Möglicherweise wäre es die Kombination aus kurzer CIT und einer Spendervorbehandlung, die zu einer Verbesserung der initialen Organfunktion nach Transplantation führen könnte.

Auch wenn keine signifikanten Unterschiede bzgl. der Rejektions- und initialen Funktionsraten nach Methylprednisolonvorbehandlung zwischen den jeweiligen Gruppen festgestellt werden konnte, war zumindest tendenziell ein Einfluss der Vorbehandlung auf die transplantierten Organe zu erkennen. In allen vorbehandelten Gruppen zeigte sich eine verminderte Rejektionsrate von durchschnittlich 15,2% gegenüber den unvorbehandelten Gruppen. Auch wenn nur 15% der Patienten von einer Methylprednisolontherapie vor Organentnahme profitieren könnten und keine Rejektionen auftreten würden, wäre dies bereits ein erstrebenswertes Ergebnis.

Insgesamt wird bei weiterhin bestehendem Spenderorganmangel nach Wegen gesucht den Spenderpool zu erweitern, die Transplantatqualität zu erhöhen bzw. frühe Komplikationen rechtzeitig zu diagnostizieren und zu behandeln.

In den USA werden Scoringsysteme (KDRI/ KDPI) verwendet, um das Risiko eines Transplantatversagens vorab zu berechnen (28, 85). Des Weiteren werden präoperative Nierenbiopsien zur Beurteilung der Organqualität durchgeführt. Bei beiden Methoden besteht jedoch die Gefahr, dass transplantable Organe aufgrund einer Risikoberechnung bzw. möglicher unzureichender Bioplatqualität als nicht transplantabel eingestuft werden und nicht zur Transplantation frei gegeben werden. Dies führt u.U. zu einem nicht gerechtfertigten Verlust transplantabler Organe.

Da diese Methoden keine sicheren Auskünfte über das Outcome nach Transplantation geben, wird seit mehreren Jahren intensiv an Biomarkern geforscht, welche ein nicht invasives Monitoring erlauben und akute Rejektionen bereits deutlich vor den klinischen Symptomen anzeigen. Hiermit könnten Entscheidungen bzgl. Änderungen der immunsuppressiven Therapie frühzeitiger getroffen und somit das Langzeit-Outcome des Transplantates verbessert werden.

Auch die Politik sieht sich in der Verantwortung. So wurde kürzlich vom Bundesgesundheitsminister eine erneute Debatte über die Umstellung von der erweiterten Entscheidungs- zur Widerspruchslösung angestoßen, wie sie bereits in vielen anderen europäischen Ländern üblich ist. Dies wird aktuell in den verschiedenen Arbeitsgruppen sowie im Bundestag kontrovers diskutiert.

Zusätzlich wurde ein neuer Gesetzesentwurf für eine bessere Organisationsstruktur sowie für eine bessere Vergütung in den Transplantationskliniken eingebracht. Ziel ist es, den Kliniken die

entsprechende Zeit für die Organisation der Organspenden zu geben (Stärkung des Transplantationsbeauftragten, Einrichtung von Explantationsteams) und die tatsächlich entstandenen Kosten zu decken und somit bessere Voraussetzungen zu schaffen potentielle Organspender zu erkennen und entsprechend zu melden.

All diese Maßnahmen sollen dazu dienen, die Organqualität zu erhöhen bzw. frühe Komplikationen rechtzeitig zu erkennen. Aus unserer Sicht könnte eine Methylprednisolonvorbehandlung dazu beitragen akute Rejektionen zu reduzieren und somit eine möglichst langfristige zufriedenstellende Transplantatfunktion zu ermöglichen.

6 Literaturverzeichnis

- (1) T Schlich. Die Erfindung der Organtransplantation – Erfolg und Scheitern des chirurgischen Organersatzes (1880-1930). Campus Verlag Frankfurt/ New York
- (2) [www.Geschichte der Transplantation.de](http://www.Geschichte-der-Transplantation.de)
- (3) M Maibaum. Die Geschichte der Nierentransplantation. Dissertation 2002. Westfälische Wilhelms-Universität Münster
- (4) Novartis, Transplantation & Immunology. Handbuch Transplantation. mmi – Der Wissensverlag. 1. Ausgabe.
- (5) M.G. Krukemeyer, A.E. Lison. Transplantationsmedizin – Ein Leitfaden für den Praktiker. de Gruyter Verlag. 1. Ausgabe
- (6) www.tk.de/tk/behandlungen/organspende/organspende-voting/343382
- (7) <http://www.dso.de/organspende-und-transplantation/gesetzliche-grundlagen.html>
- (8) www.sueddeutsche.de/politik/transplantationsgesetz-deutsche-sollen-sich-zur-organspende-aeussern-1.1315496
- (9) www.bmg.bund.de/ministerium/presse/pressemitteilungen/2011-02/aenderungdestransplantationsgesetzes.html
- (10) <https://www.organspende-info.de/infothek/gesetze/transplantationsgesetz>
- (11) DSO-Deutsche Stiftung Organtransplantation; Jahresbericht 2017
- (12) Internationale Stiftung Eurotransplant. Leiden/ Niederlande. Number of post-mortem organs from donors registered from 2000 – 2007
- (13) DSO Jahresbericht 2014; http://www.dso.de/uploads/tx_dsodl/JB_2014_Web_1.pdf
- (14) DSO- Deutsche Stiftung Organtransplantation
- (15) Eurotransplant/ Organs transplanted in Germany, by year, by donor type, by organ/
http://statistics.eurotransplant.org/index.php?search_type=transplants+%28deceased+donor%29&search_organ=&search_region=Germany&search_period=by+year&search_characteristic=&search_text=
- (16) Deutsche Stiftung Organtransplantation. Anteil der Nierenlebendspender an der Nierentransplantation 1998 – 2007
- (17) https://www.eurotransplant.org/cms/index.php?page=pat_germany
- (18) Internationale Stiftung Eurotransplant. Leiden/ Niederlande. Number of transplants performed from post-mortem donors registered from 2000 – 2007
- (19) Eurotransplant Annual Report 2015 Eurotransplant International Foundation

- (20) Statistisches Bundesamt Deutschland – Neue Modellrechnung zur Lebenserwartung für Geburtsjahrgänge 1871 – 2004
- (21) <http://www.dso.de/servicecenter/downloads/grafikgalerien.html>
- (22) Giessing M, Conrad S, Schönberger B, Huland H, Budde K, Neumayer H-H. Nierenspende und Nierentransplantation im Alter. *Urologe* 2004 43:947-954
- (23) Krüger B, Zülke C, Fischereeder M, Leingärtner T, Kammerl M, Fürst A, Graeb C, Anthuber M, Jauch KW, Krämer BK. Early experience with the ET Senior Program “Old For Old”; better to be number one?. *Transpl Int* 2002, 15: 541-545.
- (24) Beckurtsa U, Stippela D, Polloka M, Arnsa W, Webera M, Hölschera A. Single-center experience with the “old for old” program for renal transplantation. *Transplant Proc.* 2001 Nov-Dec;33(7-8):3779-80.
- (25) Cohen B, Smits JM, Haase B, Persijn G, Vanrenterghem Y, Frei U. Expanding the donor pool to increase renal transplantation. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2005; 20: 34-41
- (26) Richtlinie gemäß § 16 Abs. 1 S. 1 Nr. 1 TPG für die Regeln zur Feststellung des Todes nach § 3 Abs. 1 S. 1 Nr. 2 TPG und die Verfahrensregeln zur Feststellung des endgültigen, nicht behebbaren Ausfalls der Gesamtfunktion des Großhirns, des Kleinhirns und des Hirnstamms nach § 3 Abs. 2 Nr. 2 TPG, Vierte Fortschreibung, Bundesärztekammer; Deutsches Ärzteblatt | 30. März 2015 | DOI: 10.3238/arztebl.2015.rl_hirnfunktionsausfall_01
- (27) Löw-Friedrich I., Schoeppe W. Transplantation – Grundlagen, Klinik, Ethik und Recht. Wissenschaftliche Buchgesellschaft Darmstadt 1996
- (28) Hellemans R.; Stel V.; Jager K.; Bosmans J.; Abramowicz D.; Do elderly recipients really benefit from kidney transplantation?; *Transplantation Reviews* 29 (2015) 197-201
- (29) Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, Held PJ, Port FK. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 1999;341:1725-30
- (30) Tonelli M, Wiebe N, Knoll G, Bello A, Browne S, Jadhav D, Klarenbach S, Gill J. Systematic review: kidney transplantation compared with dialysis in clinically relevant outcomes. *Am J Transplant* 2011;11:2093-109
- (31) G Löffler. Basiswissen Biochemie mit Pathobiochemie. Springer Verlag. 4. Auflage.2001
- (32) K. Murphy; P.Travers; M.Walport – Janeway Immunologie; 7. Auflage, Spektrum Akademischer Verlag Heidelberg 2009

- (33) H Rupperecht, Ch. Burchardi, N. Mistry-Burchardi, M. Fischeder, S. Weidner. Immunsuppression. Urban & Fischer. 1. Auflage. 2005
- (34) Martins P, Pratschke J, Pascher A, Fritschke L, Frei U, Neuhaus P, Tullius SG. Age and Immune Responce in Organ Transplantation. *Transplantation* 2005;79: 127-132
- (35) Zhou X, Rakheja D, Yu X, Saxena R, Vaziri N, Silva F. The aging kidney. *Kidney International* advanced online publication 2008;doi:10.1038/ki.2008.319
- (36) Melk A, Halloran P. Cell Senescence and Its Implications for Nephrology. *J Am Nephrol* 2001, 12: 385-393.
- (37) Colvin M.;Smith C.; Tullius S.; Goldstein D.; Aging and immune response to organ transplantation; *J Clin Invest.* 2017;127(7):2523-2529
- (38) Meier-Kriesche HU, Ojo AO, Cibrik DM, Hanson JA, Leichtman AB, Magee JC, Port FK, Kaplan B. Relationship of recipient age and the development of chronic allograft failure. *Transplantation* 2000; 70: 306-310.
- (39) Liu S, Lutz J, Antus B, Yao Y, Baik S, Illies F, Heemann U. Recipient age and weight affect chronic renal allograft rejection in rats. *JASN* 2001; 12: 1742-1749
- (40) Fritsche L, Hörstrup J, Budde K, Reinke P, Giessing M, Tullius S, Loening S, Neuhaus P, Neumayer HH, Frei U. Old-for-old kidney allocation allows successful expansion of the donor and recipient pool. *Am. J. Transplant.* 2003 Nov;3(11):1434-9.
- (41) Voiculescu A, Schlieper G, Hetzel GR, Hollenbeck M, Ivens K, Willers R, Sandmann W, Grabensee B. Kidney transplantation in the elderly: age-matching as compared to HLA-matching: a single center experience. *Transplantation* 2002 Apr 27;73(8):1356-9.
- (42) Lufft V.; Kliem V.; Tusch G.; Dannenberg B.; Brunkhorst R.; Renal transplantation in older adults: Is graft survival affected by age? A case control study. *Transplantation.* 2000 March 15; 69(5): 790-794
- (43) Pratschke J, Kofla G, Wilhelm MJ, Vergopoulos A, Laskowski I, Shaw GD, Tullius SG, Volk HD, Neuhaus P, Tilney NL. Improvements in early behavior of rat kidney allografts after treatment of the brain-dead donor. *Ann Surg.* 2001 Dec;234(6):732-40
- (44) Coates P, Colvin B, Kaneko K, Taner T, Thomson A. Pharmacologic, biologic, and genetic engineering approaches to potentiation of donor-derived dendritic cell tolerogenicity. *Transplantation* 2003; 0041-1337/03/7509-32S/0
- (45) Sterioff S, Zincke H, Waltzer WC, Moore SB, Frohnert PP, Offord KP. Factors influencing outcome of kidney allografts from pretreated cadaveric donors. *Arch Surg.*1981;116(1):73-77

- (46) Zincke H, Woods JE, Khan AU, Holley KE, Leary FJ. Immunological donor pretreatment in combination with pulsatile preservation in cadaveric renal transplantation. *Transplantation*. 1978;26(4):207-211
- (47) Kuecuk O, Mantouvalou L, Klemza R, Kotschka K, Volka H, Jonas S, Wesslau C, Tullius SG, Neuhaus P, Pratschke J. Significant reduction of proinflammatory cytokines by treatment of the brain-dead donor. *Transplant Proc*. 2005 Jan-Feb;37(1):387-8.
- (48) Smith J, Persijn G, Houwelingen H, Claas F, Frei U. Evaluation of the Eurotransplant Senior Program. The Results of the First Year. *American Journal of Transplantation* 2002; 2:664-670.
- (49) Reutzel-Selke A, Zschockelt T, Denecke C, Bachmann U, Jurisch A, Pratschke J, Schmidbauer G, Volk HD, Neuhaus P, Tullius SG. Short-term immunosuppressive treatment of the donor ameliorates consequences of ischemia/ reperfusion injury and long-term graft function in renal allografts from older donors. *Transplantation*. 2003 Jun 15;75(11):1786-92
- (50) W. Land. *Transplantationschirurgie*. Urban & Schwarzenberg. 2. Auflage 1996
- (51) R. Häring, H. Zilch. *Chirurgie mit Repetitorium*. De Gruyter. 3. Auflage 1992
- (52) Gingell-Little-John, M.; McGuinness D.; McGlynn L.; Kingsmore D.; Stevenson K.; Koppelstaetter C.; Clancy M.; Shields P.; Pre-Transplant CDKN2A Expression in Kidney Biopsies Predict Renal Function and Is a Future Component of Donor Scoring Criteria; *PLoS ONE* 8(7):e68133. 2013
- (53) DSO – Leitfaden für die Organspende; 4. überarbeitete Auflage; November 2016; https://www.dso.de/uploads/tx_dsodl/Leitfaden.pdf
- (54) De Fijter JW, Mallat MJ, Doxiadis I, Ringers J, Rosendaal F, Claas F, Paul L. Increased immunogenicity and cause of graft loss of older donor kidneys. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2001; 12. 1538-1546.
- (55) Ordemann R, Hutchinson R, Friedman J, Burakoff SJ, Reddy P, Duffner U, Braun TM, Liv C, Teshima T, Ferrara JL. Enhanced allostimulatory activity of host antigen-presenting cells in old mice intensifies acute graft-versus-host disease. *J. Clin. Invest*. 2002; 109: 1249-1256.
- (56) Castle SC, Uyemura K, Crawford W, Wong W, Makinodan T. Antigen presenting cell function is enhanced in healthy elderly. *Mech. Ageing Dev*. 1999; 107: 137-145.
- (57) Ordemann R, Hutchinson R, Friedman J, Burakoff SJ, Reddy P, Duffner U, Braun TM, Liv C, Teshima T, Ferrara JL. Enhanced allostimulatory activity of host antigen-presenting

- cells in old mice intensifies acute graft-versus-host disease. *J Clin Invest* 2002;109:1249-1256
- (58) Castle SC, Uyemura K, Crawford W, Wong W, Makinodan T. Antigen presenting cell function is enhanced in healthy elderly. *Mech Ageing Dev* 1999; 107: 137-145
- (59) Boesmueller C.; Biebl M.; Scheidl S.; Oellinger R.; Margreiter C.; Pratschke J.; Margreiter R.; Schneeberger S.; Long-Term Outcome in Kidney Transplant Recipients Over 70 Years in the Eurotransplant senior Kidney transplant Program: A Single Center Experience. *Transplantation: July 27th, 2011 – Volume 92 – Issue 2 – p 210-216*
- (60) Gill J, Bunnapradist S, Danovitch G, Gjertson D, Gill J, Cecka M. Outcome of Kidney Transplantations From Older Living Donors to Older Recipients. *American Journal of Kidney Diseases* 2008 Sep;52(3):541-52.
- (61) Pascher A, Reutzel-Selke A, Jurisch A, Bachmann U, Heidenhain C, Nickel P, Reinke P, Brandt C, Pratschke J, Frei U, Neuhaus P, Volk HD, Tullius SG. Alterations of the Immune Response with Increasing Recipient Age are associated with reduced Long-Term Organ Graft Function of Rat Kidney Allografts. *Transplantation* 2003; 76: 1560-1568
- (62) Schlieper G, Ivens K, Voiculescu A, Luther B, Sandmann W, Grabensee B. Eurotransplant Senior Program ‘old for old’: results from 10 patients. *Clin Transplantation* 2001; 15: 100-105.
- (63) Lewandowska D.; Czerwinski J.; Hermanowicz M.; Przygoda J.; Podobinska I.; Danielewicz R.; Organ Donation From Elderly Deceased Donors and Transplantation to Elderly Recipients in Poland: Number and Outcomes; *Transplantation Proceedings*, 48, 1390-1393 (2016)
- (64) Di Cocco P.; Orlando G.; Rizza V, De Luca L, D’Angelo M, Clemente K, Famulari A, Pisani F. Kidney transplantation from older donors. *Transplant Proc* 2011;43:1033-5
- (65) Nöldeke J.; „Five Year Analysis of the Eurotransplant Senior Program“ *Dissertation 2005, Charite – Universitätsmedizin Berlin*
- (66) Fijter J, Mallat M, Dixiadis I, Ringers J, Rosendaal F, Claas F, Paul L. Increased Immunogenicity and Cause of Graft Loss of Old Donor Kidneys. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1538-1546
- (67) Bradley B. Does the risk of acute rejection really decrease with increasing recipient age?. *Transpl Int.* 2000; 13: 42-44
- (68) Chatterjee SN, Terasaki PI, Fine S, Schulman B, Smith R, Fine RN. Pretreatment of cadaver donors with methylprednisolone in human renal allografts. *Surg Gynecol Obstet.*

- 1977 Nov; 145 (5): 729-32
- (69) Jeffery JR, Downs A, Grahame JW, Lye C, Ramsey E, Thomson AE. A randomized prospective study of cadaver donor pretreatment in renal transplantation. *Transplantation*. 1978 Jun; 25(6):287-9
- (70) Souillou JP, Baron D, Rouxel A, Guenel J. Steroid-cyclophosphamide pretreatment of kidney allograft donors. A control study. *Nephron* 1979; 24(4):193-7
- (71) Kainz A, Wilflingseder J, Mitterbauer C, Haller M, Burghuber C, Perco P, Langer RM, Heinze G, Oberbauer R. Steroid pretreatment of organ donors to prevent postischemic renal allograft failure: A randomized, controlled trial. *Annals of Internal Medicine* 2010 Aug 17;153(4):222-30
- (72) Reindl-Schwaighofer R, Kainz A, Jelencsics K, Heinzl A, Berlakovich G, Rempfort A, Heinze G, Langer RM, Oberbauer R. Steroid pretreatment of organ donors does not impact on early rejection and long-term kidney allograft survival: Results from a multicenter randomized controlled trial. *AM J Transplant* 2019 Jan;19:1770-1776
- (73) Amatschek S, Wilflingseder J, Pones M, Kainz A, Bodingbauer M, Mühlbacher F, Langer RM, Gerlei Z, Oberbauer R. The effect of steroid pretreatment of deceased organ donors on liver allograft function: A blinded randomized placebo-controlled trial. *Journal of Hepatology* 2012 June;56(6):1305-09
- (74) Deuber, Keller, Schwarz. *Nierenfunktion und Arzneimittel. Therapie, Kinetik, Wirkung, Toxizität.* Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart 2001
- (75) Jozwik A.; Domagala P.; Kieszek R.; Wsola M.; Serwanska-Swietek M.; Karpeta E.; Gorski L.; Bieniasz M.; Jonas M.; Berman A.; Paczek L.; Durlak M.; Chura A.; Kwiatkowski A.; renal Transplantation Using Kidneys procured from Elderly Donors Older Than 70 Years; *Transplantation Proceeding*,48,1477-1481 (2016)
- (76) Weiß, S. Einfluss des Hirntodes auf die Zytokinexpression in humanen Spenderorganen und die initiale Transplantatfunktion nach Lebertransplantation. (Dissertation); Charite – Universitätsmedizin Berlin; 2005
- (77) D'Alessandro AM, Sollinger HW, Knechtle SJ, Kalayoglu M, Kicken WA, Uehling DT, Moon TD, Messing EM, Bruskwitz RC, Pirsch JD. Living related and unrelated donors for kidney transplantation. A 28-year experience. *Ann Surg* 1995; 222: 353-362
- (78) Cortesini R, Pretagostini R, Bruzzone P, Alfani D. Living unrelated kidney transplantation. *World J Surg* 2002; 26: 238-242
- (79) www.medicom.cc/medicom/inhalte/nephro-news/entries/1166/entries_sec/878.php

- (80) Kasiske BL, Snyder JJ, Matas AJ, Ellison MD, Gill JS, Kausz AT. Preemptive kidney transplantation: the advantage and the disadvantaged. *Am Soc Nephrol* 2002; 13:1358-1364
- (81) www.transplantation_cbf.charite.de/patienten/transplantationsarten/blutgruppengleiche_lebenspende
- (82) Matas AJ, Gillingham KJ, Humar A, Dunn DL, Sutherland DE, Najarian JS. Immunologic and nonimmunologic factors: different risks for cadaver and living donor transplantation. *Transplantation* 2000; 69: 54-58
- (83) [www.nephro-basel.ch/de/informationmaterial/main Column Paragraphs/00/document/lebenspende_de.pdf](http://www.nephro-basel.ch/de/informationmaterial/main%20Column%20Paragraphs/00/document/lebenspende_de.pdf)
- (84) Johnson EM, Najarian JS, Matas AJ. Living kidney donation donor risks and quality of life. *Clin Transpl.* 1997; 11: 231-240
- (85) Heemann U, Renders L. Allocation strategies for elderly kidney transplant recipients. *Transplantation Reviews* 29 (2015) 201-204

7 Anhang

7.1 Abkürzungsverzeichnis

6-TGN	6-Thioguaninnukleotid
A.	Arteria
Ag	Antigen
AK	Antikörper
APZ	Antigen-präsentierende Zellen
bds.	beidseits
Bsp.	Beispiel
bzw.	beziehungsweise
CAN	chronischen Allotransplantat-Nephropathie
CD	cluster of differentiation
CIT	kalte Ischämiezeit
cm	Zentimeter
d	Tage
DNA	deoxyribonuclein acid
DSO	Deutsche Stiftung Organtransplantation
EEG	Elektroenzephalogramm
ESP	European Senior Program
ET	internationale Stiftung Eurotransplant
exkl.	exklusive
FK-BP 12	FK-506-binding-protein 12
Ggf.	gegebenenfalls
h	Stunden
HE	Hämalaun-Eosin
HIV	human immunodeficiency virus
HLA	Human Leukocyte Antigen
IFN	Interferon
Ig	Immunglobuline
IL	Interleukin
IMPDH	Inosinmonophosphatdhydrogenase

inkl.	Inklusive
J	Jahre
KHK	koronare Herzkrankheit
Lig.	Ligamentum
LS	Lebenspender
LTx	Lebertransplantation
M.	musculus
mg	Milligramm
MHC	Major Histocompatibility Complex
Min	Minuten
mind.	mindestens
ml	Milliliter
Mm.	musculi
mm	Millimeter
MPA	Mycophenolsäure
n	Fallzahl
NK	Normalkollektiv
n.s.	nicht signifikant
NF-AT	nuclear factor of activated T cells
NF κ b	nuclear factor kappa beta
Pat.	Patienten
PCR	polymerase chain reaction
RNA	ribonucleic acid
SSW	Schwangerschaftswoche
TNF	Tumornekrosefaktor
u.U.	unter Umständen
u.a.	unter anderem
V.	Vena
V.a.	Verdacht auf
VS	verstorbene Spender
vs.	versus
z.B.	zum Beispiel

7.2 Eidesstattliche Versicherung

Ich, Sabine Hofer, versicher an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema “Der Einfluss einer Steroidvorbehandlung von Spenderorganen auf die initiale Transplantatfunktion nach allogener Nierentransplantation” selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe “Uniform Requirements for Manuscripts (URM)” des ICMJE – www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitungen) und Resultaten (insbeondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen der URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen der URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidestättlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewußt.”

Datum: 22.02.2020

Unterschrift

7.3 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

7.4 Danksagung

Ich bedanke mich recht herzlich bei Prof. Dr. med. J. Pratschke für die Überlassung des Dissertationsthemas sowie die gute Betreuung.

Ein ganz besonderer Dank geht an Fr. Dr. Anja Reutzel-Selke für Ihre über die letzten Jahre anhaltend engagierte und hervorragende Betreuung und Unterstützung.

Des Weiteren möchte ich mich bei meinen Mitdoktoranten Sandy Wendt sowie Dr. Johannes Schuller für die gemeinsame Arbeit danken.

Schließlich danke ich meinen Eltern sowie meinem Ehemann für die liebevolle Unterstützung in den letzten Jahren.